

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen

Abteilung Innere Medizin I

(Schwerpunkt: Gastroenterologie, Gastrointestinale Onkologie, Hepatologie, Infektiologie und Geriatrie)

**Kolonisation mit multiresistenten gramnegativen
Bakterien (MRGN) bei Krankenhausaufnahme:
Epidemiologie und klinische Aspekte**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Armean, Sabina

2020

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Universitätsprofessor Dr. E. Tacconelli

2. Berichterstatter:

Universitätsprofessor Dr. P. Martus

Tag der Disputation: 13.01.2020

Inhaltsverzeichnis

1.	EINLEITUNG	1
1.1	Das Problem der Antibiotikaresistenzen	1
1.2	Resistenzmechanismen	2
1.3	Community-acquired vs. healthcare- associated Kolonisationen und Infektionen.....	4
1.4	Resistenzsituation in Deutschland und Europa.....	7
	1.4.1 Verbreitung und Häufigkeit grampositiver Erreger: MRSA	7
	1.4.2 Verbreitung und Häufigkeit gramnegativer Erreger: Escherichia coli.....	9
	1.4.3 Verbreitung und Häufigkeit grampositiver Erreger: Vancomycin-resistente Enterokokken	10
	1.4.4 Antibiotikaverbrauch	13
1.5	Multiresistente gramnegative Erreger	17
1.6	Multiresistente grampositive Erreger.....	19
1.7	Infektionsprävention gemäß der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert-Koch Institut (RKI).....	22
	1.7.1 MRSA	22
	1.7.2 VRE	23
	1.7.3 3 und 4 MRGN.....	23
1.8	Fragestellung und Zielsetzung	26
2.	MATERIAL UND METHODEN	27
2.1	Probanden und Rekrutierung	27
	2.1.1 Studiendesign	27
	2.1.2 Probanden	27
	2.1.3 Ein- und Ausschließkriterien und Dauer	28
	2.1.4 Teilnehmende Stationen.....	29
	2.1.5 Ethik.....	30
2.2	Begriffsdefinitionen.....	30

2.2.1	Kolonisation	30
2.2.2	Infektion	30
2.2.3	Multiresistente Erreger (MRE)	31
2.2.4	Dritt-Generations-Cephalosporin resistente Enterobacteriaceae (3GCREB)	32
2.2.5	Vancomycin resistente Enterokokken (VRE).....	33
2.3	Studienaufbau	33
2.4	Materialentnahme.....	35
2.5	Mikrobiologische Diagnostik.....	36
2.5.1	Durchführung der semiquantitativen Analyse der Stuhlprobe bzw. des Rektalabstrichs auf ESBL-Enterobacteriaceae und VRE	36
2.5.2	Methoden.....	39
2.5.3	Molekularer Nachweis von ESBL-Genen	39
2.5.4	Molekularer Nachweis von Carbapenemase-Genen	39
2.6	Statistische Analyse	40
3.	ERGEBNISSE	41
3.1	Charakteristika der Studienpopulation	41
3.1.1	Epidemiologische Daten	41
3.1.2	Risikofaktoren	43
3.1.3	Follow-up	44
3.2	Epidemiologie die multiresistenten Erreger.....	45
3.3	Ergebnisse der univariaten Risikofaktorenanalyse	47
3.4	Ergebnisse der multivariaten Analyse	53
3.5	Vergleich zwischen den Zentren	54
3.6	Outcome.....	57
4.	DISKUSSION	58
4.1	Prävalenz von MRE bei Aufnahme ins Krankenhaus.....	58
4.2	Charakteristika der Erreger	59
4.3	Regionale Unterschiede in Deutschland	59

4.4	Risikofaktoren.....	60
4.4.1	Antibiotikaeinnahme	60
4.4.2	Reisen außerhalb Deutschlands.....	61
4.4.3	Aufenthalt im Altenpflegeheim	62
4.4.4	Aufenthalt im Krankenhaus.....	63
4.4.5	Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren.....	64
4.4.6	Andere Risikofaktoren	64
4.5	Follow-up.....	66
4.6	Limitationen der Studie.....	66
4.7	Schlussfolgerung.....	67
5.	ZUSAMMENFASSUNG	69
6.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	71
7.	TABELLENVERZEICHNIS	74
8.	LITERATURVERZEICHNIS	75
9.	VERÖFFENTLICHUNGEN	84
10.	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL.....	85
11.	ANHANG.....	86
11.1	Fragebogen	86
11.2	Einsendeschein	88
11.3	Patienteninformation	89
11.4	Patienteninformation	92

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

3GCREB	Dritt-Generations-Cephalosporin-resistente Enterobacteriaceae
3/4MRGN	Multiresistente gramnegative Stäbchenbakterien mit Resistenz gegen drei, beziehungsweise vier definierte Antibiotikagruppen entsprechend KRINKO
95% KI	95%-Konfidenzintervall
Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
d. h.	das heißt
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
ESBL	Extended Spectrum β -Lactamase-bildende Bakterien
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
h	Stunde
i.v.	intravenös
M	mean, Mittelwert
MRE	Multiresistente Erreger
MRO	multiresistant organisms
MRGN	Multiresistente gramnegative Bakterien
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
N	Number
N/A	nicht auswertbar
n. s.	nicht signifikant
OR	Odds Ratio
SD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
u. a.	unter anderem
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
z. B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1 Das Problem der Antibiotikaresistenzen

Antibiotikaresistenz ist ein weltweit verbreitetes Phänomen, das Behandlungsmöglichkeiten verschiedenster Infektionen kompromittiert [1]. Antibiotikaresistenz kann zur Entwicklung sogenannter „multiresistenter“ Organismen (MRO) führen. Diese „multiresistenten“ Erreger (MRE) stellen eine der größten Bedrohungen für die Patienten, aber auch für das Gesundheitswesen in der heutigen Medizin dar. Eine Infektion oder Kolonisation mit multiresistenten Erregern führt zu einer erhöhten Mortalität und Morbidität der Patienten, sowie zu längeren Krankenhausaufenthalten, höheren Ausgaben und höheren medizinischen Kosten [2, 3]. Bei den meisten Patienten sind in erster Linie schwere Grunderkrankungen, aber auch eine initial nicht adäquate oder verzögerte Therapie für die schwerwiegenden Folgen einer Infektion mit multiresistenten Keimen verantwortlich [2].

Resistenzen gegen ein Antibiotikum liegen dann vor, wenn ein Mikroorganismus in Gegenwart einer Antibiotikakonzentration wächst bzw. überlebt, die in der Regel ausreichen würde, einen Organismus der gleichen Spezies zu hemmen oder abzutöten [4]. Die Entstehung von Antibiotikaresistenz ist ein natürlicher, evolutionärer Prozess, der allerdings durch den Missbrauch von Antibiotika bei Mensch und Tier beschleunigt werden kann [5]. Risikofaktoren, die eine Kolonisation mit antibiotikaresistenten Bakterien begünstigen können, sind u. a. folgende: Kontakt zu Haustieren, Auslandsreisen [6], Fleischkonsum [7] oder Aufenthalt in einem Altenpflegeheim [8]. Außerdem besteht eine Korrelation zwischen dem Ausmaß des Antibiotikakonsums und den Resistenzraten: Je mehr Antibiotika in einem bestimmten Setting eingesetzt werden, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit Resistenzen zu entwickeln. Das zeigten sowohl Studien aus Krankenhäusern, als auch in der Allgemeinbevölkerung [9, 10].

Erstmals wurden Antibiotikaresistenzen in Krankenhäusern beobachtet [11]. In den Jahren 1950–1960 wurden Resistenzen gegen mehrere Antibiotika bei Darmbakterien entdeckt, im Speziellen bei *Escherichia coli*, *Shigella* spp. und

Salmonella spp. [12]. Aufgrund des erhöhten Einsatzes von Antibiotika, haben sich die Resistenzen inzwischen auch auf andere Bakterienstämme ausgebreitet, bzw. wurden Resistenzen auch bei anderen Stämmen entdeckt. Vor allem in den Ländern, in denen Antibiotika nicht rezeptpflichtig waren, konnte diese Entwicklung beobachtet werden [13].

Das Problem der Antibiotikaresistenzen beschränkt sich jedoch nicht nur auf Krankenhäuser, sondern betrifft auch die Allgemeinbevölkerung/ den ambulanten Sektor, diese ist gleichermaßen mit MRO belastet [14]. Bakterielle Besiedlungen der Haut und der Schleimhäute gehen in der Regel einer invasiven Infektion voraus. Eine Kolonisation mit multiresistenten Keimen ist an sich meistens harmlos; betroffene Personen werden zu chronischen Kolonisatoren oder spontan negativ. Allerdings kann die Schutzfunktion der Haut und der Schleimhäute beispielsweise im Falle einer Infektionskrankheit oder eines Traumas durchbrochen werden, sodass die Mikroorganismen in den Körper eindringen und eine Infektion auslösen können [15].

Da die übliche empirische Therapie ggf. nicht wirkt, ist eine schnelle Erkennung dieser Infektionen und die adäquate Behandlung von großer Bedeutung. Die Therapie einer Infektion mit multiresistenten Erregern ist schwieriger und teurer als die Therapie einer Infektion mit sensiblen Keimen, und nicht immer erfolgreich. Wenn kein Reserveantibiotikum mehr wirkt, oder aber mehrere unerwünschten Arzneimittelwirkungen als die Standardtherapie mit sich bringt, führt solch eine Infektion nicht selten zum Tod [14].

1.2 Resistenzmechanismen

Antibiotikaresistenzen sind unvermeidlich. Bakterien passen sich über die Zeit aufgrund ihrer schnellen Generationenzeit rasch an veränderte Umweltbedingungen an. Sie verfügen sowohl über unspezifische als auch spezifische Mechanismen um schädlichen Verbindungen, wie z. B. Antibiotika zu widerstehen. Die Prävalenz resistenter Organismen steigt immer weiter an, und jedoch bleiben Antibiotika unverzichtbar in der modernen Medizin [16].

Das Verständnis der wissenschaftlichen Grundlagen der antimikrobiellen Resistenz ist essentiell um dieser Bedrohung begegnen zu können. Die Entstehung von Resistenzen in Mikroorganismen ist ein natürliches Phänomen, das jedoch durch verschiedene Faktoren verstärkt werden kann, wie zum Beispiel antimikrobielle Exposition im Gesundheitswesen, in der Landwirtschaft, aber auch in der Umwelt wie z. B. Gewässern. Auch die Übertragung wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst, z. B. von den Standards der Infektionskontrolle und des Hygienemanagements, dem Zugang zu/ der Verfügbarkeit von reinem Wasser und Antibiotika, angemessenen diagnostischen Möglichkeiten, sowie Reiseverhalten und Migrationsentwicklungen [6, 17-20].

Mikroorganismen können entweder intrinsisch resistent sein oder Resistenzen entwickeln bzw. akquirieren. Resistenzen können sich auch durch direkten Gentransfer oder als Resultat einer Mutation entwickeln. [4]. Die Arzneimittelresistenzen können sich durch verschiedenste Mechanismen auch von einem Bakterium zum anderen ausbreiten, so wie Plasmide, Bakteriophagen, DNA oder Transposons. Die Mechanismen die dies ermöglichen sind die Konjugation (Übertragung von DNA durch direkten Zell-Zell-Kontakt über eine Zytoplasmabrücke), die Transformation (Aufnahme freier, "nackter" DNA durch einen Prokaryonten) und schließlich die Transduktion (Übertragung von DNA von einem Bakterium auf ein anderes oder auf eine eukaryotische Zelle durch Phagen) [14].

Resistenzmechanismen sind sehr unterschiedlich, so richten sich beispielsweise manche direkt gegen das Antibiotikum: Enzyme wie z. B. die β -Lactamasen, welche β -Lactam-Antibiotika wie z. B. Penicilline und Cephalosporine zerstören. Andere zielen auf den Transport der Arzneimittel, so vermittelt z. B. ein aktiver Transport von Medikamenten aus der Zelle Resistenzen gegen Tetracycline, Chloramphenicol und Fluorochinolone [21]. Einen weiteren Mechanismus stellt die Modifikation des intrazellulären Angriffsziels des Arzneimittels dar, z. B. das Ribosom, metabolische Enzyme oder die Proteine, die an der DNA-Replikation oder Zellwandsynthese beteiligt sind. Das Antibiotikum ist damit nicht mehr in der Lage, vitale Funktionen in der mikrobiellen Zelle zu hemmen. Ein vierter wichtiger Mechanismus ist die Entwicklung von ausweichenden Stoffwechselwegen, so z.

B. für die Folsäure-Synthese; somit entstehen Resistenzen gegen Sulfonamide [14].

Strategien zur Reduktion der Antibiotikaresistenzen sollten demnach sehr umfassend sein und verschiedenste Faktoren in Betracht ziehen: den Resistenzmechanismus, den Mikroorganismus, das Antibiotikum und den Kontext des Auftretens der Resistenzen. Parallel zur Entwicklung neuer Antibiotika sollte die Forschung eng mit Bereichen des Gesundheitswesens, der Landwirtschaft und der Umwelt zusammenarbeiten [17].

Vorschläge zur effektiven Verwaltung und Verhinderung von Antibiotikaresistenzen wären u. a. folgende: Surveillance der Resistenzraten, Verbesserung der Evidenzbasis durch Forschung, Verbesserung der Infektionsprävention und -kontrolle, Isolation von Patienten, die potentiell mit einem multiresistenten Erreger besiedelt sind (wobei in diesem Fall bedacht werden muss, dass durch eine Isolation zusätzliche Kosten entstehen können und die Behandlung des Patienten ggf. durch geringeren Kontakt zu medizinischem Personal leiden kann), Optimierung der Verschreibung von Antibiotika (z. B. Antimicrobial Stewardship), Einführen neuer Therapieansätze (z. B. Forschung an neuen Antibiotikaklassen, Mikrobiota-basierte Therapien oder personalisierte Medizin) [4, 14]. In diesem Rahmen ist auch die starke Zusammenarbeit auf nationalem und internationalem Niveau zwischen den Gesundheitssystemen von großer Bedeutung, um weitere Ausbrüche zu verhindern [22].

1.3 Community-acquired vs. healthcare- associated Kolonisationen und Infektionen

Antibiotikaresistenz entwickelt sich nicht nur in der Krankenhausumgebung. Aufgrund der ständigen Weiterentwicklung des Gesundheitssystems gibt es keine klaren Grenzen mehr zwischen traditionellen Einrichtungen des Gesundheitswesens und der Allgemeinbevölkerung, zu welcher beispielsweise Pflegeheime gehören. Diese sind zusammen mit ambulanten medizinischen Einrichtungen, wie

z. B. Dialysestationen oder onkologischen Tageskliniken, ebenfalls wichtige Reservoir für multiresistente Keime [4, 23].

Als im Krankenhaus (nosokomial) erworben gilt eine Infektion dann, wenn keine Hinweise existieren, dass die Infektion bereits bei der Aufnahme in das Krankenhaus vorhanden oder in der Inkubationsphase befindlich war. Das Zeitintervall, innerhalb dessen Infektionen oder Erreger noch nicht als nosokomial erworben gelten, umfasst meistens die ersten 48 Stunden nach Aufnahme des Patienten in das Krankenhaus, wobei die Dunkelziffer der "mitgebrachten" Keime wahrscheinlich sehr hoch ist [24]. Typische Erreger von nosokomialen Infektionen sind *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, Enterokokken, *Klebsiella* spp., *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter cloacae* und *Enterobacter aerogenes*.

Mit dem Gesundheitswesen assoziierte Infektionen werden durch Friedman et al. dadurch definiert, dass sie mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen [25]: (1) der Patient hat eine intravenöse Therapie zu Hause erhalten oder hat professionelle Pflege durch eine Pflegeagentur bekommen; (2) der Patient war in einem Krankenhaus, auf einer Dialysestation oder hat eine Chemotherapie in den 30 Tagen vor der Infektion empfangen; (3) der Patient war stationär zur Behandlung mindestens zwei Tage in einem Akutkrankenhaus in den letzten 90 Tagen vor der Infektion; oder (4) wohnt in einem Pflegeheim.

Ambulant erworbene Infektionen werden hingegen dadurch definiert, dass sie in den ersten 48 Stunden nach der Krankenhausaufnahme entdeckt werden und der Patient keinen vorangehenden Kontakt zu Pflegediensten hatte.

Mit dem Gesundheitswesen assoziierte Infektionen repräsentieren bis zu 50 % der Patienten mit Infektionen, die aus der in ein Krankenhaus aufgenommen werden [25, 26]. Der Anteil erhöht sich aufgrund des steigenden Alters der Patienten und auch wegen der Multimorbidität ständig. Es kommt häufiger zu medizinischen und chirurgischen Eingriffen, die mit häufigeren Krankenhausaufenthalten einhergehen; somit steigt auch das Risiko einer Kolonisierung mit einem multiresistenten Erreger [27].

Morgand et al. zeigten, dass Stämme im ambulanten Bereich mehr Virulenzfaktoren als Krankenhaus-assoziierte Stämme besitzen, vor allem unter jenen phylogenetischen Gruppen (z. B. *Escherichia coli* spp.), die klassischerweise als "weniger virulent" bezeichnet werden. Außerdem unterschied sich die Verteilung der Virulenzfaktoren zwischen Stämmen im ambulanten Bereich bzw. in Krankenhäusern sehr, was darauf hindeuten könnte, dass die bakteriellen Eigenschaften aufgrund der jeweiligen Umwelt oder wirtsspezifischer Faktoren verschieden sind. Allerdings sind die Mechanismen dieser Unterschiede noch unklar [28]. Außerdem lieferten Cardoso et al. Beweise, dass mit dem Gesundheitswesen assoziierte Infektionen sich von jenen im ambulanten Bereich bzw. in Krankenhäusern wesentlich unterscheiden. Diese stellen in Hinsicht des mikrobiologischen Profils eine separate Gruppe von Infektionen dar [29].

Ben-Ami et al. charakterisierten in einer Metaanalyse Risikofaktoren für eine Infektion durch ESBL-bildenden Enterobacteriaceae im ambulanten Bereich an sechs Zentren in Europa, Asien und Nordamerika. Zu diesen gehören Indikatoren wie Kontakt mit dem Gesundheitswesen (kürzlich Krankenhausaufenthalt oder Wohnen in einem Pflegeheim, kürzliche Operationen oder Blasenkatheter), Einsatz von antibakteriellen Mitteln, verminderte Leistungsfähigkeit, Schwere der Erkrankung und das Vorhandensein von Komorbiditäten (z. B. Lungenerkrankungen, Kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, Malignome, Nierenerkrankungen u. a.). Fünf Risikofaktoren waren laut der multivariaten Analyse unabhängig prädiktiv für einen positiven ESBL-Befund: männliches Geschlecht, ein Lebensalter von mehr als 65 Jahren, kürzlicher Einsatz von Antibiotika (in den vergangenen drei Monaten), kürzlicher Krankenhausaufenthalt (in den letzten drei Monaten) und das Leben in einem Pflegeheim [30].

1.4 Resistenzsituation in Deutschland und Europa

1.4.1 Verbreitung und Häufigkeit grampositiver Erreger: MRSA

Die Anzahl der Infekte, aber auch Besiedlungen durch MRSA ist in dem letzten Jahrzehnt in Europa angestiegen. Vor allem Intensivstationen sind in höherem Maße von MRSA-besiedelten Patienten betroffen, gefolgt von Normalstationen der Inneren Medizin und der Chirurgie [31]. Die skandinavischen Länder weisen bei *Staphylococcus aureus*-Infektionen einen MRSA-Anteil von unter 1% auf. Andere Länder wie Spanien, Italien, Portugal, Rumänien oder Großbritannien erreichen einen MRSA-Anteil von 20-25% (**Abb. 1** Anteil an Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* Isolaten in Europa laut EARS in den Jahren 2008 (links) und 2014 (rechts). Daten des European Antimicrobial Resistance Surveillance System Network (EARS-Net).).

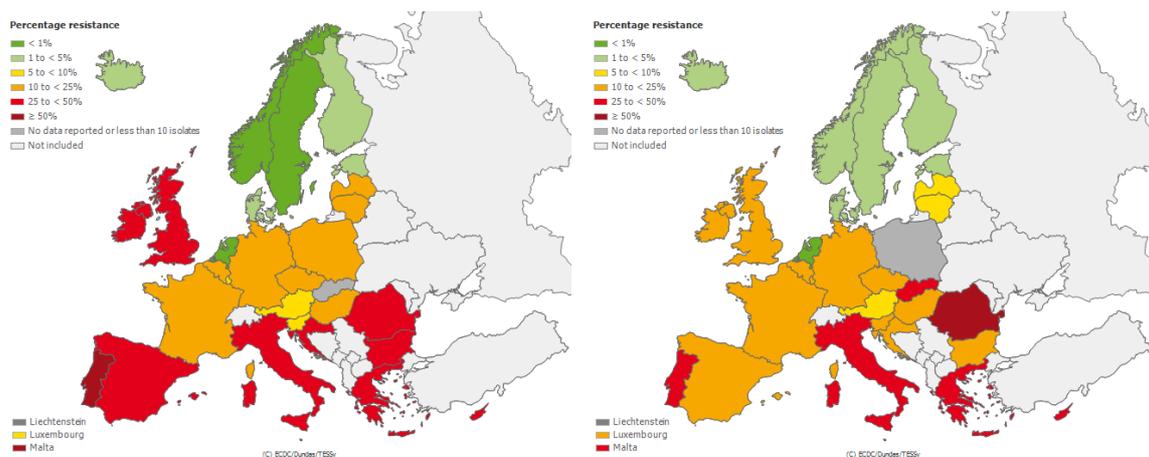


Abb. 1 Anteil an Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* Isolaten in Europa laut EARS in den Jahren 2008 (links) und 2014 (rechts). Daten des European Antimicrobial Resistance Surveillance System Network (EARS-Net). Quelle: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx (25.05.2016)

Die Zahlen der MRSA-Nachweise in Deutschland sind gemäß der Abbildung des EARRS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System Network) von 2008 bis 2014 mit 10-20% eher konstant geblieben, in den letzten 3 Jahren sogar um 5% gesunken (**Abb. 2** Methicillin-Suszeptibilität und -Resistenzraten von *Staphylococcus aureus* in Deutschland von 2000-2014. Daten des European Antimicrobial Resistance Surveillance System Network (EARS-Net). Quelle: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/table_reports.aspx (25.05.2016)), und somit wird in dieser Studie die Kolonisationsrate von MRSA bei Aufnahme ins Krankenhaus nicht behandelt.



Susceptibility of *Staphylococcus aureus* Isolates to Methicillin in Germany, 2000 - 2014

Country	Year	Antibiotic Group	S	I	R	Total N	%S	%I	%R
Germany	2000	MRSA	779	0	111	890	87.5 %	0.0 %	12.5 %
Germany	2001	MRSA	1030	0	190	1220	84.4 %	0.0 %	15.6 %
Germany	2002	MRSA	870	0	196	1066	81.6 %	0.0 %	18.4 %
Germany	2003	MRSA	750	0	169	919	81.6 %	0.0 %	18.4 %
Germany	2004	MRSA	889	0	217	1106	80.4 %	0.0 %	19.6 %
Germany	2005	MRSA	649	0	177	826	78.6 %	0.0 %	21.4 %
Germany	2006	MRSA	637	0	159	796	80.0 %	0.0 %	20.0 %
Germany	2007	MRSA	714	0	139	853	83.7 %	0.0 %	16.3 %
Germany	2008	MRSA	878	0	211	1089	80.6 %	0.0 %	19.4 %
Germany	2009	MRSA	1539	0	348	1887	81.6 %	0.0 %	18.4 %
Germany	2010	MRSA	1561	0	411	1972	79.2 %	0.0 %	20.8 %
Germany	2011	MRSA	1990	0	384	2374	83.8 %	0.0 %	16.2 %
Germany	2012	MRSA	2164	0	394	2558	84.6 %	0.0 %	15.4 %
Germany	2013	MRSA	2718	0	397	3115	87.3 %	0.0 %	12.7 %
Germany	2014	MRSA	2740	0	367	3107	88.2 %	0.0 %	11.8 %

Abb. 2 Methicillin-Suszeptibilität und -Resistenzraten von *Staphylococcus aureus* in Deutschland von 2000-2014. Daten des European Antimicrobial Resistance Surveillance System Network (EARS-Net). Quelle:

http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/table_reports.aspx (25.05.2016)

Ein weiteres Problem stellt die Zunahme von Ko-Kolonisierungen und Ko-Infektionen mit Vancomycin-resistenten Enterokokken und Extended Spectrum β -Lactamase-produzierenden Enterobacteriaceae dar [32].

1.4.2 Verbreitung und Häufigkeit gramnegativer Erreger: *Escherichia coli*

Der dramatische Anstieg von *E. coli* mit Resistenzen gegen Dritt-Generations-Cephalosporine (z.B. Cefotaxim und Ceftazidim) in den letzten zehn Jahren ist eine internationale Herausforderung für das öffentliche Gesundheitswesen. Gemäß den Informationen des European Antimicrobial Resistance Surveillance System Network (EARS-Net) ist die Rate der Cefotaxim-resistenten *E. coli* Stämme im europäischen Durchschnitt von 6,5 % im Jahr 2008 auf 12,6 % im Jahr 2014 gestiegen. Die Mehrheit davon sind aufgrund einer Kombination von Resistenzen gegen β -Lactame (z. B. Penicilline und Dritt-Generations-Cephalosporine) und anderen antimikrobiellen Substanzen (z.B. Fluorochinolone, Aminoglycoside oder Sulfonamide) multiresistent [33, 34]. Daten bezüglich ESBL-produzierenden *E. coli* in deutschen Krankenhäuser aus den Jahren 2004 und 2008 zeigten, dass die häufigsten ESBL-Typen CTX-M-15 (53 %) und CTX-M-1 (34 %) waren [35].

Das European Antimicrobial Resistance Surveillance System Network (EARS-Net) beschrieb die Resistenzen gegen Dritt-Generations-Cephalosporine in *E. coli* als die dynamischste Expansion von multiresistenten Erregern [34].

Im Jahr 2014 haben 29 Länder *E. coli*-Isolate gemeldet, die Resistenzen gegen Dritt-Generations-Cephalosporine (Cefotaxim, Ceftriaxon oder Ceftazidim) aufweisen. Die nationalen Prozentanteile reichten von 3,3 % in Island zu 40,4 % in Bulgarien. Die meisten Länder, die Prozentanteile von 25 % und mehr aufwiesen, befanden sich im Süden und im Südosten Europas [34].

ESBL-Prozentsätze wurden für 22 Länder berechnet. Unter den *E. coli* Stämmen, die gegen Dritt-Generations-Cephalosporine resistent waren, wurden große Anteile als ESBL-positiv ermittelt. Diese reichten von 70 % in Estland bis zu 100 % in Litauen und Luxemburg. Die meisten Länder meldeten ca. 90 % ESBL-positive

Isolate. Die Ergebnisse sind jedoch nicht direkt zwischen den verschiedenen Länder vergleichbar, da die Definition für ESBL nationale Unterschiede aufweist [34].

In Deutschland bemerkt man seit dem Jahr 2000, in dem die Rate für Dritt-Generations-Cephalosporin-resistente *E. coli* Stämme noch unter 1 % lag, einen kontinuierlichen Anstieg, sodass die Prozentzahl im Jahr 2014 bei über 11 % liegt (**Abb. 3** Anteil an Dritt-Generations-Cephalosporin-resistenten *Escherichia coli* Isolaten in Europa laut EARS in den Jahren 2008 (links) und 2014 (rechts). Daten des European Antimicrobial Resistance Surveillance System Network (EARS-Net).

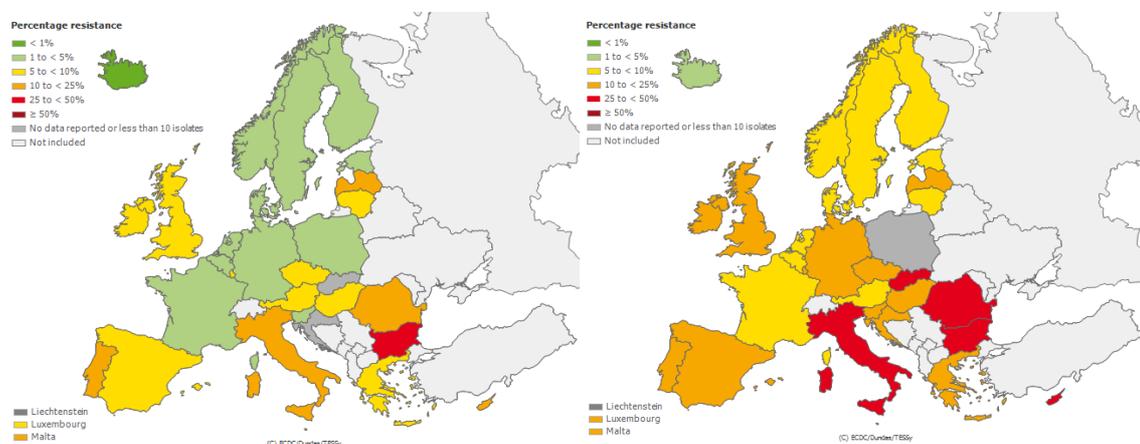


Abb. 3 Anteil an Dritt-Generations-Cephalosporin-resistenten *Escherichia coli* Isolaten in Europa laut EARS in den Jahren 2008 (links) und 2014 (rechts). Daten des European Antimicrobial Resistance Surveillance System Network (EARS-Net). Quelle: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx (25.05.2016)

1.4.3 Verbreitung und Häufigkeit grampositiver Erreger: Vancomycin-resistente Enterokokken

Betrachtet man die Häufigkeitsverteilung für das Auftreten von Vancomycin-resistenten Enterokokken in **Abb. 4** Anteil an Vancomycin-resistenten *Enterococcus faecium* Isolaten in Europa laut EARS in den Jahren 2008 (links) und 2014 (rechts). Daten des European Antimicrobial Resistance Surveillance System Network (EARS-Net).), so werden geografische Unterschiede deutlich. Während im

Jahr 2008 in Großbritannien und Griechenland die Prävalenz bei über 50 % liegt, weisen die skandinavischen Länder eine Prävalenz von unter 1 % auf. Im Jahr 2014 sieht das Gesamtbild besser aus, man sieht in Europa keine größere Prävalenz als 5 % pro Land, und somit auch im europäischen Durchschnitt nicht. In der **Abb. 4** Anteil an Vancomycin-resistenten *Enterococcus faecium* Isolaten in Europa laut EARS in den Jahren 2008 (links) und 2014 (rechts). Daten des European Antimicrobial Resistance Surveillance System Network (EARS-Net.) ist die Rate Vancomycin-resistenter Stämme an allen Isolaten von *Enterococcus faecium* angegeben und in der **Abb. 5** Anteil an Vancomycin-resistenten *Enterococcus faecalis* Isolaten in Europa laut EARS in den Jahren 2008 (links) und 2014 (rechts). Daten des European Antimicrobial Resistance Surveillance System Network (EARS-Net.) ist die Rate *Enterococcus faecalis* in Europa angegeben. Vancomycin-resistente *Enterococcus faecalis* Stämme sind in Deutschland und Europa weiterhin sehr selten.

In Griechenland, Irland, Israel und Portugal waren laut Robert Koch Institut im Jahre 2008 über 25 % aller Vancomycin-resistenten Stämme *E. faecium* und knapp 5 % aller Vancomycin-resistenten Stämme *E. faecalis*. In Frankreich, Belgien oder Tschechien lag die Vancomycin-Resistenzrate bei *E. faecium* Stämmen dagegen unter 5% und bei *E. faecalis* unter 1% [36].

In Deutschland liegt die Häufigkeit für Vancomycin-resistente *E. faecalis*- Isolate seit 2000 unter 1 %. Bis zum Jahr 2012 stieg der Anteil Vancomycin-resistenter *E. faecium* auf 16 % an. Im Jahr 2014 registriert man eine Abnahme auf bis zu 9 % [36].

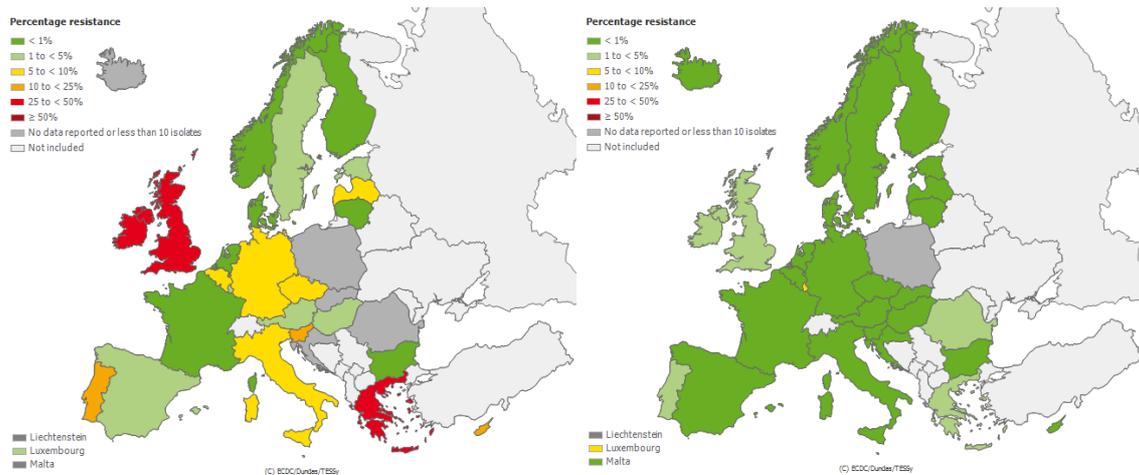


Abb. 4 Anteil an Vancomycin-resistenten *Enterococcus faecium* Isolaten in Europa laut EARS in den Jahren 2008 (links) und 2014 (rechts). Daten des European Antimicrobial Resistance Surveillance System Network (EARS-Net). Quelle: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx (25.05.2016)

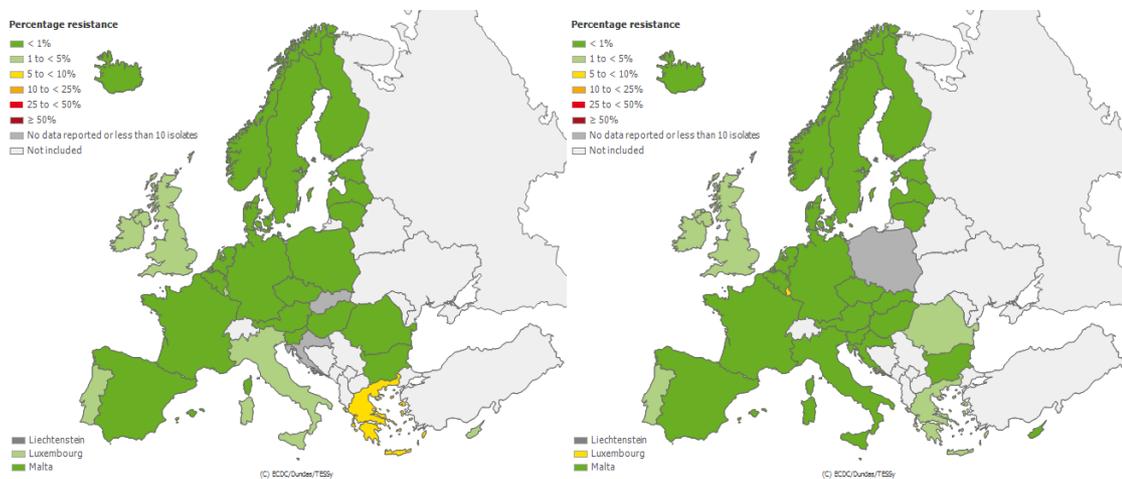


Abb. 5 Anteil an Vancomycin-resistenten *Enterococcus faecalis* Isolaten in Europa laut EARS in den Jahren 2008 (links) und 2014 (rechts). Daten des European Antimicrobial Resistance Surveillance System Network (EARS-Net). Quelle: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx (25.05.2016)

1.4.4 Antibiotikaverbrauch

Der Einsatz von Antibiotika, ihr übermäßiger Verbrauch, aber auch ihr Missbrauch im ambulanten Bereich so wie auch in Tierarztpraxen und im Bereich der Tierzucht für Lebensmittelproduktion, selektiert für resistente Erreger und führt zu deren Entstehung und Verbreitung [37]. Die Bedrohung durch Antibiotikaresistenzen wurde schnell nach der Einführung der ersten Antibiotika erkannt, aber die Auswirkungen wurden anfangs durch die Entwicklung neuer Antibiotikaklassen gemildert. Seit 1960 wurden jedoch nur noch wenige neue Klassen entwickelt und zur Zeit sind neue Entwicklungen, bzw. die Modifikationen oder neue Kombinationen bekannter Substanzen ins Stocken geraten [4].

Mit einem Antibiotikaverbrauch von 14 DDD (DDD = definierte Tagesdosen = „defined daily doses“ nach ATC-WHO (Anatomisch-Therapeutisches-Klassifikationssystem der World Health Organisation) (für Deutschland in der jeweils aktuellen Fassung herausgegeben vom DIMDI- Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information)) /1000 Versicherten und Tag bleibt Deutschland im ambulanten Versorgungsbereich im Vergleich zu den anderen europäischen Ländern im unteren Drittel und damit in einer ähnlichen Größenordnung wie die Nachbarländer Schweiz, Österreich, Niederlande und Dänemark (**Abb. 6**).

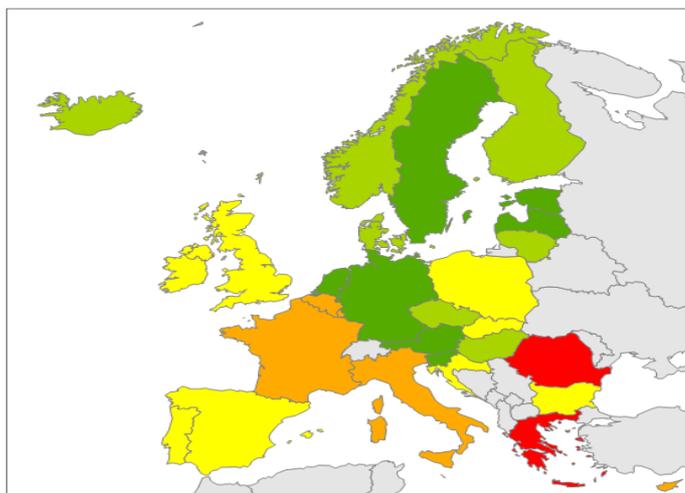


Abb. 6 Geografische Verteilung des systemischen Antibiotikaverbrauchs in Europa, 2014. Daten des European Antimicrobial Resistance Surveillance System Network (EARS-Net). Quelle: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/esac-net-data-base/Pages/geo-distribution-consumption.aspx (30.05.2016)

In der **Abb. 7** kann man einen deutlichen Unterschied zu Griechenland bemerken, wo der Verbrauch insgesamt höher ist, und die Tendenz des Verbrauchs bis zum Jahr 2008 stark angestiegen ist.

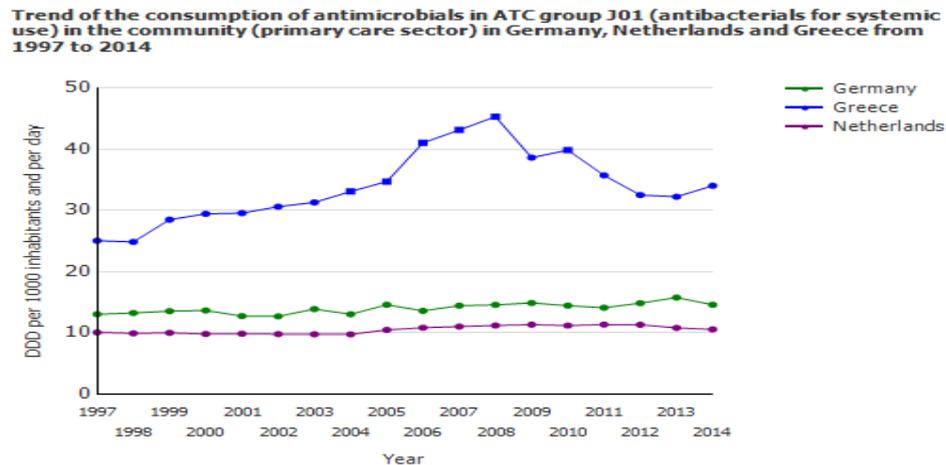


Abb. 7 Trend des systemischen Antibiotikaverbrauchs in den Ländern Deutschland, Niederlande und Griechenland im Vergleich. Daten des European Antimicrobial Resistance Surveillance System Network (EARS-Net).

Quelle: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/esac-net-database/Pages/trend-consumption-by-country.aspx (30.05.2016)

Der höchste Verbrauch innerhalb Deutschlands findet sich weiterhin im Westen, während die neuen Bundesländer niedrige Verbräuche zeigen. Spitzenreiter im deutschlandweiten Vergleich sind das Saarland und Rheinland-Pfalz. Die niedrigsten Verordnungsdaten zeigen sich in Brandenburg und Sachsen. Der Antibiotikagesamtverbrauch ist tendenziell seit vielen Jahren geringfügig ansteigend, während der Anteil der Reserveantibiotika deutlich angestiegen ist [38].

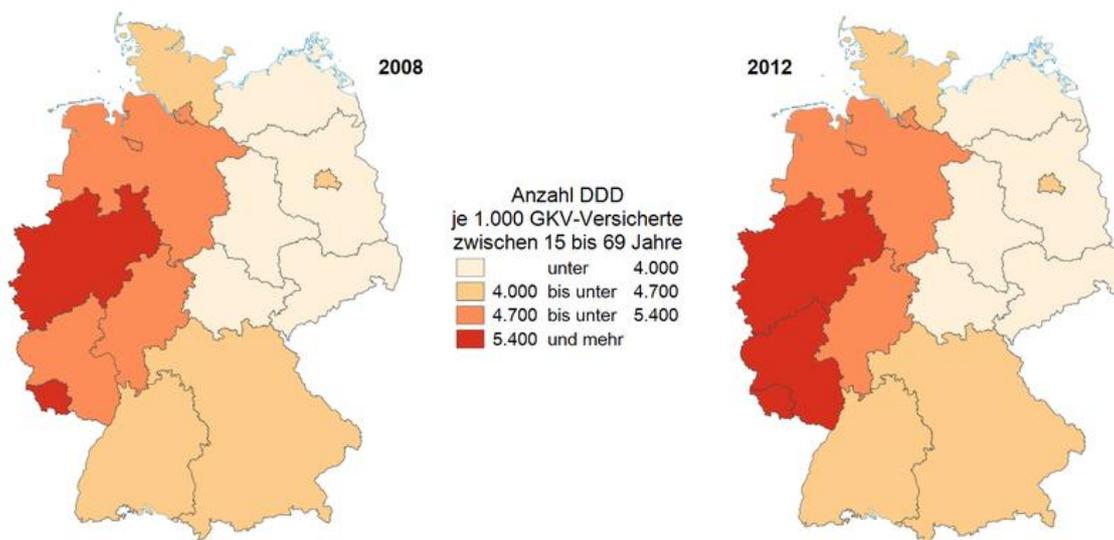


Abb. 8 Antibiotikaverordnung bei Erwachsenen zwischen 15 und 69 Jahren im ambulanten Bereich in den Jahren 2008 und 2012. (DDD=Definierte Tagesdosis).

Quelle: <http://www.innovations-report.de/html/berichte/medizin-gesundheit/versorgungsatlas-niedergelassene-aerzte-verordnen-weniger-antibiotika-regionale-unterschiede.html> (03.08.2016)

Die Antibiotikaverbrauchsdichte im stationären Sektor in Deutschland ist gegenüber den letzten Jahren weiter angestiegen. Nichtuniversitäre Krankenhäuser zeigten 2011 einen Verbrauch von unter 60 DDD/100 Pflage tage und Universitätskliniken zeigten einen Verbrauch von über 60 DDD/100 Pflage tage (maximal z. B. auf hämato-onkologischen Stationen bis zu 128 DDD/100 Pflage tage). Die am häufigsten im Klinikbereich verordneten Antibiotika waren im Jahr 2011 Intermediärspektrum- β -Lactame, Breitspektrum- β -Lactame und Fluorochinolone. Die Antibiotikaverbrauchsdichte war auf Intensivstationen etwa doppelt so hoch wie auf Normalstationen [38].

Im Jahr 2012 betrug der systemische Antibiotikaverbrauch im stationären Bereich zwischen 1,0 (Niederlande) und 2,8 (Finnland) DDD/1000 Einwohner und pro Tag, mit einem mittleren Verbrauch von 2,0 DDD/1000 Einwohner pro Tag in Europa [39].

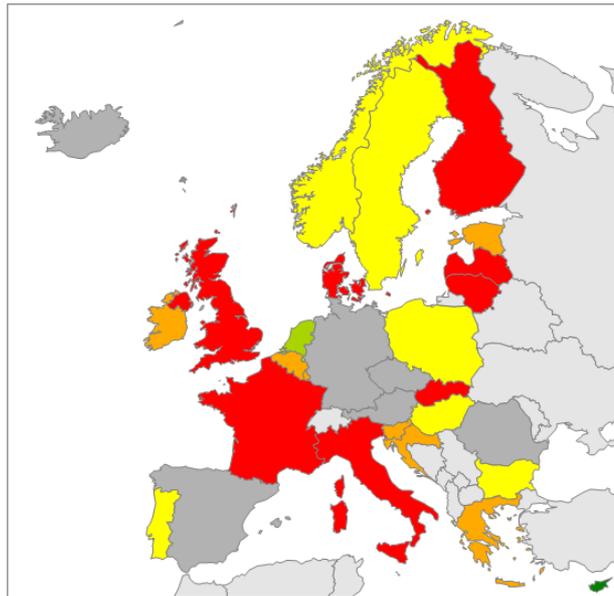


Abb. 9 Geografische Verteilung des systemischen Antibiotikaverbrauchs im stationären Bereich in Europa, 2014. Daten des European Antimicrobial Resistance Surveillance System Network (EARS-Net). Quelle: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/esac-net-database/Pages/geo-distribution-consumption.aspx (30.05.2016)

Es gibt große Unterschiede zwischen den ambulanten und den stationären Versorgungsbereichen, zwischen den einzelnen Stationen und den verschiedenen Ländern innerhalb Europas. Somit stellt sich die Frage, welche Faktoren dazu führen: Eventuell spielen Preiselastizität, soziokulturelle oder sozioökonomische Faktoren eine Rolle [40, 41]. Eine Studie des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) zeigt, dass durchschnittlich 25% der Patienten im stationären Bereich mit Antibiotika therapiert werden. Siebzehn Jahre früher (1994) waren es dagegen nur 17%. Dabei muss allerdings beachtet werden, dass das durchschnittliche Alter gestiegen und die Liegedauer kürzer geworden ist. Die Indikation ist oft die Therapie einer Infektion, aber in ca. 30% der Fälle werden Antibiotika auch prophylaktisch gegeben um beispielsweise postoperative Komplikationen oder auch Komplikationen im Rahmen einer Chemotherapie zu verhindern [41]. Außerdem bemerkt man eine hohe Saisonalität der Verbräuche [38] und für Frauen im Alter von 16-54 Jahren werden signifikant häufiger Cephalosporine und Makrolide als für Männer verschrieben [42].

1.5 Multiresistente gramnegative Erreger

Die zunehmenden Raten von Extended-Spektrum β -Lactamasen (ESBLs)-Produktion durch gramnegative Bakterien im Gesundheitswesen ist eine beunruhigende Entwicklung. ESBLs verleihen Resistenzen gegenüber allen β -Lactam Antibiotika, ausgenommen die Carbapeneme und Cephamycine [43]. Außerdem tragen ESBL-codierende Plasmide oft auch Resistenzen gegen weiteren Antibiotikaklassen, wie Sulfonamide, Aminoglycoside und Fluorochinolone [44]. Der Erwerb dieser Plasmide kann einen suszeptiblen Organismus in einen multiresistenten Organismus umwandeln [45]. Es wird oft beobachtet, dass ESBL-produzierende Organismen gegen multiple Antibiotikaklassen resistent sind [46].

Die meisten Drittgenerations-Cephalosporin-resistenten Enterobakterien (3GCREB) sind extended-spectrum β -Lactamase bildende Bakterien (ESBL). Die am häufigsten als ESBL-Bildner beschriebenen Bakterien sind *E. coli* oder *K. pneumoniae*. Im Unterschied zu Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) sind keine erprobten Dekolonisierungsmaßnahmen verfügbar, und die Therapiemöglichkeiten sind häufig auf Carbapeneme begrenzt.

In Mittel- bzw. Westeuropa sind bereits 3–7 % der gesunden Menschen bzw. der in Krankenhäuser aufgenommenen Patienten mit ESBL kolonisiert, wodurch die Lösung dieses Problems immer problematischer, bis nahezu unmöglich wird [47–50]. Wenn die Patienten kolonisiert sind, können sie die Bakterien über längere Zeit verbreiten und als Quelle für eine Besiedlung oder sogar einer nosokomialen Infektion bei anderen Patienten dienen.

Epidemiologisch ist es hochwahrscheinlich, dass sowohl der Cephalosporin- als auch der Fluorchinolon-Gebrauch in der Veterinärmedizin und in der Humanmedizin entscheidend für das Auftreten von ESBL und ihre Verbreitung sind [51], [52]. Das bedeutet, dass zur Eindämmung der Verbreitung dieser Erreger der Selektionsdruck durch Antibiotika reduziert werden muss.

Für multiresistente gramnegative Stäbchen werden in der Literatur verschiedene Definitionen verwendet. Gemeinsam ist den Definitionen, dass auf eine Eingruppierung auf Basis der Resistenzmechanismen verzichtet und stattdessen die

Resistenz gegenüber verschiedenen Antibiotikagruppen zugrunde gelegt wird [53-55]. Dabei unterscheiden sich die Definitionen in der Anzahl der betrachteten Antibiotikagruppen und der Anzahl der nicht wirksamen Gruppen. Zudem wurden verschiedene Bezeichnungen für die Beschreibung der Resistenz verwendet, z.B. „multidrug-resistant“ (MDR), „extensively drug-resistant“ (XDR) oder „pan-drug-resistant“ (PDR). [45]

Multiresistente gramnegative Erreger werden nach den Empfehlungen der *Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention* (KRINKO) folgendermaßen definiert: 3MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen drei von vier Antibiotikagruppen) und 4MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen vier von vier Antibiotikagruppen: Penicilline, 3./4. Generations-Cephalosporine, Carbapeneme und Fluorochinolone), wobei 4MRGN auch die Panresistenz einschließt. Exakte Daten zu der Prävalenz des 3MRGN- und 4MRGN-Phänotyps sind schwierig zu ermitteln, da das Vorliegen kombinierter Resistenzen nur selten dargestellt ist [56].

Infektionen aufgrund von gramnegativen Bakterien wurden oft als mit einem Krankenhausaufenthalt assoziierte Infektionen betrachtet. Jedoch wurde auch die Entstehung von community-acquired Infektionen durch ESBL produzierenden *E. coli* in mehreren Ländern seit Mitte 2000 gemeldet [30]. Die Infektionen mit ESBL-Bildnern im ambulanten Bereich waren meistens vom Typ CTX-M, speziell CTX-M-15, im Gegensatz zu den TEM- und SHV-Typen, die schon bekannt waren [46]. Laut DOI ET AL. sind die *E. coli* ST131-Stämme in der Allgemeinbevölkerung besonders erfolgreich. Neue Angaben deuten an, dass die Virulenz innerhalb des ST131-Stammes erheblich variieren kann [57].

E. coli mit ESBLs des Typ CTX-M wurden aus Haustieren, Lebensmitteln, Abwasser und von gesunden Personen isoliert [18, 19, 58]. Somit ist es nicht überraschend, dass gramnegative Bakterien, die ESBLs produzieren, zunehmend als Ursache für im ambulanten Bereich erworbene Infektionen angesehen werden [59].

Am häufigsten werden zum Screening auf ESBL-Bildner Rektalabstriche eingesetzt. Im Rahmen von Ausbrüchen ist diese Methode etabliert. Der Nachweis von

ESBL-produzierenden Bakterien beruht klassischerweise auf einem Suchtest (z. B. Chromagar mit Cefpodoxim), mit dem verdächtige Enterobakterien identifiziert werden, und einem Bestätigungstest (z. B. Keimwachstum in Gegenwart von Antibiotikum mit und ohne ESBL-Inhibitor (z. B. Cefpodoxim mit/ohne Clavulansäure)) mit dem die ESBL-Produktion bestätigt oder ausgeschlossen wird [60].

Die Therapiemöglichkeiten für Infektionen mit multiresistenten Organismen sind begrenzt, anfänglich empirisch, oft ineffektiv und mit einer erhöhten Mortalität verbunden [61, 62]. Darum ist eine Früherkennung einer Infektion mit ESBL-bildenden Bakterien wichtig. Man sollte ggf. die empirischen Therapien an die lokale Resistenzlage anpassen und Vorsichtsmaßnahmen treffen um eine Verbreitung der resistenten Erreger und aber auch der bestehenden Infektion zu begrenzen [30].

1.6 Multiresistente grampositive Erreger

Häufig nachgewiesene multiresistente grampositive Erreger, für die besondere Hygienemaßnahmen empfohlen werden, sind Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA) und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) [63].

Die Prävalenz dieser Erreger variiert im internationalen Vergleich beträchtlich. In Deutschland betrug der Anteil von *S. aureus*-Isolaten mit einer Resistenz gegenüber Methicillin von 1999 bis 2002 zwischen 9 und 19 %, mit einer signifikant steigenden Tendenz. 2016 waren ca. 10% MRSA-Isolate aus Blutkulturen in deutschen Krankenhäusern feststellbar. [64]. Im Vergleich dazu erscheint die Häufigkeit von VRE in 2001 in Deutschland mit 1 % gering. Allerdings sind steigen die Prävalenzzahlen für VRE Isolate in Deutschland kontinuierlich an [65].

Ca. 30-50% der gesunden Menschen weltweit sind asymptomatische Träger von *S. aureus* und tragen den Keim vor allem in den Nasenvorhöfen [66]. Die Träger besitzen ein höheres Risiko für Infektionen, vor allem nach operativen Eingriffen [67]. Die Übertragung von *S. aureus* erfolgt durch Kontakt mit kontaminierten Oberflächen oder kolonisierten Personen oder endogen durch eine Verschleppung aus bereits besiedelten Arealen [68]. Risikofaktoren für eine Infektion mit *S.*

aureus sind: Immunsuppression, Diabetes mellitus, Wundinfektionen, Katheter, lange Verweildauer auf Station und vorausgegangene Antibiotikatherapie [69].

Ist ein *S. aureus* resistent gegenüber Methicillin so wird von einem Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) gesprochen. Gelegentlich wird auch von einem Oxacillin-resistenten *Staphylococcus aureus* gesprochen.

Therapie der Wahl bei MRSA ist Vancomycin [67], bei Unverträglichkeit des Glykopeptids werden Fluorochinolone, Trimethoprim und Sulfametoxazol, Clindamycin oder Minocyclin eingesetzt, die aber eine geringere Effektivität als Vancomycin zeigten [70]. Neuere Therapieansätze gegen MRSA stellen die als Reserveantibiotika geltenden Quinupristin und Dalfopristin, Linezolid sowie Daptomycin dar [71].

Gerade in den letzten Jahren wurde jedoch in deutschen Krankenhäusern ein dramatischer Anstieg der VRE-Prävalenz mit mehreren nosokomialen Ausbrüchen beschrieben [72]. Nach wie vor treten Vancomycin-Resistenzen nahezu ausschließlich in Isolaten der Spezies *Enterococcus faecium* auf. Vancomycin-resistente Isolate von *Enterococcus faecalis* sind in Deutschland und Europa weiterhin sehr selten. Die europäische EARS-Net-Studie (EARS-Net – European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) dokumentiert für Deutschland einen Anstieg in den letzten Jahren und einen Prozentsatz von über 10 % im Jahr 2015 [73].

Enterokokken sind nach MRSA und Enterobacteriaceae die drittwichtigsten Erreger, die nosokomiale Infektionen in Deutschland verursachen [74]. Vancomycin-Resistenz ist, so wie auch Multiresistenz bei gramnegativen Erregern, mit einer erhöhten Mortalität unter Patienten mit positiven Blutkulturen verbunden [75].

Die Schädigung normaler Darmflora durch häufig verwendete Antibiotika wie Vancomycin, Cephalosporine oder Metronidazol unterstützt die selektive Proliferation von VRE [76]. Dies erhöht sekundär die Wahrscheinlichkeit von Infektionen mit diesen Bakterien bzw. macht die Patienten anfälliger für Kolonisation durch multiresistente Stämme. Die Therapie der Infektionen durch *Enterococcus*-Spezies kann eine Herausforderung darstellen, denn Enterokokken sind intrinsisch

gegen mehrere Antibiotikaklassen resistent. Diese schließen die Cephalosporine und Aminoglycoside ein. Es treten Resistenzen auch gegenüber anderen Klassen auf, wie zum Beispiel Chinolone, Tetracycline und Glycopeptide (z.B. Vancomycin). Glycopeptidresistenzen können auf Chromosomen oder auch extrachromosomal auf Plasmide codiert sein. Oft sind diese Gene in Transposons oder auch auf andere mobile Elemente gelegen und können so als Reservoir für die Übertragung der Resistenzen auf andere Organismen dienen [77]. Die Wahl einer adäquaten Therapie für eine Infektion mit Enterokokken hängt sehr von der Infektionsstelle oder vom Infektionsort und dem Resistogramm ab. Demnach verlangt eine adäquate Kombinationstherapie das Wissen um intrinsische und erworbene Resistenzmechanismen, die sonst zu einem therapeutischen Versagen führen können [78].

Screening-Methoden sind folgende: für MRSA macht man in der Regel Nasenabstriche aus beiden Nasenvorhöfen und für VRE untersucht man Stuhlproben oder auch Rektalabstriche. Man kann auch Abstriche an verschiedenen Körperstellen entnehmen, an denen man eine Infektion vermutet, wie z. B. Trachea, Wunden, von Kathetern oder auch aus Körperflüssigkeiten (z.B. Urin, Wundsekret oder Blutkulturen) [79]. Die Implementierung eines aktiven Screenings für alle Patienten bei Aufnahme, könnte VRE-Infektionen um bis zu 39 % reduzieren [80].

Ein gemeinsames Merkmal grampositiver Erreger ist ihre relativ lange Persistenz in der Umwelt, die eine Transmission innerhalb des Krankenhauses begünstigt [81]. Enterokokken (einschließlich VRE), *Staphylococcus aureus* (einschließlich MRSA), oder *Streptococcus pyogenes* überleben monatelang auf trockenen Oberflächen. Im Allgemeinen gab es keine offensichtlichen Unterschiede in der Überlebensrate zwischen multiresistenten und sensiblen Stämmen. Jedoch sind sensible Erreger häufig robust, da sie keine Energie auf Resistenzmechanismen verwenden müssen [81]. Wie für die meisten Bakterien sind kontaminierte Hände des Personals die häufigsten Vektoren für MRSA und VRE. Doch auch unzureichend desinfiziertes Equipment (z. B. Stethoskop) kann zu Transmissionen solcher Erreger führen [72].

Um die Gesamtprävalenz von VRE in Krankenhäusern zu reduzieren sind mehrere Strategien möglich: antimicrobial stewardship, aktives Screening von Risikopatienten, strikte Handhygiene, und eine effektive Reinigung der Patientenzimmer nach Entlassung. Egal welche Screening-Methode oder welcher Ansatz ausgesucht bzw. angewendet wird, es ist essentiell, dass die Kommunikation zwischen dem Labor, der Primärversorgung und den für die Infektionskontrolle zuständigen Mitarbeitern gut funktioniert. So kann eine angemessene Implementierung eines Programms für Infektionskontrolle sichergestellt werden [78].

1.7 Infektionsprävention gemäß der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert-Koch Institut (RKI)

1.7.1 MRSA

“Strikte Basishygiene ist in jedem Fall Voraussetzung für die Wirksamkeit weitergehenden Maßnahmen(bündel). (...) Für folgende Barrieremaßnahmen zur Vermeidung von MRSA-Übertragungen gibt es Daten aus der Literatur:

- Unterbringung MRSA-besiedelter oder -infizierter Patienten im Einzelzimmer bzw. Kohortierung MRSA-besiedelter oder -infizierter Patienten;
- Das Tragen von zusätzlicher Schutzkleidung bei Patientenkontakt (Barrierepflege, Einmalhandschuhe, erregerdichte Schutzkittel, Mund-Nasen-Schutz). (...)

Eine MRSA-Dekolonisierung umfasst in der Regel ein Maßnahmenbündel, die Dekolonisierung von Nase, Rachen und Haut in Verbindung mit Dekontaminationsmaßnahmen der Umgebung vereinigt. Es liegt für keine Einzelmaßnahme der Nachweis der Wirksamkeit für die Dekolonisierung vor.“

Außerdem gibt es spezifische Empfehlungen für verschiedene Einrichtungen und Personengruppen [82].

1.7.2 VRE

Folgende Maßnahmen sind zum Schutz des Patienten und des Personals im Falle einer VRE Infektion oder Kolonisation notwendig:

- Einzelzimmerisolierung oder auch Kohortenisolierung (die Isolierung kann aufgehoben werden, wenn mindestens drei aufeinanderfolgende Rektalabstriche negativ sind; danach sind noch regelmäßige Kontrollen notwendig);
- die Händedesinfektion ist die wichtigste Basismaßnahme zur Kontrolle von VRE-Infektionen zusammen mit der Verwendung von Einmalhandschuhen;
- langärmeliger Schutzkittel bei pflegerischen Tätigkeiten;
- ein Mund-Nasen-Schutz ist nicht notwendig;
- Kontaktpersonen sollten über entsprechende Maßnahmen aufgeklärt sein [83].

1.7.3 3 und 4 MRGN

“Die Kommission empfiehlt:

- Patienten mit Besiedlung oder Infektion durch 3MRGN *E. coli* in Risikobereichen (als Risikobereiche gelten solche, in denen Patienten mit einer erhöhten Infektionsgefahr gepflegt werden), Patienten mit Besiedlung oder Infektion durch 4MRGN *E. coli* in allen Krankenhäusern zu isolieren;
- Risikobereiche nach individueller Risikoabwägung, z. B. auf Basis des Patientengutes und baulich-struktureller Gegebenheiten festzusetzen, wobei Intensivstationen, inklusive der Neonatologie (hier auch 2 MRGNs) und hämatologisch-onkologische Stationen als Bereiche mit besonders gefährdeten Patienten gelten;

- es ist eine offene Frage, ob in der endemischen Situation Patienten, die aufgrund des Verdachtes der Besiedlung oder Infektion mit 4MRGN *E. coli* isoliert werden, durch speziell zugeordnetes Personal gepflegt werden sollen. (...)“

Außerdem sollte(n):

- alle Patienten mit Risiko für eine Besiedlung oder Infektion mit 4MRGN *E. coli* gescreent und bis zum Vorliegen der Ergebnisse isoliert werden (als Risikopatienten gelten Patienten mit kürzlichem Kontakt zum Gesundheitssystem in Ländern mit endemischem Auftreten multiresistenter Erreger und Patienten, die zu 4MRGN *E. coli*-positiven Patienten Kontakt hatten, d. h. im gleichen Zimmer gepflegt wurden);
- Screening-Richtlinien auf Basis der Patientenstruktur festgelegt und regelmäßig auf Basis aktueller Informationen aktualisiert werden;
- als Screening-Proben Rektalabstriche und ggf. Urin und chronische Wunden gewählt werden (...);
- aktives Screening auf 3MRGN *E. coli* in der endemischen Situation zur Prävention der weiteren Verbreitung nicht durchgeführt werden, da es sich nicht als effektiv erwiesen hat; (Screening aus anderen Gründen, z. B. als Grundlage für kalkulierte empirische Antibiotika-Therapien in der Neonatologie bleibt davon unberührt. (...))
- Solange keine nachvollziehbaren erfolgreichen Sanierungskonzepte für 3MRGN oder 4MRGN *E. coli* vorliegen, Sanierungsmaßnahmen für mit 3MRGN oder 4MRGN *E. coli* besiedelte Patienten nicht durchgeführt werden [84].“

Maßnahmen für andere gramnegative resistenten Mikroorganismen kann man der nächsten Abbildung entnehmen (**Abb. 10** Maßnahmen zur Prävention der Verbreitung von MRGN für ausgewählte gramnegative Organismen laut der Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). Quelle: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/Downloads/Gramneg_Erreger.pdf?__blob=publicationFile (03.08.2016)).

Tab.5 Maßnahmen zur Prävention der Verbreitung von MRGN				
	Aktives Screening und Isolierung bis zum Befund ¹	Prävention der Übertragung		Sanierung
		Normalbereiche	Risikobereiche ^{1,2}	
3MRGN <i>E. coli</i>	Nein	Basishygiene	Isolierung	Nicht empfohlen
4MRGN <i>E. coli</i>	Risikopopulation ⁴ (Rektal, ggf. Wunden, Urin)	Isolierung	Isolierung	Nicht empfohlen
3MRGN <i>Klebsiella spp.</i>	Nein	Basishygiene	Isolierung	Nicht empfohlen
4MRGN <i>Klebsiella spp.</i>	Risikopopulation (Rektal, ggf. Wunden, Urin)	Isolierung	Isolierung	Nicht empfohlen
3MRGN <i>Enterobacter spp.</i>	Nein	Basishygiene	Basishygiene	Nicht empfohlen
4MRGN <i>Enterobacter spp.</i>	Risikopopulation (Rektal)	Isolierung	Isolierung	Nicht empfohlen
andere 3MRGN Enterobakterien	Nein	Basishygiene	Basishygiene	Nicht empfohlen
andere 4MRGN Enterobakterien	Risikopopulation ⁴ (Rektal)	Isolierung	Isolierung	Nicht empfohlen
3MRGN <i>P. aeruginosa</i>	Nein	Basishygiene	Isolierung	Nicht empfohlen
4MRGN <i>P. aeruginosa</i>	Risikopopulation (Rektal, Rachen)	Isolierung	Isolierung	Nicht empfohlen
3MRGN <i>A. baumannii</i>	Nein	Basishygiene	Isolierung	ungeklärt
4MRGN <i>A. baumannii</i>	Risikopopulation (Mund-Rachen-Raum, Haut)	Isolierung	Isolierung	ungeklärt

¹ Risikobereiche sind nach individueller Risikoabwägung, z. B. auf Basis des Patientengutes und baulich-struktureller Gegebenheiten festzulegen, wobei Intensivstationen, inklusive der Neonatologie und hämatologisch-onkologische Stationen als Bereiche mit besonders gefährdeten Patienten gelten.
² In der Neonatologie kann bereits eine alleinige Resistenz gegenüber 3. Generations-Cephalosporinen bei bestimmten Erregern (wie zum Beispiel *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *C. koseri*) interdisziplinäre Überlegungen zur Notwendigkeit einer krankenhaushygienischen Intervention nach sich ziehen
³ Eine gemeinsame Isolierung (Kohorten-Isolierung) kann nur für Patienten mit einem MRGN derselben Spezies mit gleichem Resistenzmuster erfolgen.
⁴ Als Risikopatienten gelten Patienten mit kurzlichem Kontakt zum Gesundheitssystem in Ländern mit endemischem Auftreten und Patienten die zu 4MRGN-positiven Patienten Kontakt hatten, d. h. im gleichen Zimmer gepflegt wurden

Abb. 10 Maßnahmen zur Prävention der Verbreitung von MRGN für ausgewählte gramnegative Organismen laut der Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). Quelle: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/Downloads/Gramneg_Erreger.pdf?__blob=publicationFile (03.08.2016)

1.8 Fragestellung und Zielsetzung

Das Ziel dieser Studie ist es, die Kolonisationsrate von grampositiven und gramnegativen Antibiotika-resistenten Bakterien aller neu aufgenommenen Patienten am Universitätsklinikum Tübingen zu erfassen und Risikofaktoren für die Kolonisierung und anschließende krankenhausbedingte Infektionen zu definieren.

Die erfassten Bakterien sind die folgenden: grampositive Erreger wie zum Beispiel VRE mit *Enterobacter faecium* und gramnegativen Organismen; hier wurde auf *Enterobacteriaceae* untersucht.

Diese Arbeit kann damit bei der Erstellung von Richtlinien für ein Screening bei Krankenhausaufnahme am Universitätsklinikum Tübingen hilfreich sein.

Die Analyse wird dazu beitragen, die Epidemiologie multiresistenter Keime in der Allgemeinbevölkerung und die damit verbundenen Risikofaktoren für eine Kolonisierung bei Krankenhausaufnahme zu definieren, aber auch die Infektions-Kontrollmaßnahmen besser umzusetzen.

Die Beziehung zwischen positiven Befunden bei Aufnahme und die Entwicklung krankenhaussassoziierter Infektionen kann den Mitarbeitern des Gesundheitswesens wichtige Informationen wie zum Beispiel zur Verbesserung der Infektionskontroll-Maßnahmen oder auch eines antimicrobial stewardship Programmes zur Verfügung stellen.

2. Material und Methoden

2.1 Probanden und Rekrutierung

2.1.1 Studiendesign

Diese prospektive Kohortenstudie wurde an sechs Universitätskliniken in Deutschland durchgeführt, mit der Universitätsklinik Tübingen als Teil der multi-zentrischen Studie.

2.1.2 Probanden

Patienten, die auf den teilnehmenden Stationen der Universität Tübingen aufgenommen werden, werden prospektiv auf 3GCREB und VRE (Rektalabstrich) innerhalb der ersten 72 Stunden nach Aufnahme untersucht. Für die Studienteilnehmer bestehen keine Risiken. Ein Nutzen für den Patienten kann darin bestehen, dass eine notwendige antibiotische Therapie bei Nachweis einer MRE-Infektion zeitnah und optimiert durchgeführt werden kann. Wenn eine MRE-Besiedlung oder -Infektion nachgewiesen wird, werden Maßnahmen zur Infektionsprävention entsprechend des Hygieneleitfadens der Charité eingeleitet (https://hygiene.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc05/hygiene/PDFs/10_Regeln_100x148_Druck.pdf 19.05.2017).

2.1.3 Ein- und Ausschließkriterien und Dauer

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Alter \geq 18 Jahre • Aufnahme vor \leq 72 h • Aufnahme auf einer der teilnehmenden Stationen (Chirurgie, Gynäkologie, Innere Medizin, Neurochirurgie, Neurologie, Orthopädie, THG, Urologie) • Unterzeichnete Einwilligungserklärung
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Alter \leq 18 Jahre • Aufnahme vor \geq 72 h • Aufnahme auf einen der nicht teilnehmenden Stationen (Intensivstation, Dermatologie, Geburtshilfe, Ophthalmologie, HNO, Geburtshilfliche Station, Psychiatrie/Psychosomatik und Pädiatrie) • Fehlende Einwilligungserklärung • Ablehnung der Teilnahme an der Studie • Patienten mit dementiellen Veränderungen • Kommunikationsschwierigkeiten oder Sprachbarrieren
Dauer	<ul style="list-style-type: none"> • Mai bis Oktober 2014 • Mai bis Oktober 2015

2.1.4 Teilnehmende Stationen

Die Anzahl der erfassten Patienten pro Fachabteilung richtet sich nach der Anzahl betriebener Betten.

Fachrichtung	Station	Belegbare Betten	Gesamt-bettenzahl
Chirurgie	CH1S11	27	74
	CH1S12	24	
	CH1S14	23	
Gynäkologie	FR1SGYN1	17	55
	FR1SGYN2	19	
	FR1SGYN3	19	
Innere Medizin I	IM1S12 (Infektiologie)	10	40
	IM1S13 (Gastroenterologie)	16	
	IM1S14 (Hepatologie)	14	
Innere Medizin III	IM3S31 (CPU-Station)	10	64
	IM3S32 (Kardiologie)	16	
	IM3S34 (Kardiologie)	16	
	IM3S36 (Kardiologie)	22	
Innere Medizin IV	IM4S41 (Diabetes-Station)	6	79
	IM4S45 (Endo/Nephro/Angio)	32	
	IM4S46 (Geriatric)	21	
	IM7S71 (Aufnahmestation)	20	
Neurochirurgie	NC4S41	21	47
	NC4S42	22	
	NC4S43	4	
Neurologie	NE1S12	8	55
	NE1S13	21	
	NE1S14	26	
Orthopädie	OR1S11	3	52
	OR1S12	21	
	OR1S13	28	
THG	TH2S21	23	23
Urologie	UR5S51	27	42
	UR5S52	15	
			531

2.1.5 Ethik

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät in Tübingen genehmigt (Zulassungsnummer 186/2014BO2). Die Patienten wurden über die Studie aufgeklärt und mussten eine schriftliche Einwilligungserklärung abgeben.

2.2 Begriffsdefinitionen

2.2.1 Kolonisation

Die Kolonisation wurde definiert als Nachweis von multiresistenten Bakterien (*Enterobacteriaceae* oder Enterokokken) in einem mikrobiologischen Abstrich, jedoch ohne klinische Zeichen einer Infektion.

2.2.2 Infektion

Die allgemeine Definition einer nosokomialen Infektion gemäß CDC [85] ist folgende: Als Reaktion auf das Vorhandensein von Mikroorganismen oder ihrer Toxine liegen lokale oder systemische Infektionszeichen vor. Es dürfen keine Hinweise existieren, dass die Infektion bereits bei der Aufnahme in das Krankenhaus vorhanden oder in der Inkubationsphase war.

Außerdem gilt:

- Die Entscheidung über das Vorhandensein einer Infektion erfolgt unter Berücksichtigung klinischer Befunde und der Ergebnisse der Labormedizin.
- Die klinischen Hinweise können aus der direkten Patientenbeobachtung gewonnen oder den Krankenunterlagen entnommen werden.
- Laborbefunde können mikrobiologisch kulturelle Befunde sein, Ergebnisse serologischer Untersuchungen oder mikroskopischer Nachweismethoden.
- Andere zu berücksichtigende diagnostische Untersuchungen sind: z.B. Röntgen-, Ultraschall-, CT-, MRT-, Szintigraphie- und Endoskopie-Untersuchungen, Biopsien oder Punktionen.

- Die Diagnose des behandelnden Arztes, die aus der direkten Beobachtung während einer Operation, einer endoskopischen Untersuchung oder anderer diagnostischer Maßnahmen bzw. aus der klinischen Beurteilung resultiert, ist ebenfalls ein akzeptables Kriterium für einige Infektionen, sofern nicht zwingende Gründe für die Annahme des Gegenteils vorliegen (z. B. vorläufige Diagnosen, die später nicht erhärtet werden konnten).

Die Infektionen können durch endogene oder exogene Infektionserreger hervorgerufen worden sein. Infektionen, die während des Krankenhausaufenthaltes erworben sind und erst nach Entlassung evident werden, gelten ebenfalls als nosokomial. Infektionen, die mit Komplikationen oder Ausbreitungen von bereits bei der Aufnahme vorhandenen Infektionen verbunden sind, werden dagegen nicht als nosokomiale Infektionen angesehen. Ein alleiniger Erregerwechsel reicht nicht aus, um eine neue Infektion zu diagnostizieren. Für die Diagnose einer neuen Infektion des gleichen Organsystems wird zusätzlich ein klinisch freies Intervall gefordert.

Eine reine Kolonisation (Anwesenheit von Erregern auf der Haut, Schleimhaut, in offenen Wunden, in Exkreten oder Sekreten ohne klinische Symptome) ist keine Infektion.

Entzündungen nicht infektiöser Genese (z.B. alkoholtoxische Pankreatitis) werden nicht erfasst.

Die allgemeinen CDC-Definitionen gelten für alle Infektionen bei allen Patienten, unabhängig von Lebensalter oder Immunstatus. Auch bei Patienten ≤ 1 Jahr, für Kinder zwischen 1 Jahr und 12 Jahren und für Patienten mit Immundefizienz/-suppression gelten die allgemeinen im Teil B aufgeführten CDC-Definitionen.

Darüber hinaus existieren jedoch für einige Infektionen, insbesondere für die Diagnose einer Pneumonie, noch zusätzliche Festlegungen zur Beurteilung eines Symptomkomplexes für diese speziellen Patientengruppen.

2.2.3 Multiresistente Erreger (MRE)

Das Kriterium MRE gilt als erfüllt, wenn einer der folgenden Resistenzphänotypen vorliegt: Vancomycin-Resistenz bei *E. faecalis* und *E. faecium* (VRE);

Enterobakterien mit phänotypischer Resistenz gegenüber mindestens einem der Drittgenerations-Cephalosporine Cefotaxim, Ceftriaxon oder Ceftazidim (3GCREB); ausgewählte Enterobakterien (nur *E. coli*, *Enterobacter* spp. und *Klebsiella* spp.) mit phänotypischer Resistenz gegenüber mindestens einem der Carbapeneme Imipenem oder Meropenem; *Acinetobacter baumannii* mit phänotypischer Resistenz gegenüber mindestens einem der Carbapeneme Imipenem oder Meropenem (CRAb); *Pseudomonas aeruginosa* mit phänotypischer Resistenz gegenüber mindestens drei der vier Antibiotika(gruppen) Piperacillin, Ceftazidim und/oder Cefepim, Ciprofloxacin, Imipenem und/oder Meropenem.

Multiresistente gramnegative Erreger werden nach den Empfehlungen der *Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO)* folgendermaßen definiert: 3MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen drei der vier Antibiotikagruppen: Piperacillin, Ceftazidim und/oder Cefotaxim und Ciprofloxacin) und 4MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotikagruppen: zusätzlich zu den genannten resistent gegen Imipenem und/oder Meropenem), wobei 4MRGN auch die Panresistenz einschließt. Exakte Daten zu der Prävalenz des 3MRGN- und 4MRGN-Phänotyps sind schwierig zu ermitteln, da das Vorliegen kombinierter Resistenzen nur selten in der Literatur dargestellt ist [56].

2.2.4 Dritt-Generations-Cephalosporin resistente Enterobacteriaceae (3GCREB)

Enterobakterien mit phänotypischer Resistenz gegenüber mindestens einem Dritt-Generations-Cephalosporin (Cefotaxim oder Ceftazidim; MHK \geq 2 mg/L). Hierbei ist der zugrundeliegende molekulare Resistenzmechanismus (z. B. ESBL-, AmpC- oder Carbapenemase-Bildner) unerheblich. Die Interpretation der Resistenztestung erfolgt im jeweiligen Labor nach Vorgaben des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

2.2.5 Vancomycin resistente Enterokokken (VRE)

Enterokokken der Spezies *Enterococcus faecium* oder *Enterococcus faecalis*. mit Nachweis einer Resistenz gegenüber Vancomycin (MHK \geq 8 mg/L). Hierbei ist der zugrundeliegende molekulare Resistenzmechanismus (z.B. *vanA*- oder *vanB* Gencluster) unerheblich.

2.3 Studienaufbau

Für die Prävalenzbestimmung von 3GCREB und VRE bei Aufnahme eines Patienten sind folgende Maßnahmen und Untersuchungen notwendig:

- I. Bei Aufnahme auf einer der teilnehmenden Stationen wurde der Patient gefragt, ob er an der Prävalenzstudie teilnehmen möchte.
- II. Zur weiteren Datenverarbeitung und Einsendung von Entnahmematerial ins mikrobiologische Labor wurden die Personen pseudonymisiert (durch fortlaufende Nummern). Personenbezogene Daten wurden von den pseudonymisierten Studiendaten getrennt und nur für Studienmitarbeiter zugänglich aufbewahrt. Diese Personen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Die Weitergabe der Daten erfolgt ausschließlich zu statistischen Zwecken und ausnahmslos nicht-namentlich. Veröffentlichungen der Daten dieser Studie erfolgen pseudonymisiert. Beim Umgang mit den Daten werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes beachtet. Personenbezogene Daten werden nach zwei Jahren, pseudonymisierte Daten nach zehn Jahren vernichtet.
- III. Die Personen wurden über die Studie aufgeklärt, es wurde eine schriftliche Einwilligung (siehe Anhang) eingeholt. Jeder Studienteilnehmer kann seine Einwilligung zur Studienteilnahme jederzeit widerrufen und seine personenbezogenen Daten löschen lassen.
- IV. Nach Einwilligung des Studienteilnehmers wurden anhand eines Fragebogens auf Papier Daten zur Person (inklusive Geschlecht und Alter) erfragt.
- V. Anschließend wurde der Studienteilnehmer zu den Risikofaktoren für einen MRE-Erwerb mittels eines Fragebogens befragt. Dazu gehören Faktoren

wie antibiotische Therapien in den letzten sechs Monaten, Auslandsaufenthalte in den letzten sechs Monaten, Aufenthalt in einer Reha- Klinik oder stationär in einem Krankenhaus in den letzten sechs Monaten, beruflicher oder privater Kontakt zu Tieren, Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren im letzten halben Jahr, sowie der Verzehr von Geflügel. (Fragebogen und Einverständniserklärung im Anhang)

- VI. Der Rektalabstrich wurde beim Studienteilnehmer durchgeführt und das Material beim mikrobiologischen Labor des Instituts für Mikrobiologie und Hygiene des Universitätsklinikums Tübingen eingesandt.
- VII. Bei positivem Befund, d. h. Nachweis eines MRE, wurden der Patient und die betreuende Station informiert. Ggf. wurden Maßnahmen zur Infektionsprävention entsprechend des Hygieneleitfadens der Charité eingeleitet (https://hygiene.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc05/hygiene/PDFs/10_Regeln_100x148_Druck.pdf 19.05.2017).
- VIII. Es erfolgte ein Follow-up in dem geprüft wurde, ob die Patienten in den sechs Monaten nach dem Klinikaufenthalt ein weiteres Mal stationär zur Behandlung in der Klinik waren.
- IX. In der Prävalenzstudie konnte ggf. eine rektale Kolonisation mit einem MRE festgestellt werden, die nicht mit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung der besiedelten Person einhergeht. Der Gesundheitszustand der besiedelten Personen wird im Rahmen der Studie nicht dokumentiert. Allein der Tatbestand einer im Rektalabstrich nachgewiesenen Kolonisation wird erfasst und im Rahmen der epidemiologischen Datenerhebung ausgewertet.

2.4 Materialentnahme

Zum Screening auf 3GCREB und VRE wurde jeweils ein Rektalabstrich untersucht. Der Patient musste vor der Probengewinnung seine Einwilligung erklärt haben.

- I. Bereitstellung des Probengefäßes, Beschriftung des Gefäßes mit der Probennummer und dem Datum der Probenentnahme
- II. Händedesinfektion
- III. Verwendung von Handschuhen bei der Probenentnahme
- IV. Abnahme der Stuhlprobe bzw. des Rektalabstrichs: Zur Gewinnung eines rektalen Abstrichs wird der Tupfer 1,5 cm tief in das Rektum eingeführt und anschließend 3x rotiert, um genug Material zu gewinnen. Der Tupfer sollte mehrere Sekunden verbleiben, um eine bessere Absorption zu gewährleisten. Eine adäquate Probenqualität erfordert, dass der Tupfer Stuhlfarbe angenommen hat. Anschließend wird der Tupfer entfernt und in das Transportröhrchen überführt (Geltupfer oder eSwab: Artikelnummer 480CE, Standard Nylon-Flockfaser-Abstrichtupfer für Rachen, Rektum und Stuhl; Hain Life Sciences).
- V. Vollständiges, sicheres Verschließen des Transportgefäßes
- VI. Erneute Überprüfung, ob die Gefäße ausreichend beschriftet sind
- VII. Ablegen der Handschuhe, Händedesinfektion
- VIII. Ausfüllen des lokal üblichen Materialbegleitbogens (es muss klar erkennbar sein, dass es sich um eine Studienprobe handelt). Auf dem Materialbegleitbogen müssen die Patientenummer, das Datum der stationären Aufnahme ins Krankenhaus, die Klinik/Abteilung, die Station, das Datum der Probenentnahme, die Probennummer und das Untersuchungsmaterial angegeben werden.
- IX. Schnellstmöglicher Transport in die Mikrobiologie; ggf. Lagerung bei 4–8°C im Kühlschrank, falls ein sofortiger Transport nicht möglich ist.

Die Probennummer setzt sich zusammen aus der Zentrumsnummer, einer fortlaufenden Patientenummer, dem Datum (dd-mm-jjjj) und einer Ziffer für das Material: Zentrum - Patientenummer - Datum der Entnahme - Material

Zentrum- und Patienten-Nummer: z. B. 01-02 (2. Patient aus dem Zentrum 01, d. h. UKK Köln)

Material: Stuhl = 1; Rektalabstrich = 2; Nasalabstrich=3.

Beispiel: 01-02-15032014-2 kodiert für: Zentrum Köln-Patient 02-Datum der Materialabnahme 15.03.2014-Rektalabstrich

2.5 Mikrobiologische Diagnostik

2.5.1 Durchführung der semiquantitativen Analyse der Stuhlprobe bzw. des Rektalabstrichs auf ESBL-Enterobacteriaceae und VRE

- I. Materialanlage: Etwas Stuhlmaterial bzw. der Rektalabstrich wurde mittels 3-Ösen-Ausstrich fraktioniert auf eine Blutagarplatte, eine chromID® ESBL-Agarplatte (bioMérieux) und eine chromID® VRE-Agarplatte (bioMérieux) ausplattiert. Materialanlage, Weiterbearbeitung und reguläre Befunderstellung erfolgten im Routinelabor.
- II. Bebrütung: Inkubation der Platten bei 35 ± 1 °C für 18–24 h, mit dem Deckel der Petri-Schale nach unten.
- III. Ablesen der chromID® ESBL-Platte.
 - a. Sind auf der chromID® ESBL-Platte nach 18–24 h keine Bakterien gewachsen, wird die Probe als „ESBL nicht nachgewiesen“ dokumentiert.
 - b. Ist Wachstum auf der chromID® ESBL-Platte sichtbar, kann eine vorläufige Speziesidentifizierung aufgrund der Farbe der Kolonien erfolgen: *E. coli* wächst in Form von rot gefärbten Kolonien, *Proteus* spp. weist braune, *Klebsiella* spp. / *Enterobacter* spp. / *Citrobacter* spp. grüne, *Acinetobacter* spp. helle und *Pseudomonas* spp. hell-bräunliche Kolonien auf. Die definitive

Speziesidentifizierung sowie die Resistenztestung erfolgen wie unten beschrieben (unter dem Punkt V.).

IV. Ablesen der chromID® VRE-Platte.

- a. Sind auf der chromID® VRE-Platte nach 48 h keine Bakterien gewachsen, so wurde die Probe als „VRE nicht nachgewiesen“ dokumentiert.
- b. War typisches Wachstum auf der chromogenen Platte sichtbar, erfolgte eine Speziesidentifizierung und Resistenztestung wie unten beschrieben (unter dem Punkt V.).

V. Speziesidentifizierung und Resistenztestung

- a. Verdächtige Enterobakterien-Kolonien von der chromID® ESBL-Platte wurden auf MacConkey-Agar, verdächtige Kolonien von der chromID® VRE-Platte (*Enterococcus faecalis*, grüne Kolonien; *Enterococcus faecium*, violette Kolonien) auf Blutagar subkultiviert (ggf. müssen mehrere Kolonien pro Screeningplatte gepickt werden bei Kolonisation mit multiplen Zielkeimen).
- b. Identifizierung der Bakterien mittels Massenspektrometrie (MALDI-ToF MS) oder biochemisch (z. B. Vitek2).
- c. Resistenztestung mittels Vitek2, idealerweise mit der Resistenzkarte AST N248 für Enterobakterien und mit der Resistenzkarte AST P592, P586, P587 oder P616 für Enterokokken, die Interpretation erfolgt nach EUCAST.

Lag ein Vancomycin-resistenter *E. faecium* oder *E. faecalis* Stamm vor, erfolgte eine Bestätigung der Vancomycin-Resistenz mittels E-Test.

VI. Nachweis der ESBL-Bildung (ESBL-Bestätigungstest) und Amp-C-Bildung

Bei Verdacht auf ESBL-Bildung wurde ein Bestätigungstest durchgeführt (Combination Disc Test nach CLSI). Hierfür wurde eine 90 mm Müller-Hinton Platte mit einer Suspension von 0,5 McFarland beimpft; nach 1–2 min Trockenzeit wurden sechs Antibiotikaplättchen mittels eines Disk-Dispensers aufgebracht: Ceftazidim, Cefepim, jeweils mit und ohne Clavulansäure (Hersteller MAST Diagnostika, Reinfeld), die Produktnummern sind:

D 62 C (Cefotaxim ± Clavulansäure); D 63 C (Cefepim ± Clavulansäure);
D 64 C (Cetazidim ± Clavulansäure).

Eine Zunahme des Hemmhofdurchmessers von ≥ 5 mm durch Zugabe des ESBL-Inhibitors Clavulansäure zeigt eine ESBL-Bildung an.

VII. Studienbezogene Ergebnisdokumentation (erfolgt im wissenschaftlichen Labor)

Zunächst wurden die Patienten-bezogenen Daten (Patienten-Nummer, Datum der Krankenhausaufnahme, Klinik/Abteilung, Station; werden durch den Probennehmer vergeben) eingegeben. Es folgten die Isolat-bezogenen Daten (Datum der Probenentnahme, Untersuchungsmaterial, Probennummer, Untersuchungsmaterial, Studienisolat-Nummer (s.u.)). Anschließend wurden lokale Labornummer, Methode der Identifizierung, Nachweis von ESBL-Bildner bzw. VRE (ja/nein), Genus, Spezies, Ergebnis der semiquantitativen Keimzahlbestimmung (+: gering / Wachstum nur im 1. Anstrich; ++: mäßig / 2. Anstrich; +++: massenhaft / 3. Anstrich), Ergebnis der Empfindlichkeitstestung sowie der mittels VITEK2 ermittelten minimalen Hemmkonzentrationen, Ergebnis des ESBL-Bestätigungstestes (positiv/negativ) sowie das Ergebnis des molekularen Resistenzmechanismus in eine Microsoft Excel-Tabelle eingetragen. Isolat-bezogene Daten wurden nur bei Nachweis von verdächtigen Kolonien auf den chromogenen Screening-Platten dokumentiert; es wurde jedoch auch der fehlende Nachweis von ESBL-Bildnern und VRE dokumentiert.

VIII. Stammservierung (erfolgt im wissenschaftlichen Labor)

Die Stämme (nur Enterobakterien mit Resistenz gegen Dritt-Generations-Cephalosporine - sowohl ESBL-Bildner als auch AmpC-positive Enterobakterien - oder Carbapeneme und Vancomycin-resistente *E. faecalis* oder *E. faecium*) wurden katalogisiert und bei -80 °C in geeigneten Kryomedien (z.B. Microbank Storage System) gelagert. Die Beschriftung der Röhrchen enthält die Studienisolat-Nummer, welche sich aus der Probennummer (z.B.: 01-02-15032014-1) und einem Kürzel für die Spezies (jeweils die ersten drei Buchstaben von Genus und Spezies) zusammensetzt.

Beispiel: 01-02-15032014-1-ESCCOL für *E. coli* aus der Stuhlprobe 01-02-15032014-1. Sofern mehrere ESBL-Stämme einer Spezies aus einer Probe isoliert werden, werden diese nummeriert (z.B. 01-02-15032014-1-ESCCOL-1).

2.5.2 Methoden

Stämme für die Qualitätskontrolle der ESBL-Diagnostik

Negativkontrolle: *E. coli* ATCC 25922 (ESBL negativ)

Positivkontrolle: *K. pneumoniae* ATCC 70063 (ESBL positiv)

2.5.3 Molekularer Nachweis von ESBL-Genen

Die Zuordnung zu einer bestimmten ESBL-Klasse konnte nach Abschluss der Studie im Batch bestimmt werden. Hierfür wurden PCRs für die CTX-M1/2/9, TEM, SHV Familien durchgeführt (DALLENE ET AL., JAC 2010; 65: 490–495). Die PCR-Produkte wurden anschließend sequenziert und die erhaltenen Sequenzen bei GenBank geblastet, sodass eine Zuordnung zu einem ESBL-Typ möglich war. Das Ergebnis wurde in die Excel-Tabelle eingetragen.

Positivkontrollen für die PCRs können bei Bedarf bei Dr. Axel Hamprecht/ Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene der Uniklinik Köln angefordert werden.

2.5.4 Molekularer Nachweis von Carbapenemase-Genen

Sofern der Verdacht auf Carbapenemase-bildende Enterobakterien vorlag, sollte der genaue Carbapenemasetyp mittels molekularer Methoden bestimmt werden. Entsprechende Isolate könnten hierzu an das Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene der Uniklinik Köln geschickt werden (Dr. Axel Hamprecht).

2.6 Statistische Analyse

Die Prävalenz Rate von 3GCREB bei Aufnahme wurde als die Anzahl der für 3GCREB positiven Patienten auf 100 neu aufgenommene Patienten ausgedrückt. In der deskriptiven Untersuchung wurden Zahlen und Prozentsätze berechnet. Unterschiede wurden mit dem χ^2 -Test überprüft.

Um unabhängige Risikofaktoren für eine Kolonisation bei Aufnahme im Krankenhaus zu überprüfen, wurden univariate und multivariate Regressionsanalysen durchgeführt.

Da Beobachtungen in einem Krankenhaus statistisch gesehen aufgrund der Patientenpopulation von mehreren Faktoren abhängig sind, wurden adjusted Odds Ratio (ORs) mit 95% Konfidenzintervallen (KI) berechnet. Diese basieren auf verallgemeinerten Schätzungsgleichungsmodellen, welche für ein Clustering Effekt gelten, durch die Nutzung einer austauschbaren Korrelationsstruktur.

Parameter, die in die Analyse mit einbezogen wurden, sind: Alter; Geschlecht (männlich/weiblich); vorherige MRE-Kolonisierung/-Infektion; Antibiotika-Einnahme (intravenös oder per os) in den letzten sechs Monaten; Reisen ins Ausland (innerhalb/außerhalb Europas) in den letzten sechs Monaten; Aufenthalt in einer Reha-Klinik oder in einem Altenpflegeheim in den letzten sechs Monaten; Krankenhausaufenthalt in den letzten sechs Monaten; privaten oder beruflichen Kontakt zu Tieren; Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) in den letzten sechs Monaten.

In der multivariaten Analyse, wurde die Strategie eines Modells-Aufbaus schrittweise rückwärts durchgeführt. Das Signifikanzniveau für das Ausschließen eines Parameters aus dem Modell war $P \leq 0,05$. Aus epidemiologischen Gründen wurden das Alter und das Geschlecht in allen Modellen eingeschlossen.

P-Werte unter 0,05 wurden als signifikant betrachtet. Alle Analysen wurden mit STATA/SE durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Charakteristika der Studienpopulation

3.1.1 Epidemiologische Daten

Die **Tabelle 1**: Demographische Daten der Patienten bei Aufnahme gibt einen Gesamtüberblick über die Patienten, die an der Studie am Universitätsklinikum in Tübingen in den Jahren 2014 und 2015 teilgenommen haben. Insgesamt haben 877 Patienten teilgenommen, davon 406 im Jahr 2014 und 471 im Jahr 2015. Die Altersverteilung und die Geschlechterverteilung waren in beiden Jahren sehr ähnlich: Das mittlere Alter für die gesamte Zeitspanne lag bei 61,1 Jahren, mit einem maximalen Alter von 96 Jahren und einem minimalen Alter von 18 Jahren. Eine Mehrzahl von 56,8 % der Untersuchten war männlichen Geschlechts, während der Anteil der Frauen bei 43,2 % lag.

Von den Patienten, die befragt wurden, zeigten in der gesamten Zeitspanne 77 ein positives Ergebnis des MRE-Screenings. Somit lag die MRE-Prävalenz bei Aufnahme bei 8,8 %. Ein positives Ergebnis bezieht sich sowohl auf grampositive als auch auf gramnegative Mikroorganismen. Von den insgesamt 77 positiven Ergebnissen waren 93,5 % gramnegative Erreger und nur 6,5 % grampositive Erreger. Im Jahre 2015 gab es drei positive Screening Ergebnisse mehr, allerdings wurden in diesem Jahr auch mehr Patienten in die Studie eingeschlossen (**Tabelle 2**: Beschreibung der positiven Screening Ergebnissen (N=77)).

Tabelle 1: Demographische Daten der Patienten bei Aufnahme

(N=Anzahl, M=Mittelwert und SD=Standardabweichung)

Variable		N (N=877)
Positives erstes Screening		77 (8,8 %)
Geschlecht	männlich	56,8 %
	weiblich	43,2 %
Alter (M, SD)		61,1 Jahre (SD=16,7)
	männlich	62,4 Jahre (SD=15,8)
	weiblich	59,4 Jahre (SD=17,8)

Tabelle 2: Beschreibung der positiven Screening Ergebnissen (N=77)

Variable		Positives Screening
Jahr	2014	37 (9,11 %)
	2015	40 (8,49 %)
	Gesamtzeitspanne	77 (8,78 %)
Geschlecht	männlich	46 (9,24 %)
	weiblich	31 (8,18 %)
	Gesamtpopulation (M, SD)	77 (8,78 %) (M= 64,0; SD= 15,8)

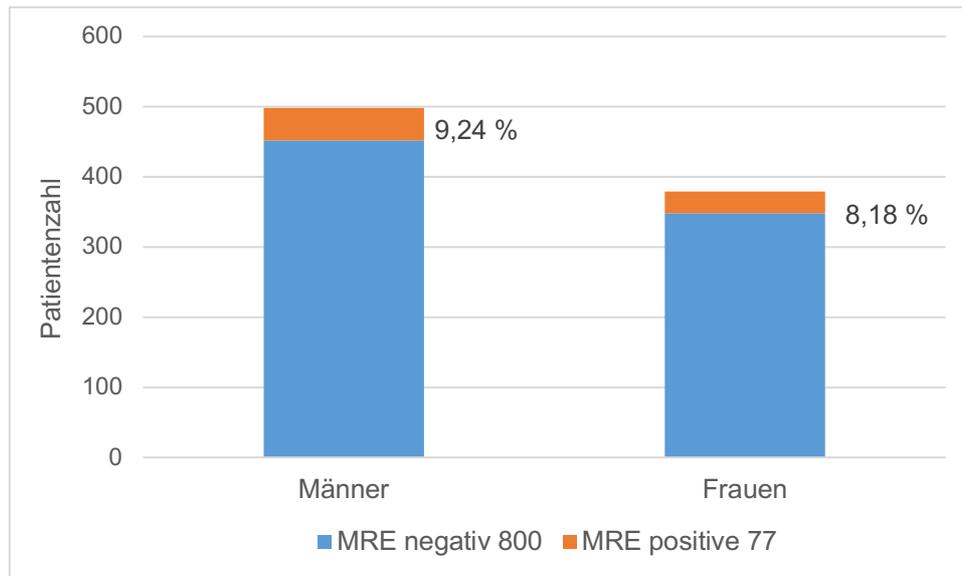


Abb. 11 MRE-Prävalenz bei Aufnahme in Abhängigkeit vom Geschlecht

3.1.2 Risikofaktoren

Eine Übersicht der Auswertung der Fragen aus dem Fragebogen kann man in der **Tabelle 3**: Auswertung des Fragebogens für Risikofaktoren einer Kolonisation mit einem multiresistenten Erreger und in den nachfolgenden Diagrammen sehen. Die Frage, ob der Studienteilnehmer sich vegetarisch ernährt, wurde im Jahr 2015 neu hinzugefügt und war somit für das Jahr 2014 nicht auswertbar (N/A).

Tabelle 3: Auswertung des Fragebogens für Risikofaktoren einer Kolonisation mit einem multiresistenten Erreger

Variable	N (N=877)
MRE Kolonisation und/oder Infektion in der Vergangenheit	29 (3,7 %)
Antibiotika-Konsum in den letzten sechs Monaten	350 (41,5 %)
Krankenhausaufenthalt in den letzten sechs Monaten	247 (28,42 %)
Rehaklinik Aufenthalt in den letzten sechs Monaten	107 (12,3 %)
Wohnhaft in einem Altenpflegeheim in den letzten sechs Monaten	23 (2,6 %)
Auslandsaufenthalt in den letzten sechs Monaten	389 (44,8 %)
Regelmäßiger Kontakt zu Haustieren	286 (32,76 %)
Beruflicher Kontakt zu Tieren	19 (2,2 %)
Protonenpumpeninhibitoren-Einnahme in den letzten sechs Monaten	355 (41,3 %)
Vegetarier (Auswertung ausschließlich für das Jahr 2015)	19 (4 %)

3.1.3 Follow-up

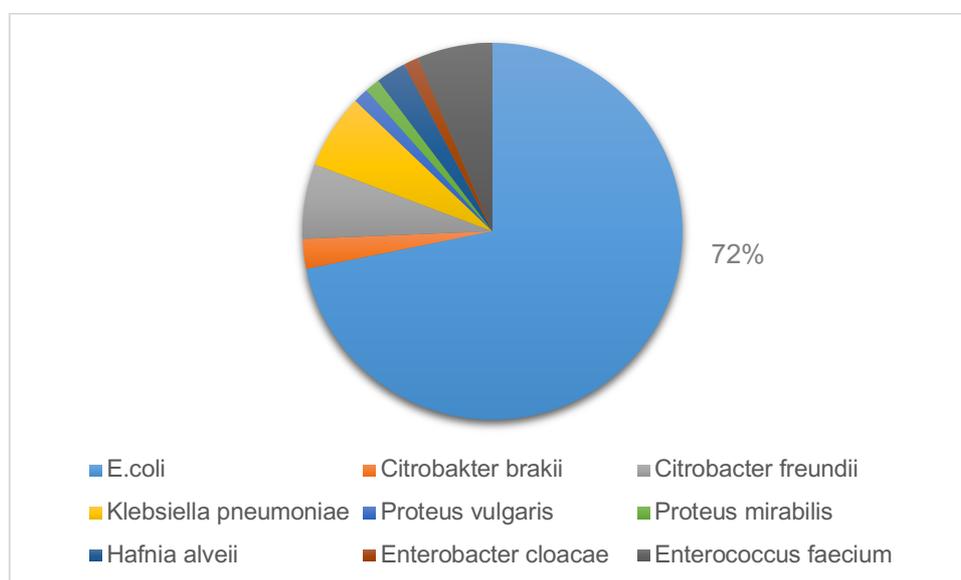
Darauf folgte eine zweite Untersuchung, in der geprüft wurde, ob die Patienten, die im MRE-Screening positiv waren, bei dem aktuellen oder einem darauffolgenden Krankenhausaufenthalt erneut ein positives Ergebnis zeigten. Es wurden dieselben Keime (MRGN und VRE) einbezogen, die auch beim Aufnahmescreening erfasst worden sind. Von den insgesamt 77 positiven Screening-Ergebnissen hatten 31 Patienten (40 %) eine Infektion während des Krankenhausaufenthaltes, die antibiotisch behandelt wurde. Allerdings ist es schwierig zu beurteilen ob die Infektion durch den kolonisierenden MRE oder unabhängig davon ausgelöst wurde. Im folgenden Schaubild (**Tabelle 4:** Follow-up (Nachweis eines MRE im Verlauf)) wird das veranschaulicht.

Tabelle 4: Follow-up (Nachweis eines MRE im Verlauf)

Variable	Gesamte Zeitspanne
Positives erstes Screening	77 (8,8 %)
Positives zweites Ergebnis und behandelte Infektion	31 (40,25 %)

3.2 Epidemiologie die multiresistenten Erreger

Von den insgesamt 77 (8,8 %) positiven Screening-Ergebnissen waren 56 (72,2 %) *E. coli*-Stämme. Der Rest der 21 (27,3 %) Isolate war den Spezies *Citrobakter brakii* (2), *Citrobakter freundii* (4), *Klebsiella pneumoniae* (5), *Proteus vulgaris* (1), *Proteus mirabilis* (1), *Hafnia alveii* (2), *Enterobacter cloacae* (1), und *Enterococcus faecium* (5) zugeordnet. Bei der zweiten Untersuchung während des Krankenhausaufenthaltes war die Verteilung ähnlich.

**Abb. 12** Verteilung der Erreger des positiven Screenings

Um die Ergebnisse näher zu beschreiben, wurden die verschiedenen Spezies untersucht und die gramnegativen Erreger nach ihrem Resistenzmuster und nach der Art der Betalactamase eingeteilt, sofern vorhanden. Der größte Teil der gramnegativen Erreger waren Dritt-Generations-Cephalosporin resistente Enterobacteriaceae (55,5 %). 41,7 % der Erreger waren gramnegative Bakterien mit Resistenzen gegen drei von vier Antibiotikagruppen (3MRGN) und nur ein geringer Teil (2,8 %) waren gegen vier von vier Antibiotikagruppen resistent (4MRGN). Insgesamt wiesen 97,2 % Betalactamasen auf: Die häufigste Betalactamase war ESBL mit einem Anteil von 81,4 %, AmpC trat in 11,4 % der Fälle auf und eine Kombination der beiden trat in 7,2 % der Fälle auf.

Tabelle 5: Verteilung der Multiresistenzen und der Betalactamasen

Variable	Resistenzmuster	Gesamte Zeitspanne
MRGN-Klasse	3GCREB (non-MRGN)	40 (55,5 %)
	3MRGN	30 (41,7 %)
	4MRGN	2 (2,8 %)
Betalactamase	Ja	70 (97,2 %)
	Nein	2 (2,8 %)
Art der Betalactamase	ESBL (AmpC negativ)	57 (81,4 %)
	AmpC (ESBL negativ)	8 (11,4 %)
	ESBL, AmpC	5 (7,2 %)

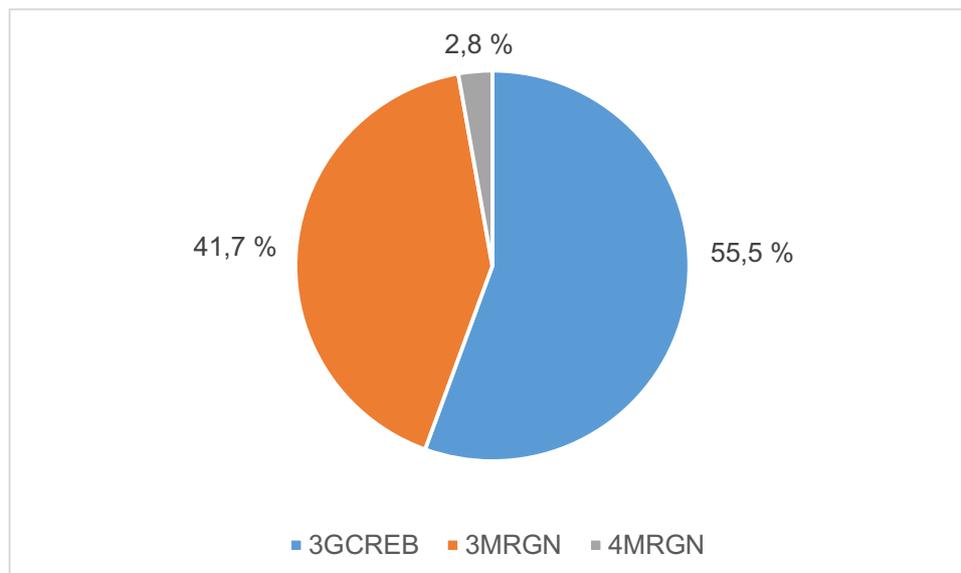


Abb. 13 Verteilung der Resistenzen der positiven Screening Ergebnissen

3.3 Ergebnisse der univariaten Risikofaktorenanalyse

Die univariaten Assoziationen bezüglich der Odds Ratio (OR), auch Wahrscheinlichkeit genannt, einschließlich des 95 % Konfidenzintervalls (KI) und des p-Wertes erfolgte zwischen dem Screening bei Aufnahme und den Risikofaktoren. Die Wahrscheinlichkeit wurde nicht angepasst, sondern wurde durch das Anpassen eines logistischen Regressionsmodells, einschließlich der Outcome Variablen und der Prädiktor Variablen, geschätzt. Die Auswertung erfolgte zum einen separat für die Jahre 2014 und 2015, sowie auch für beide Jahre zusammen. Ein Vergleich zwischen den beiden Jahren ergab jedoch keinen signifikanten Unterschied.

In der **Tabelle 6**: Univariate Assoziationen in Hinsicht auf die Wahrscheinlichkeit (mit 95%KI und P-Werte) zwischen dem ersten Screening und den Risikofaktoren sind die Ergebnisse der univariaten Analyse aufgezeigt und somit der Effekt verschiedener Einflussgrößen auf ein positives Screening erfasst.

Tabelle 6: Univariate Assoziationen in Hinsicht auf die Wahrscheinlichkeit (mit 95%KI und P-Werte) zwischen dem ersten Screening und den Risikofaktoren

Variable		N (N=877)	Positives Screening (%)	OR (95%KI; P-Wert)
Alter	≤65	461	37 (8,8 %)	1,22 (0,76-1,95; p=0,41)
	>65	416	40 (9,6 %)	
Geschlecht	männlich	498	46 (9,2%)	0,88 (0,54-1,41; p=0,58)
	weiblich	379	31 (8,2%)	
MRE Kolonisation und/oder Infektion in den vergangenen 6 Monaten	nein	752	53 (7,0 %)	1,52 (0,45-5,19; p=0,50)
	ja	29	3 (10,3 %)	
Antibiotikakonsum in den letzten 6 Monaten	nein	494	30 (6,1 %)	2,22 (1,37-3,62; p=0,001)**
	ja	350	44 (12,6 %)	
Krankenhausaufenthalt in den letzten 6 Monaten	nein	622	56 (9,0 %)	0,79 (0,46-1,38; p=0,41)
	ja	247	18 (7,3 %)	
Reha-Klinik in den letzten 6 Monaten	nein	764	63 (8,2 %)	1,40 (0,73-2,70; p=0,30)
	ja	107	12 (11,2 %)	
Altenpflegeheim in den letzten 6 Monaten	nein	848	70 (8,2 %)	3,08 (1,11-8,57; p=0,03)**
	ja	23	5 (21,7 %)	
Auslandsaufenthalt in den letzten 6 Monaten	nein	480	32 (6,7 %)	1,74 (1,08-2,80; p=0,02)**
	ja	389	43 (11,0 %)	
Regelmäßiger Kontakt zu Haustieren	nein	587	50 (8,5 %)	1,03 (0,62-1,70; p=0,91)
	ja	286	25 (8,7 %)	
Beruflicher Kontakt zu Tieren	nein	853	73 (8,6 %)	1,26 (0,28-5,51; p=0,76)
	ja	19	2 (10,6 %)	
Protonenpumpeninhibitoren in den letzten 6 Monaten	nein	504	43 (8,5 %)	1,03 (0,63-1,66; p=0,91)
	ja	355	31 (8,7 %)	
Vegetarier	nein	499	37 (8,2 %)	0,48 (0,13-1,72; p=0,26)
	ja	19	3 (15,8 %)	

Mit einem p-Wert unter 0.05 zeigt sich für die gesamte Zeitspanne ein signifikanter Zusammenhang zwischen folgenden Variablen und einem positiven Screening-Ergebnis: Antibiotikakonsum in den letzten sechs Monaten (OR=2,22, 95%KI=1,37-3,62, p=0.001), Aufenthalt in einem Altenpflegeheim in den letzten sechs Monaten (OR=3,08, 95%KI =1,11-8,57, p=0.03) und ein Aufenthalt im Ausland in den letzten sechs Monaten (OR=1,74, 95%KI=1,08-2,80, p=0,02).

Von den Patienten mit positiver Reiseanamnese waren von 389 insgesamt 43 davon positiv für einen MRE (11%). Bemerkenswert ist, dass 5 von den insgesamt 43 positiven Ergebnissen in Asien gewesen sind. Mit einem p-Wert von 0,001 zeigt das eine signifikante Assoziation zwischen einem früheren Aufenthalt in Asien und einem positiven Screening für einen resistenten Erreger.

Außerdem wurde eine Analyse gemacht, um auf mögliche Unterschiede nach Alter und Geschlecht hin zu prüfen. Diese ergab aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen.

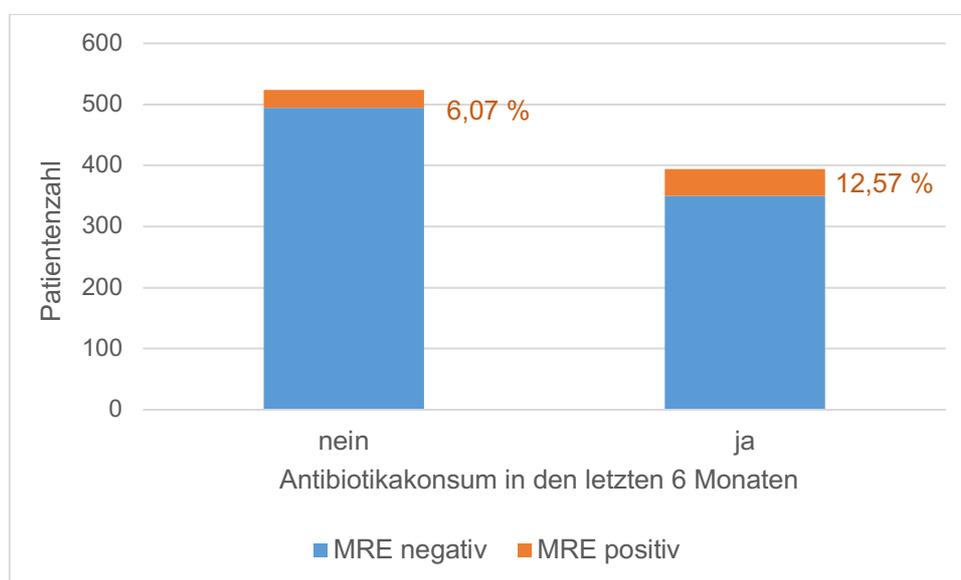


Abb. 14 Positives Screening bei Patienten mit Antibiotikakonsum in den letzten 6 Monaten, p-Wert= 0,001

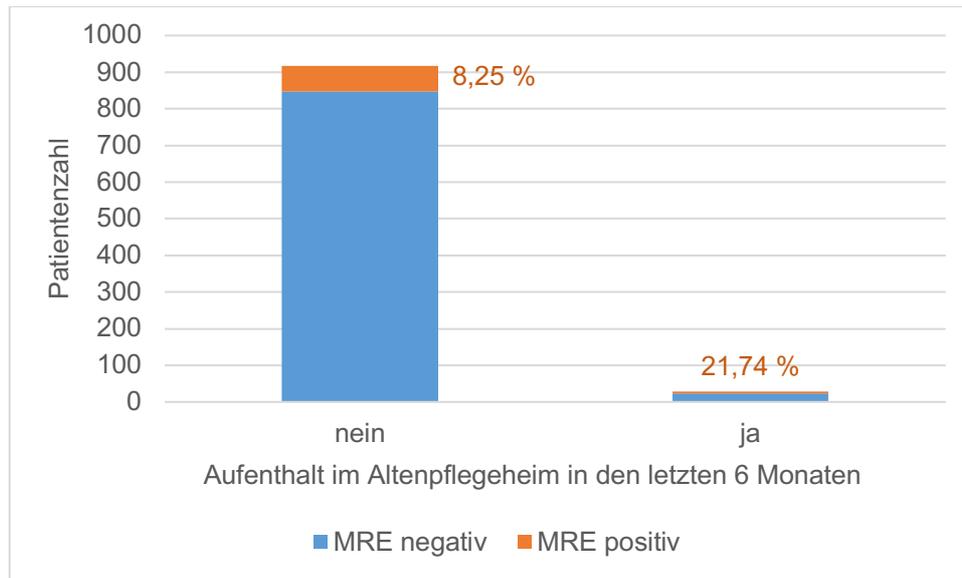


Abb. 15 Positives Screening bei Patienten die sich in den letzten 6 Monaten im Altenpflegeheim aufgehalten haben, p-Wert= 0,02

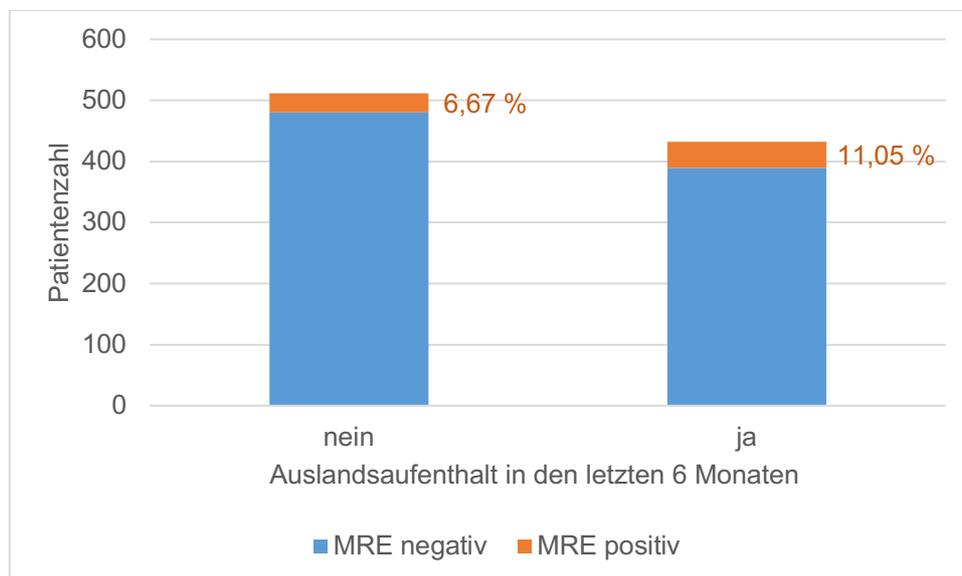


Abb. 16 Positives Screening bei Patienten die in den letzten 6 Monaten im Ausland waren, p-Wert=0,02

Patienten mit MRE-Nachweis in der Vergangenheit wurden bezüglich der Risikofaktoren einen MRE zu haben in **Tabelle 7**: Univariate Analyse der Patienten mit MRE in der Vergangenheit näher untersucht. Dabei fällt auf, dass die Odds Ratio für Frauen oft höher ist als für Männer; so haben z. B. Frauen im Altenheim oder Frauen, die im Ausland waren oder einen MRE in der Vergangenheit aufgewiesen haben, ein höheres Risiko erneut MRE positiv zu sein.

Tabelle 7: Univariate Analyse der Patienten mit MRE in der Vergangenheit

Variable	Männer mit MRE in der Vergangenheit	Frauen mit MRE in der Vergangenheit
	OR (95%KI; P-Wert)	
MRE in der Vergangenheit	0,83 (0,11-6,53; p=0,86)	2,65 (0,55-12,7; p=0,22)
Antibiotikaverbrauch in den letzten 6 Monaten	2,17 (1,16-4,06; p=0,015) **	2,28 (1,06-4,94; p=0,036) **
Krankenhausaufenthalt in den letzten 6 Monaten	0,87 (0,43-1,74; p=0,69)	0,67 (0,27-1,70; p=0,40)
Reha-Klinik in den letzten 6 Monaten	1,49 (0,66-3,36; p=0,34)	1,25 (0,41-3,76; p=0,70)
Altenpflegeheim in den letzten 6 Monaten	2,40 (0,66-8,76; p=0,18)	4,87 (0,90-26,25; p=0,06)
Auslandsaufenthalt in den letzten 6 Monaten	1,43 (0,77-2,64; p=0,25)	2,34 (1,08-5,07; p=0,03) **
Regelmäßiger Kontakt zu Haustieren	1,02 (0,53-1,96; p=0,94)	1,03 (0,47- 2,85; p=0,93)
Beruflicher Kontakt zu Tieren	2,57 (0,53-12,51; p=0,24)	1,0 (0,61-1,30; p=0,19)
Protonenpumpeninhibitoren in den letzten 6 Monaten	0,75 (0,39-1,44; p=0,38)	1,59 (0,75-3,36; p=0,225)
Vegetarier	0,39 (0,08-1,96; p=0,225)	0,62 (0,73-5,39; p=0,67)

Gesondert wurden die zwei Gruppen: jüngere (≤ 65 Jahre) und ältere (> 65 Jahre) Patienten auf Unterschiede in den zwei Altersklassen bezüglich der Risikofaktoren für MRE untersucht (siehe **Tabelle 8**: Univariate Analyse der Patienten nach Unterteilung in zwei Gruppen (≤ 65 und > 65 Jahre alt) in Bezug auf die Risikofaktoren MRE aufzuweisen.). Auch hier zeigen sich Differenzen zwischen den beiden Gruppen, so weisen jüngere Patienten oft ein größeres Risiko für die Entwicklung eines MRE auf, z. B. wenn sie ein MRE in der Vergangenheit hatten, wenn sie PPIs eingenommen haben oder wenn sie Vegetarier sind. Allerdings haben ältere Patienten aus dem Krankenpflegeheim ein erhöhtes Risiko für einen MRE.

Tabelle 8: Univariate Analyse der Patienten nach Unterteilung in zwei Gruppen (≤ 65 und > 65 Jahre alt) in Bezug auf die Risikofaktoren MRE aufzuweisen.

Variable	Patienten ≤ 65 Jahre	Patienten > 65 Jahre
OR (95%KI; p-Wert)		
MRE in der Vergangenheit	3,41 (0,70-16,52; p=0,13)	0,65 (0,08-5,09; p=0,68)
Antibiotikaverbrauch in den letzten 6 Monaten	2,48 (1,23-4,99; p=0,01) **	1,99 (1,01-3,92; p=0,04) **
Krankenhausaufenthalt in den letzten 6 Monaten	0,69 (0,31-1,57; p=0,38)	0,90 (0,43-1,93; p=0,80)
Reha-Klinik in den letzten 6 Monaten	1,92 (0,79-4,63; p=0,15)	1,00 (0,37-2,69; p=0,99)
Altenpflegeheim in den letzten 6 Monaten	1,17 (0,15-9,44; p=0,88)	5,24 (1,50-18,29; p=0,009) **
Auslandsaufenthalt in den letzten 6 Monaten	3,23 (1,55-6,73; p=0,002) **	1,00 (0,52-1,94; p=0,99)
Regelmäßiger Kontakt zu Haustieren	1,59 (0,79-3,19; p=0,12)	0,65 (0,31-1,37; p=0,26)
Beruflicher Kontakt zu Tieren	1,31 (0,16-10,65; p=0,80)	1,21 (0,15-9,91; p=0,86)
Protonenpumpeninhibitoren in den letzten 6 Monaten	1,82 (0,91-3,67; p=0,09)	0,58 (0,28-1,20; p=0,15)
Vegetarier	0,82 (0,01-6,79; p=0,85)	0,29 (0,05-1,57; p=0,15)

3.4 Ergebnisse der multivariaten Analyse

Für die multivariate Analyse wurden Modelle angelegt, die je nach Risikofaktoren angepasst wurden (ersichtlich in **Tabelle 9**: Multivariate Assoziationen in Hinsicht auf die Wahrscheinlichkeit (mit OR, 95%KI und P-Wert); Wahrscheinlichkeiten angepasst für Antibiotikaeinnahme und Aufenthalt in einem Altenpflegeheim in den letzten sechs Monaten, sowie für den Auslandsaufenthalt in den letzten 6 Monaten). Die Variablen wurden zusätzlich auch an die Faktoren Alter und Geschlecht angepasst (**Tabelle 10**: Multivariate Assoziationen in Hinsicht auf die Wahrscheinlichkeit (mit OR, 95%KI und P-Wert); Wahrscheinlichkeiten angepasst für Antibiotikaeinnahme und Aufenthalt in einem Altenpflegeheim und für einen Auslandsaufenthalt in den letzten sechs Monaten, sowie für Alter und Geschlecht., was keinen Unterschied aufzeigte. In der multivariaten Analyse verlor der Risikofaktor "Auslandsaufenthalt in den letzten sechs Monaten" seine Signifikanz. Die beiden multivariaten Modelle zeigten eine signifikante Assoziation der Risikofaktoren "Antibiotikakonsum in den letzten sechs Monaten" und "Aufenthalt in einem Altenpflegeheim in den letzten sechs Monaten" für eine Kolonisierung oder Infektion mit einem MRE.

Tabelle 9: Multivariate Assoziationen in Hinsicht auf die Wahrscheinlichkeit (mit OR, 95%KI und P-Wert); Wahrscheinlichkeiten angepasst für Antibiotikaeinnahme und Aufenthalt in einem Altenpflegeheim in den letzten sechs Monaten, sowie für den Auslandsaufenthalt in den letzten 6 Monaten

Variable	OR	95%KI	P-Wert
Antibiotikakonsum in den letzten 6 Monaten	2,44	1,24-3,36	0,005 **
Altenpflegeheim in den letzten 6 Monaten	3,17	1,11-9,06	0,03 **
Auslandsaufenthalt in den letzten 6 Monaten	1,56	0,95-2,56	0,08

Tabelle 10: Multivariate Assoziationen in Hinsicht auf die Wahrscheinlichkeit (mit OR, 95%KI und P-Wert); Wahrscheinlichkeiten angepasst für Antibiotikaeinnahme und Aufenthalt in einem Altenpflegeheim und für einen Auslandsaufenthalt in den letzten sechs Monaten, sowie für Alter und Geschlecht.

Variable	OR	95%KI	P-Wert
Alter	1,15	0,71-1,87	0,57
Geschlecht	0,87	0,53-1,44	0,60
Antibiotikakonsum in den letzten 6 Monaten	2,03	1,23-3,34	0,005 **
Altenpflegeheim in den letzten 6 Monaten	3,11	1,09-8,91	0,03 **
Auslandsaufenthalt in den letzten 6 Monaten	1,56	0,95-2,55	0,08

3.5 Vergleich zwischen den Zentren

Insgesamt wurden in den 6 teilnehmenden Zentren 4376 Patienten in die Studie eingeschlossen. Darunter waren 416 Patienten mit einem positiven Ergebnis auf MRE, was eine gesamte MRE-Aufnahmeprävalenz von 9,5% bedeutet. Das Universitätsklinikum Tübingen entspricht in der **Tabelle 11:** Risikofaktor Analyse für 3GCREB-Träger, durchgeführt mittels multivariater Analyse; für die Berechnung der Odds Ratios der einzelnen Risikofaktoren wurde die Antwort "nein" mit 1 gleichgesetzt (Referenzwert) dem Zentrum Nummer 3. *E. coli* war die häufigste resistente Spezies, gefolgt von *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp. und *Citrobacter* spp. Außerdem war ESBL der vorherrschende Resistenz-Mechanismus und wurde in über 90% der Fälle nachgewiesen.

Die deskriptive Statistik hat gezeigt, dass Patienten mit MRE-Kolonisation signifikant häufiger antibiotische Therapien erhalten haben (52,9% versus 33,7%, $P < 0.001$), anamnestisch eine frühere MRE Infektionen oder Kolonisation aufwiesen (9,4% versus 4,1%, $P < 0.001$), in einem deutschen Krankenhaus aufgenommen wurden (31,5% versus 25,1%, $P < 0.001$), außerhalb von Deutschland gereist sind (13,5% versus 6,8%, $P < 0.001$) und eine Therapie mit Magensäurehemmern bzw. Protonenpumpeninhibitoren in den letzten sechs Monaten eingenommen haben (44,7% versus 36,7%, $P = 0.003$).

Risikofaktoren für eine Kolonisation mit MRE aus der univariaten Analyse, die auch im finalen multivariaten Model signifikant assoziiert blieben, sind folgende: Aufnahme am Zentrum 1 (OR=2.17, 95%KI=2.09-2.25), Zentrum 2 (OR=2.25, 95%KI=2.08-2.44), Zentrum 3 (OR=1,10, 95%KI=1.03-1.17), Zentrum 4 (OR=1.44, 95%KI=1.36-1.52), oder Zentrum 5 (OR=1.63, 95%KI=1.45-1.85) verglichen mit dem Zentrum mit der niedrigsten Prävalenz; frühere MRE-Kolonisation (OR=2.12, 95%KI=1.72-2.60); Antibiotikatherapie in den vergangenen 6 Monaten (OR=2.09, 95%KI=1.84-2.39); Reisen außerhalb von Deutschland (OR=2.24, 95%KI=1.90-2.64); Aufenthalt in einem Altenpflegeheim (OR=1.33, 95%KI=1.04-1.70); Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren in den letzten 6 Monaten (OR=1.22, 95%KI=1.07-1.70). Weiterhin hatten Patienten im Alter zwischen 46 und 55 Jahren im Vergleich zu Patienten, welche älter als 75 Jahre waren, ein signifikant niedrigeres Risiko für eine MRE-Kolonisation (OR=0.74, 95%KI=0.58-0.94).

Tabelle 11: Risikofaktor Analyse für 3GCREB-Träger, durchgeführt mittels multivariater Analyse; für die Berechnung der Odds Ratios der einzelnen Risikofaktoren wurde die Antwort "nein" mit 1 gleichgesetzt (Referenzwert)

Parameter	Kategorie	OR	95%KI	P-Wert
Alter (in Jahren)	≤45	0.96	0.71-1.31	0.806
	46-55	0.74	0.58-0.94	0.013
	56-65	0.87	0.66-1.13	0.294
	66-75	0.90	0.64-1.27	0.543
	>75	1		
Geschlecht	Weiblich	1.17	1.00-1.38	0.056
	Männlich	1		
MRE in der Vergangenheit	Ja	2.12	1.72-2.60	<0.001
Antibiotikaverbrauch in den letzten 6 Monaten	Ja	2.09	1.84-2.39	<0.001
Auslandsaufenthalt in den letzten 6 Monaten	Ja	2.24	1.90-2.64	<0.001
Altenpflegeheim in den letzten 6 Monaten	Ja	1.33	1.04-1.70	0.024
Protonenpumpeninhibitoren in den letzten 6 Monaten	Ja	1.22	1.07-1.40	0.003

Klinik	Zentrum 1	2.17	2.09-2.25	<0.001
	Zentrum 2	2.25	2.08-2.44	<0.001
	Zentrum 3	1.10	1.03-1.18	0.007
	Zentrum 4	1.44	1.36-1.52	<0.001
	Zentrum 5	1.63	1.45-1.85	<0.001
	Zentrum 6	1		

3.6 Outcome

Die Ergebnisse, die mit dieser Studie erzielt wurden, könnten dazu beitragen, dass man Richtlinien für ein Screening bei Krankenhausaufnahme am Universitätsklinikum Tübingen einführt. Somit könnte man die Infektions-Kontrollmaßnahmen perfektionieren, ausweiten, gezielt Risikopatienten untersuchen und Kosten sparen.

4. Diskussion

4.1 Prävalenz von MRE bei Aufnahme ins Krankenhaus

Die Prävalenz von 3GCREB im Rektalabstrich bei Aufnahme beträgt am Universitätsklinikum Tübingen 8,8 %. Im Rahmen einer multizentrischen Studie stellen die Tübinger Studienteilnehmer nur einen Teil der Gesamtpopulation dar. Insgesamt wurden in Deutschland 4376 Patienten in sechs Zentren (Universitätsklinikum Köln, Charité-Universitätsklinik, Technische Universität München, Universitätsklinikum Freiburg, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Universitätsklinikum Tübingen) über einen Zeitraum von zwei Jahren eingeschlossen. Die MRE-Aufnahmeprävalenz beträgt in der Gesamtpopulation 9,5 %. Die Studie ATHOS (Antibiotika-Therapie-Optimierungsstudie) ist momentan die größte Studie für Prävalenz bei Aufnahme für MRE. Zurzeit sind wenige Informationen über die Kolonisierung mit MRE bei Krankenhausaufnahme verfügbar; viele Studien setzen den Fokus auf *E. coli* oder ESBL-produzierende Enterobacteriaceae, ohne weitere Resistenzmechanismen zu berücksichtigen [57, 59, 86].

Valenza et al. [87] haben eine Prävalenz von 6,3 % ESBL-produzierende *E. coli* unter 3344 gesunden Freiwilligen in Deutschland gemeldet, welche aber alle in engem Kontakt zu Patienten mit Diarrhoe standen. Im Vergleich dazu waren in unserer Studie 7,5 % der Patienten besiedelt mit ESBL produzierenden *E. coli*.

Die Prävalenz von MRE, die in unserer Studie bei Aufnahme festgestellt wurde, ähnelt den Raten für Patienten auf Intensivstationen in Deutschland. Eine Fallstudie, welche 1706 Patienten von 15 Intensivstationen eines Universitätsklinikums in Deutschland beleuchtete, zeigt eine MRE-Prävalenz von 9,6 % in Rektalabstrichen [88]. In einer Schweizer Studie wurden 235 Patienten untersucht, die entweder aus einem Krankenhaus außerhalb der Schweiz oder aus einer Hochprävalenz-Region innerhalb der Schweiz zuverlegt wurden: Es wurde eine Prävalenz von 17,9 % für MRGN festgestellt [89]. Eine vor kurzem

veröffentlichte Studie aus den Niederlanden, die 1351 Patienten umfasste, berichtet von einer ESBL-Prävalenz von 8,2 % bei Aufnahme [90]. Im Gegensatz dazu, wurde eine höhere ESBL-Prävalenz in Studien aus Singapur oder Israel vermerkt (12,4 %, und 10,7 %) [91, 92]. In Berlin wurde auf einem Infektionskontroll Symposium 2011 eine mit der unsrigen vergleichbaren Studie durchgeführt; die freiwilligen, gesunden Teilnehmer zeigten eine Kolonisationsrate von 3,5 %. Dieser Prozentsatz ähnelt den Daten aus Schweden (3,0 %), und ist niedriger als in Daten aus Spanien (6,6 %) [6].

4.2 Charakteristika der Erreger

Die vorherrschende Spezies unter den Erregern unserer Studie war *E. coli* (72,2%), gefolgt von *Klebsiella pneumoniae* (6,5%), *Citrobacter* spp. (7,8%) und *Enterobacter* spp. (1,3%). Frühere Studien bestätigend wurden ESBL-produzierende *E. coli* bei Aufnahme deutlich häufiger nachgewiesen als ESBL-produzierende *Klebsiella pneumoniae* oder andere Spezies [30, 90, 92]. Die Prävalenz bei Aufnahme von Carbapenem-resistenten *Enterobacteriaceae* war mit 0,11 % niedrig [93, 94].

4.3 Regionale Unterschiede in Deutschland

Unter den verschiedenen Zentren, beziehungsweise unter den dazugehörigen Regionen wurden signifikante Unterschiede in der MRE-Prävalenz festgestellt. Patienten, die an Krankenhäusern im Osten oder Westen Deutschlands (Zentrum 1 und 2) aufgenommen wurden, hatten im Vergleich zu Patienten an Krankenhäusern im Norden, Südosten oder Südwesten eine signifikant höhere Kolonisationsrate mit MRE. Eine mögliche Erklärung dafür könnten die unterschiedlichen Essgewohnheiten sein. Leistner et al. [7] haben einen häufigen Verzehr von Fleischprodukten als einen unabhängigen Risikofaktor für eine Kolonisierung mit ESBL-bildenden *E. coli* identifiziert. Außerdem wurden Beweise erbracht, dass eine Verbreitung von MRE *Enterobacteriaceae* über die Nahrungskette möglich

sein könnte [58, 95, 96]. Ein anderer Grund für eine höhere Kolonisation mit multiresistenten Erregern in den Zentren im Westen und im Osten Deutschlands könnte die Bevölkerungsstruktur im jeweiligen Gebiet sein: Im Umkreis der Zentren lässt sich ein höherer Prozentsatz von Bewohnern aus dem ost- oder süd-europäischen und dem asiatischen Raum feststellen. Dies sind geografische Areale mit höherer ESBL-Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung [97, 98]. Weitere Beweise für höhere ESBL-Trägerraten stammen aus einer Studie, in der *E. coli* häufiger bei Patienten die in Deutschland wohnen, deren Muttersprache jedoch asiatisch ist gefunden wurde [7]. In der vorliegenden Studie haben wir keine Informationen über die Ernährungsgewohnheiten, Nationalität oder Ethnizität der Patienten erhalten. Somit sind die Gründe für die beobachteten regionalen Unterschiede nicht eindeutig geklärt und erfordern weitere Untersuchungen.

4.4 Risikofaktoren

4.4.1 Antibiotikaeinnahme

Eine frühere Antibiotikaeinnahme war ein unabhängiger Risikofaktor für eine Kolonisation mit MRE bei Aufnahme. Dieses Ergebnis deckt sich mit verschiedenen Studien, in denen die Entwicklung einer Kolonisierung mit MRE nach vorausgegangener Antibiotikaeinnahme (insbesondere Drittgenerations-Cephalosporine und Aminoglykoside) nachgewiesen wurde. Dies sollte einen wesentlichen Einfluss auf die Wahl einer antibiotischen Therapie und auf Infektionskontrollmaßnahmen haben [88]. Levy et al. [99] zeigt in einer Studie, welche bei Kindern durchgeführt wurde, dass die Einnahme von Drittgenerations-Cephalosporinen ein unabhängiger Risikofaktor für eine Kolonisation mit ESBL-produzierender *Klebsiella* spp. ist. Anhand unseres Fragebogens haben wir jedoch keine Informationen über die Art der in den letzten sechs Monaten eingenommenen Antibiotika erhalten. Wir gingen davon aus, dass die meisten Befragten sich wahrscheinlich nicht mit ausreichender Sicherheit an die Bezeichnung des eingenommenen Antibiotikums erinnern könnten. Folglich können wir keine Zusammenhänge zwischen einer Besiedlung mit MRE und der vorherigen Einnahme von

verschiedenen Antibiotikaklassen analysieren. Tacconelli et al. [10] zeigten in einer klinischen Studie, dass unter den Studienteilnehmern nach dem Beginn einer Antibiotikatherapie ca. 5 % von insgesamt 864 Patienten mit einem resistenten Keim, nach dem Beginn einer Antibiotikatherapie kolonisiert sind. Davon wurde ein großer Anteil an Isolaten (ca.40%) in den ersten 48 Stunden nach Therapiebeginn festgestellt. Ein kleiner Teil darunter (ca. 4%) waren zu Beginn der Studie Träger eines sensiblen Keims, der unter der Antibiotikatherapie Resistenzen entwickelt hat. Young et al. [92] findet eine vorausgegangene Antibiotikatherapie als unabhängigen Risikofaktor: Patienten, die Antibiotika eingenommen haben, hatten eine Kolonisationsrate von 20,2 % mit ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae*.

4.4.2 Reisen außerhalb Deutschlands

In der vorliegenden Studie war das Reisen innerhalb und auch außerhalb von Europa ein unabhängiger Risikofaktor für eine Kolonisation mit MRE. Dies stimmt mit Untersuchungen überein, die zeigen, dass internationale Reisen ein möglicher Weg sind, um ESBL-produzierende *Enterobacteriaceae* wie insb. ESBL-produzierende *E. coli* durch gesunde Reisende, aus Hoch- in Niedrigprävalenzländer zu verschleppen [20, 100]. Mayer et al. [6] finden auch einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem positiven ESBL-Befund und einer zurückliegenden Reise nach Griechenland oder Afrika. Paltansing et al. [20] beobachteten in ihrer Studie bei gesunden niederländischen Reisenden bei deren Rückkehr eine ESBL-Besiedelungsrate von 30,5 %. Die höchsten ESBL-Raten waren unter Asienreisende: 73 % nach Südasien und 67 % nach Ostasien. Außerdem gab es eine höhere Kolonisationsrate unter den Studienteilnehmern, die ihre Reise selbst organisiert hatten, auf Backpacking-Tour waren oder in Hostels übernachtet haben. Diese Entdeckung ist besorgniserregend, da im Vergleich zu den bisherigen Studien zu diesem Thema die Rate der Kolonisation viel höher ist. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse könnte man bei Patienten mit einer Reiseanamnese nach Asien eine aktive Überwachung oder bei stationärer Aufnahme eine vorübergehende Kontaktisolation in Erwägung ziehen. Kuenzli et al. [101] haben

gezeigt, dass Kolonisationsraten mit 3GCREB insbesondere bei jenen Reisenden erhöht waren, die aus folgenden Regionen, bzw. Ländern zurückkamen: Südasien, mit einer Prävalenz von 34,7 % und Sri Lanka mit bis zu 86,8 %. Dies würde auch mit der Feststellung in unserer Studie übereinstimmen, wonach fünf der insgesamt 43 positiven Screenings nach Auslandsaufenthalt bei Asienreisenden auftraten. Die häufigsten Erreger in der Arbeit von Kuenzli et al. [101], die bei Reisenden isoliert wurden sind: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* und *aerogenes*, *Proteus mirabilis* und *Citrobacter freundii*. 42,2 % der *E. coli* waren in dieser Studie ESBL positiv [102]. Tängden et al. [100] zeigten folgende ESBL-Kolonisationsraten: Reisende aus Asien (einschließlich Indien) 32 %, mittlerer Osten 29 % und 13 % für Reisende aus Südeuropa. Das Risiko, einen ESBL-produzierenden Stamm zu erwerben, steigt laut dieser Studie signifikant mit einer Gastroenteritis während der Reise. Als klinische Konsequenz sollte bei der Auswahl einer empirischen Antibiotikatherapie die Reiseanamnese in jedem Fall eruiert und ggfs. berücksichtigt werden.

4.4.3 Aufenthalt im Altenpflegeheim

Ein weiterer unabhängiger Risikofaktor für eine Besiedlung mit MRE in unserer Studie war der Aufenthalt in einem Altenpflegeheim in den letzten sechs Monaten vor stationärer Aufnahme. Es wurden verschiedene Studien über die Prävalenz von MRSA in Altenpflegeheimen in Deutschland und anderen europäischen Ländern publiziert [103, 104], aber es gibt noch wenige Daten über die aktuelle Prävalenz von anderen MREs in Altenpflegeheimen in Deutschland. In einer Punkt-Prävalenz-Studie, um die Trägerschaft von ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae* in Altenpflegeheimen der deutschen Rhein-Main-Region zu bestimmen, wurden 455 Patienten einem Screening unterzogen. Es wurden Rektalabstriche untersucht und in 17,8 % der Fälle ein MRE nachgewiesen. Die Patienten waren untereinander sehr ähnlich was Risikofaktoren, wie z. B. Geschlecht, Blasenkatheterisierung, Krankenhausaufenthalte u. a. betrifft [105]. Ludden et al. [8] haben in einer Studie aus dem Jahr 2015 ebenfalls gezeigt, dass eine Kolonisation mit ESBL-produzierenden *E. coli* und mit MRSA mit Wohnhaftigkeit in einem

Altenpflegeheim assoziiert ist. In dieser Studie wurden auch verschiedene Bereiche innerhalb eines Pflegeheims - je nach Abhängigkeitsniveau - unterschieden. Level 1 und 2 sind laut Barthel-Index im Alltag generell sehr stark auf Hilfe angewiesen, während Level 3 und 4 nur bedingt auf fremde Hilfe angewiesen sind. Es gibt einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den auf mehr Hilfe angewiesenen Patienten und der Wahrscheinlichkeit eine Besiedlung mit ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae* oder MRSA: Die Level 1 und 2 hatten eine Wahrscheinlichkeit von 3,9 % für eine ESBL und 6,9 % für eine MRSA-Kolonisation. Eine mögliche Ursache ist, dass die Patienten aus diesen Bereichen häufiger Kontakt zum Pflegepersonal haben. Eine Studie von Ben-Ami et al. [30] zeigte außerdem in einer Metaanalyse, dass trotz der Heterogenität der eingeschlossenen Studien die Risikofaktoren, welche mit einer ESBL-Kolonisation assoziiert werden, in sechs verschiedenen Zentren aus Europa, Asien und Nordamerika untereinander sehr ähnlich sind. In diesem Fall waren unabhängige Risikofaktoren die Aufnahme des Patienten aus einem Altenpflegeheim, eine kürzliche Antibiotikaeinnahme (in den vergangenen drei Monaten), der Aufenthalt in einem Krankenhaus, ein Alter von über 65 Jahren und männliches Geschlecht.

4.4.4 Aufenthalt im Krankenhaus

Als ein weiterer unabhängiger Risikofaktor für MRGN-Besiedelung ergab sich für die gesamte multizentrische Studie ein Aufenthalt im Krankenhaus in den letzten sechs Monaten. Dieser bestätigte sich in Tübingen jedoch nicht. Diese Tatsache wurde auch in anderen Studien beobachtet. Doi et al. [57] haben ebenfalls einen vorausgegangenen Krankenhausaufenthalt im Jahr vor der aktuellen Aufnahme als unabhängigen Risikofaktor für eine Kolonisation, bzw. Infektion mit MRE (v.a. ESBL-produzierende *E. coli*) in den USA festgestellt. Außerdem waren in dieser Studie Diagnosen wie kardiovaskuläre Erkrankungen, chronische Niereninsuffizienz und Demenz zusätzliche, unabhängige Risikofaktoren für eine Kolonisation bzw. Infektion mit v.a. ESBL-produzierende MRE. Laut Young et al. [92] war ein Krankenhausaufenthalt in den letzten drei Monaten 22,1 % sensitiv und 89,4 %

spezifisch für einen MRE-Trägerschaft. Ben-Ami et al. haben in einer Metaanalyse ähnliche Risikofaktoren gefunden, so wurde unter anderem ein Krankenhausaufenthalt in den letzten drei Monaten als ein unabhängiger Risikofaktor für eine Kolonisation mit ESBL-produzierenden Erregern festgestellt. Die Risikofaktoren zeigten sich an manchen der eingeschlossenen Zentren als signifikant, an anderen wiederum nicht, jedoch waren sie in der Gesamtstudie signifikant für den Erwerb eines MRE. Somit sollte eine internationale Zusammenarbeit unter den Fachkräften des Gesundheitswesens stattfinden, um Strategien im Umgang mit ambulant erworbenen ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae*-Kolonisationen oder -Infektionen zu erarbeiten.

4.4.5 Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren

In dieser Studie wurde ein weiterer Risikofaktor festgestellt, der für alle Zentren gemeinsam, aber nicht für Tübingen allein, als signifikant gilt [106]: Es handelt sich um die regelmäßige Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren, beispielsweise zur Behandlung einer Refluxkrankheit. Diese Medikamente können, durch einen Anstieg des pHs im Magen, ein Vermehren der Enterobakterien im oberen Gastrointestinaltrakt fördern [107]. Zudem konnte gezeigt wurde, dass eine Therapie mit H₂-Blockern bei Neugeborenen eine signifikante Assoziation mit dem Auftreten von ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae* in "late-onset Sepsen" (v.a. in Blutkulturen nachweisbar) zeigt [108]. Dieser Risikofaktor ist in diesem Zusammenhang wenig untersucht worden, da nicht ausreichend viele Patienten mit PPI therapiert wurden, um eine statistische Analyse durchzuführen, so dass weitere Forschungen erforderlich sind.

4.4.6 Andere Risikofaktoren

Leistner et al. [7] haben in einer Studie an der Charité Universität in Berlin Patienten auf multiresistente Keime und assoziierte Risikofaktoren untersucht. Das Ergebnis war, dass eine asiatische Muttersprache und ein häufiger Konsum von Schweinefleisch unabhängige Risikofaktoren für eine Kolonisation mit ESBL-

positiven *E. coli* darstellen. In Asien reicht die ESBL-Prävalenz von 13 % bis 79 %. In unserer Studie wurde im zweiten Untersuchungsjahr (2015) das Essverhalten (vegetarische Ernährung ja/nein) untersucht. Dies ergab aber keine signifikante Korrelation zum Risiko einer Kolonisation mit MRE.

Vor kurzem wurde eine Ausbreitung von MRE über die Nahrungskette breit diskutiert [18, 109]. Die meisten Studien zu ESBL-kolonisiertem Fleisch haben im Vergleich zu anderen Fleischsorten vermehrt ESBL-Organismen in Geflügel generell bzw. in Hähnchenfleisch nachgewiesen. Die Niederlande haben außerdem signifikante Ähnlichkeiten zwischen ESBL-Genen in den Stämmen aus Fleisch und humanen Stämmen gefunden. Eine Verbindung zwischen kontaminiertem Fleisch und einer Kolonisierung mit MREs kann somit nicht ausgeschlossen werden [18, 58, 110]. Die erste umfassende Studie, die zu diesem Thema in Deutschland durchgeführt wurde, zeigt eine ESBL-Prävalenz im untersuchten Hähnchenfleisch von 43,9 %. Die ausgeprägte Ko-Resistenz zu verschiedenen Antibiotikaklassen könnte auf die Anwendung dieser Antibiotika im tiermedizinischen Bereich hinweisen [109]. Jedoch ist noch keine experimentelle Studie zu diesem Thema durchgeführt worden, welche die Wahrscheinlichkeit einer Kolonisation durch kontaminiertes Essen überprüft. Diese Möglichkeit sollte weiterhin untersucht werden. Eine andere interessante Feststellung von Laube et al. [19] ist, dass ESBL/AmpC-produzierende *E. coli* in der Umgebung eines Hähnchenmastbetriebs aus der Luft in und um den Betrieb herum, in Gülle und von Bodenflächen isoliert werden können, sodass auch diese Reservoirs für eine Übertragung darstellen könnten.

Zwei der Fragen aus dem Interviewbogen unserer Studie bezogen sich auf den regelmäßigen privaten bzw. beruflichen Kontakt zu Tieren. Die statistische Analyse ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer MRE-Kolonisierung und Kontakt zu Tieren. Die Vermutung, dass unsere Ergebnisse nicht signifikant waren, liegt wahrscheinlich daran, dass Haustiere primär nicht wie in der Tierhaltung mit Kontakt zu Antibiotika assoziiert ist. Außerdem war die Anzahl der Patienten den beruflichen Kontakt zu Tieren hatten, sehr gering. Die erste Studie dieser Art, die jedoch zeigen konnte, dass ein Kontakt zu Tieren das

Risiko einer Kolonisierung mit ESBL-produzierenden *E. coli* signifikant erhöht, wurde von Mayer et al. in Berlin durchgeführt [6].

4.5 Follow-up

In unserer Studie wurde nach dem Screening ein Follow-up durchgeführt, um zu untersuchen, ob jene Studienteilnehmer, die bei Aufnahme ins Krankenhaus positiv für einen multiresistenten Erreger waren, im Verlauf ein erhöhtes Risiko für eine Infektion mit einem MRE haben. Es ist nicht trivial, eine Infektion ohne direkte klinische Interaktion anhand von mikrobiologischen -Befunden oder auch anhand von Arztbriefen zu definieren; dies könnte eine Limitation in der Auswertung darstellen. 40,25 % der Patienten, die anfangs einen MRE im Rektalabstrich aufwiesen, machten im Verlauf des Krankenhausaufenthalts eine Komplikation mit einem MRE durch (damit ist der mikrobiologische Nachweis und die Therapie einer Infektion gemeint). Für den klinischen Alltag könnte solch eine Information durchaus Konsequenzen haben, sodass weitere Forschung auf diesem Gebiet wichtig wäre, insbesondere da diese spezielle Fragestellung zu MRGN-Bakterien unserer Literaturrecherche entsprechend bislang nicht näher untersucht wurde.

4.6 Limitationen der Studie

Unsere Studie hat einige Limitationen: Sie wurde an großen Krankenhäusern der Maximalversorgung durchgeführt, sodass eine Übertragung auf Patienten kleinerer Einrichtungen nur eingeschränkt möglich sein könnte. Das Studiendesign erlaubte keine abschließenden Screenings der teilnehmenden Patienten bei Entlassung. Eine andere Einschränkung könnte auch die im Vergleich zu Stuhlproben limitierte Sensitivität eines Rektalabstrichs für das Screening von MREs darstellen. Rektalabstriche wurden jedoch aus praktischen Gründen in den meisten epidemiologischen Studien verwendet, da sie leichter zu gewinnen sind. Außerdem wurde keine Voranreicherung der Proben durchgeführt, welche die Sensitivität des Screenings auf MRE verbessern könnte [111]. Eine weitere

Limitation dieser Studie könnten die Agarplatten sein, welche für das Screening verwendet wurden (ChromID ESBL). Diese Screening-Agarplatten verfügen über eine gute Sensitivität für den Nachweis von ESBL-produzierenden Enterobacteriaceae. Es wurde außerdem bewiesen, dass sie eine höhere Sensitivität für den Nachweis von Carbapenemase-Produzenten besitzen als die meisten Carbapenem-haltigen Screening-Agarplatten [112].

4.7 Schlussfolgerung

Im Rahmen dieser Studie wurde eine Prävalenz für multiresistente Erregern von 8,8 % für Patienten bei stationärer Aufnahme in Tübingen beobachtet. Wird das Ergebnis der multizentrischen Studie im Ganzen betrachtet, so sind es dagegen 9,5 % der Patienten, die bei Aufnahme einen MRE aufweisen. Dieses Ergebnis zeigt eine höhere Aufnahmeprävalenz in Deutschland, als bisher berichtet wurde. Eine Kolonisation wurde auch unter Patienten beobachtet, die nicht als Risikopatienten gelten und demnach im Normalfall kein Screening erhalten hätten.

Obwohl fünf unabhängige Risikofaktoren in dieser Studie identifiziert wurden, sind weitere Forschungsarbeiten notwendig, um ein risikobasiertes Screening für die Erkennung von MRGN- und VRE-Besiedelung bei der stationären Aufnahme zu etablieren. In unserer Studie waren ca. 80 % aller gescreenten Patienten für mindestens einen der Risikofaktoren positiv. Allerdings wiesen auch ca. 60 % der Patienten, die nicht mit MRE kolonisiert waren, mindestens einen dieser Risikofaktoren auf.

Derzeit gibt es in Deutschland keine einheitliche Empfehlung für das Screening von Patienten auf MRGN-Bakterien und VRE. Die meisten Krankenhäuser untersuchen die Patienten auf multiresistente Keime, wenn sie im Ausland stationär in einem Krankenhaus waren. In der multivariaten Analyse war ein Aufenthalt in einem Krankenhaus außerhalb Deutschlands nicht signifikant mit einem erhöhten Risiko für eine Kolonisierung mit einem MRE assoziiert, sodass es fraglich ist ob dieses Kriterium für ein Screening geeignet ist.

Die Risikofaktoren sind vielfältig (z. B. Antibiotikaverbrauch in den letzten sechs Monaten, Aufenthalt in einem Altenpflegeheim in den letzten sechs Monaten) und die Prävalenz von MREs bei Aufnahme hoch. Demnach deuten die Ergebnisse unserer Studie an, dass die derzeitigen Präventionsmaßnahmen, die in den meisten Einrichtungen stattfinden, wahrscheinlich für eine Prävention von MRGNs ineffektiv sind [113]. Allerdings ist es schwierig Hochrisikopatienten zu definieren, sodass es sinnvoll sein könnte, horizontale Präventionsstrategien, d. h. gezieltes Verhalten um eine Ausbreitung von MREs generell zu verhindern, einzuführen. Beispielsweise Verbesserung der Händehygiene bzw. Compliance-Beobachtungen und Antimicrobial-Stewardship-Programme.

5. Zusammenfassung

Hintergrund:

Nosokomiale Infektionen, insbesondere mit multiresistenten Erregern, können sowohl für die betroffenen Patienten selbst als auch für das behandelnde Krankenhaus ernste Folgen haben. Zu multiresistenten Erregern, vor allem über deren Kolonisationsrate in der Bevölkerung, fehlten in Deutschland bisher Daten zur endemischen Situation. Vor allem aber fehlen genaue Informationen darüber, welche Risikofaktoren mit einer Besiedelung assoziiert sind. Somit ist es schwierig, eine einheitliche Definition und Screening-Empfehlung für Hochrisiko-Patienten zu finden.

Ziel der Arbeit und Studiendesign:

Das primäre Ziel der vorliegenden Arbeit ist, die Besiedlungsrate von grampositiven (VRE) und gramnegativen antibiotikaresistenten Bakterien (MRGN-Enterobacteriaceae) aller neu aufgenommenen Patienten am Universitätsklinikum Tübingen zu erfassen. Das sekundäre Ziel dieser Arbeit ist es, die Risikofaktoren für eine Kolonisierung in der Bevölkerung und anschließende nosokomiale Komplikationen zu definieren.

Studiendesign:

Am Universitätsklinikum Tübingen wurden über eine Zeitspanne von zwei Jahren, 05/2014-10/2014 und 05/2015-10/2015, insgesamt 877 Patienten in die Studie eingeschlossen. Diese wurden auf MRE im Rektalabstrich untersucht und zusätzlich wurden sie zu möglichen Risikofaktoren für eine Kolonisation befragt. In einer Follow-up-Untersuchung wurde eruiert, ob die Studienteilnehmer während des Krankenhausaufenthalts Komplikationen im Sinne einer Infektion entwickelten.

Ergebnisse:

Es ergab sich eine MRE-Prävalenz im Rektalabstrich von 8,8 %. Rund 40 % der Patienten, die ein erstes positives Ergebnis aufwiesen, entwickelten Komplikationen im Sinne einer antibiotikabedürftigen Infektion oder eines positiven mikrobiologischen Befunds, der während des Krankenhausaufenthalts nicht als Screening gedient hat. Die häufigsten multiresistenten Erreger, die in dieser Arbeit bei den Patienten gefunden wurden, waren *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae* und haben vor allem folgende Resistenzen aufgewiesen: 3CGREB (ca. 56%) und 3MRGN (ca. 42%). Risikofaktoren, die eine signifikante Korrelation zu einer Kolonisation mit einem MRE aufweisen, sind folgende: Antibiotikaverbrauch oder Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren in den letzten sechs Monaten, ein Krankenhausaufenthalt oder ein Aufenthalt in einem Altenpflegeheim in den letzten sechs Monaten und eine Auslandsreise im letzten halben Jahr.

Fazit:

Die Bestimmung/Analyse der Risikofaktoren für eine MRE-Besiedelung in dieser Arbeit kann zu der Erstellung von Richtlinien für ein Screening bei Krankenhausaufnahme beitragen. Außerdem könnte anhand dieser Informationen die bereits bestehenden Infektionskontrollmaßnahmen besser umgesetzt werden. Die vorgelegte Studie zeigt die Bedeutung der Einhaltung von Hygienemaßnahmen und die Umsetzung von Screening-Programmen bei der stationären Aufnahme von Patienten mit einem MRE, um eine weitere Ausbreitung dieser Erreger zu vermeiden und ggf. eine adäquate Therapie zu ermöglichen. Zudem kann auf bestimmte Risikogruppen gezielter geachtet werden: Patienten, die in den letzten sechs Monaten im Krankenhaus oder im Altenpflegeheim waren, Patienten, die Antibiotika oder Protonenpumpeninhibitoren in der vergangenen Zeit eingenommen haben oder auch ins Ausland gereist sind.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Anteil an Methicillin resistenten *Staphylococcus aureus* Isolaten in Europa laut EARS in den Jahren 2008 (links) und 2014 (rechts). Daten des European Antimicrobial Resistance Surveillance System Network (EARS-Net). Quelle:

http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/databases/Pages/map_reports.aspx (25.05.2016)

Abb. 2 Anfälligkeit Methicillin resistenter *Staphylococcus aureus* in Deutschland von 2000-2014. Daten des European Antimicrobial Resistance Surveillance System Network (EARS-Net). Quelle:

http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/table_reports.aspx (25.05.2016)

Abb. 3 Anteil an dritt-generations Cephalosporin resistenten *Escherichia coli* Isolaten in Europa laut EARS in den Jahren 2008 (links) und 2014 (rechts). Daten des European Antimicrobial Resistance Surveillance System Network (EARS-Net). Quelle:

http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/databases/Pages/map_reports.aspx (25.05.2016)

Abb. 4 Anteil an Vancomycin-resistente *Enterococcus faecium* Isolate in Europa laut EARS in den Jahren 2008 (links) und 2014 (rechts). Daten des European Antimicrobial Resistance Surveillance System Network (EARS-Net). Quelle:

http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/databases/Pages/map_reports.aspx (25.05.2016)

Abb. 5 Anteil an Vancomycin-resistente *Enterococcus faecalis* Isolate in Europa laut EARS in den Jahren 2008 (links) und 2014 (rechts). Daten des European Antimicrobial Resistance Surveillance System Network (EARS-Net). Quelle:

http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/databases/Pages/map_reports.aspx (25.05.2016)

- Abb. 6** Geographische Verteilung des systemischen Antibiotikaverbrauchs in der Kommunität in Europa, 2014. Daten des European Antimicrobial Resistance Surveillance System Network (EARS-Net). Quelle: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/esac-net-database/Pages/geo-distribution-consumption.aspx (30.05.2016)
- Abb. 7** Trend des systemischen Antibiotikaverbrauchs in der Kommunität in den Ländern Deutschland, Niederlande und Griechenland im Vergleich. Daten des European Antimicrobial Resistance Surveillance System Network (EARS-Net). Quelle: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/esac-net-database/Pages/trend-consumption-by-country.aspx (30.05.2016)
- Abb. 8** Antibiotikaverordnung bei Erwachsenen zwischen 15 und 69 Jahren im ambulanten Bereich in den Jahren 2008 und 2012. (DDD=Definierte Tagesdosis). Quelle: <http://www.innovations-report.de/html/berichte/medizin-gesundheit/versorgungsatlas-niedergelassene-aerzte-verordnen-weniger-antibiotika-regionale-unterschiede.html> (03.08.2016)
- Abb. 9** Geographische Verteilung des systemischen Antibiotikaverbrauchs im stationären Bereich in Europa, 2014. Daten des European Antimicrobial Resistance Surveillance System Network (EARS-Net). Quelle: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/esac-net-database/Pages/geo-distribution-consumption.aspx (30.05.2016)
- Abb. 10** Maßnahmen zur Prävention der Verbreitung von MRGN für ausgewählte gramnegative Organismen laut der Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). Quelle: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/Downloads/Gramneg_Erreger.pdf?blob=publicationFile (03.08.2016)
- Abb. 11** Prävalenz bei Aufnahme in Abhängigkeit vom Geschlecht

Abb. 12 Verteilung der Erreger des positiven Screenings

Abb. 13 Verteilung der Resistenzen der positiven Screening Ergebnissen

Abb. 14 Positives Screening bei Patienten mit Antibiotikakonsum in den letzten 6 Monaten, p-Wert= 0,001

Abb. 15 Positives Screening bei Patienten die sich in den letzten 6 Monaten im Altenpflegeheim aufgehalten haben, p-Wert= 0,02

Abb. 16 Positives Screening bei Patienten die in den letzten 6 Monaten im Ausland waren, p-Wert=0,02

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Daten für die Patienten bei Aufnahme.....	42
Tabelle 2: Beschreibung der positiven Screening Ergebnissen (N=77)	42
Tabelle 3: Auswertung des Fragebogens für Risikofaktoren einer Kolonisation mit einem multiresisteten Erreger.....	44
Tabelle 4: Follow-up (Nachweis eines MRE im Verlauf)	45
Tabelle 6: Verteilung der Multiresistenzen und der Betalactamasen	46
Tabelle 7: Univariate Assoziationen in Hinsicht auf die Wahrscheinlichkeit (mit 95%KI und P-Werte) zwischen dem ersten Screening und den Risikofaktoren.....	48
Tabelle 8: Univariate Analyse der Patienten mit MRE in der Vergangenheit ...	51
Tabelle 9: Univariaten Analyse der Patienten nach Unterteilung in zwei Gruppen (≤ 65 und > 65 Jahre alt) in Bezug auf die Risikofaktoren MRE aufzuweisen.	52
Tabelle 10: Multivariate Assoziationen in Hinsicht auf die Wahrscheinlichkeit (mit OR, 95%KI und P-Wert); Wahrscheinlichkeiten angepasst für Antibiotikaeinnahme und Aufenthalt in einem Altenpflegeheim in den letzten sechs Monaten, sowie für den Auslandsaufenthalt in den letzten 6 Monaten.....	53
Tabelle 11: Multivariate Assoziationen in Hinsicht auf die Wahrscheinlichkeit (mit OR, 95%KI und P-Wert); Wahrscheinlichkeiten angepasst für Antibiotikaeinnahme und Aufenthalt in einem Altenpflegeheim und für einen Auslandsaufenthalt in den letzten sechs Monaten, sowie für Alter und Geschlecht.	54
Tabelle 12: Risikofaktor Analyse für 3GCREB Trägern, durchgeführt mit einer multivariaten Analyse; Für die Berechnung der Risikofaktoren odd ratios wurde die Antwort "nein" mit 1 gleichgesetzt (Referenz).....	56

8. Literaturverzeichnis

1. S., D., *Infections and the rise of antimicrobial resistance*. 2011. **2**.
2. Cosgrove, S.E., *The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs*. Clin Infect Dis, 2006. **42 Suppl 2**: p. S82-9.
3. Sostarich, A.M., et al., *Impact of multiresistance of gram-negative bacteria in bloodstream infection on mortality rates and length of stay*. Infection, 2008. **36**(1): p. 31-5.
4. Sabtu, N., D.A. Enoch, and N.M. Brown, *Antibiotic resistance: what, why, where, when and how?* Br Med Bull, 2015. **116**: p. 105-13.
5. WHO, *Antibiotic resistance: multi-country public awareness survey*. 2015.
6. Meyer, E., et al., *Pet animals and foreign travel are risk factors for colonisation with extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli*. Infection, 2012. **40**(6): p. 685-7.
7. Leistner, R., et al., *Risk factors associated with the community-acquired colonization of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) positive Escherichia Coli. an exploratory case-control study*. PLoS One, 2013. **8**(9): p. e74323.
8. Ludden, C., et al., *Colonisation with ESBL-producing and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, vancomycin-resistant enterococci, and meticillin-resistant Staphylococcus aureus in a long-term care facility over one year*. BMC Infect Dis, 2015. **15**: p. 168.
9. Costelloe, C., et al., *Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis*. Bmj, 2010. **340**: p. c2096.
10. Tacconelli, E., et al., *Antibiotic usage and risk of colonization and infection with antibiotic-resistant bacteria: a hospital population-based study*. Antimicrob Agents Chemother, 2009. **53**(10): p. 4264-9.
11. Levy, S.B., *The challenge of antibiotic resistance*. Sci Am, 1998. **278**(3): p. 46-53.
12. Levy, S.B., *Antibiotic resistance: consequences of inaction*. Clin Infect Dis, 2001. **33 Suppl 3**: p. S124-9.
13. Wenzel, R.P., *Book Review*. New England Journal of Medicine, 2002. **347**(15): p. 1213-1213.
14. Levy, S.B. and B. Marshall, *Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses*. Nat Med, 2004. **10**(12 Suppl): p. S122-9.

15. Bennett, J.E., R. Dolin, and M.J. Blaser, *Principles and practice of infectious diseases*. 2014: Elsevier Health Sciences.
16. Wright, G.D., *Antibiotic resistance*. 2012. **211**: p. 13-31.
17. Holmes, A.H., et al., *Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance*. *Lancet*, 2016. **387**(10014): p. 176-87.
18. Kluytmans, J.A., et al., *Extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli from retail chicken meat and humans: comparison of strains, plasmids, resistance genes, and virulence factors*. *Clin Infect Dis*, 2013. **56**(4): p. 478-87.
19. Laube, H., et al., *Transmission of ESBL/AmpC-producing Escherichia coli from broiler chicken farms to surrounding areas*. *Vet Microbiol*, 2014. **172**(3-4): p. 519-27.
20. Paltansing, S., et al., *Extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae among travelers from the Netherlands*. *Emerg Infect Dis*, 2013. **19**(8): p. 1206-13.
21. Levy, S.B., *Active efflux mechanisms for antimicrobial resistance*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1992. **36**(4): p. 695-703.
22. Dik, J.W., et al., *An integrated stewardship model: antimicrobial, infection prevention and diagnostic (AID)*. *Future Microbiol*, 2016. **11**(1): p. 93-102.
23. Rooney, P.J., et al., *Nursing homes as a reservoir of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing ciprofloxacin-resistant Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother*, 2009. **64**(3): p. 635-41.
24. Garner, J.S., et al., *CDC definitions for nosocomial infections, 1988*. *Am J Infect Control*, 1988. **16**(3): p. 128-40.
25. Friedman, N.D., et al., *Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections*. *Ann Intern Med*, 2002. **137**(10): p. 791-7.
26. Park, S.C., et al., *Poor prediction of potentially drug-resistant pathogens using current criteria of health care-associated pneumonia*. *Respir Med*, 2012. **106**(9): p. 1311-9.
27. Chroneou, A., et al., *Healthcare-associated pneumonia: principles and emerging concepts on management*. *Expert Opin Pharmacother*, 2007. **8**(18): p. 3117-31.
28. Morgand, M., et al., *Extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli infections in children: are community-acquired strains different from nosocomial strains?* *Int J Med Microbiol*, 2014. **304**(8): p. 970-6.
29. Cardoso, T., et al., *Microbiology of healthcare-associated infections and the definition accuracy to predict infection by potentially drug resistant pathogens: a systematic review*. *BMC Infect Dis*, 2015. **15**: p. 565.

30. Ben-Ami, R., et al., *A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients*. Clin Infect Dis, 2009. **49**(5): p. 682-90.
31. Hardy, K.J., et al., *Methicillin resistant Staphylococcus aureus in the critically ill*. Br J Anaesth, 2004. **92**(1): p. 121-30.
32. Meyer, E., et al., *Increase of patients co-colonised or co-infected with methicillin-resistant Staphylococcus aureus, vancomycin-resistant Enterococcus faecium or extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae*. Infection, 2011. **39**(6): p. 501-6.
33. Pietsch, M., et al., *Molecular characterisation of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing Escherichia coli isolates from hospital and ambulatory patients in Germany*. Veterinary Microbiology.
34. ECDC, *Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2014 Annual report of the European Antimicrobial resistance Surveillance Network (EARS-Net)*. 2015.
35. Pfeifer, Y., A. Cullik, and W. Witte, *Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens*. Int J Med Microbiol, 2010. **300**(6): p. 371-9.
36. RK, I., *Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung Vancomycinresistenter Enterokokken (VRE) in Deutschland*. Epidemiologisches Bulletin, 2015. **40**: p. 429-438.
37. Meyer, E., et al., *Antibiotic consumption and resistance: data from Europe and Germany*. Int J Med Microbiol, 2013. **303**(6-7): p. 388-95.
38. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., and I. Freiburg, *GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland*. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.
39. Control, E.C.f.D.P.a., *Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2012*. Stockholm: ECDC, 2014.
40. Deschepper, R., et al., *Are cultural dimensions relevant for explaining cross-national differences in antibiotic use in Europe?* BMC Health Serv Res, 2008. **8**: p. 123.
41. Behnke, M., et al., *Nosocomial infection and antibiotic use: a second national prevalence study in Germany*. Dtsch Arztebl Int, 2013. **110**(38): p. 627-33.
42. Schroder, W., et al., *Gender differences in antibiotic prescribing in the community: a systematic review and meta-analysis*. J Antimicrob Chemother, 2016.
43. Pitout, J.D. and K.B. Laupland, *Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern*. Lancet Infect Dis, 2008. **8**(3): p. 159-66.

44. Ben-Ami, R., et al., *Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae into the hospital*. Clin Infect Dis, 2006. **42**(7): p. 925-34.
45. Magiorakos, A.P., et al., *Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance*. Clin Microbiol Infect, 2012. **18**(3): p. 268-81.
46. Paterson, D.L. and R.A. Bonomo, *Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update*. Clin Microbiol Rev, 2005. **18**(4): p. 657-86.
47. Geser, N., et al., *Molecular identification of extended spectrum-betalactamase genes from Enterobacteriaceae isolated from healthy human carriers in Switzerland*. Antimicrob Agents Chemother, 2012. **56**: p. 1609-12.
48. Tängdén, T., et al., *Foreign travel is a major risk factor for colonization with Escherichia coli producing CTX-M type extended spectrum betalactabases: a prospective study with Swedish volunteers*. Antimicrob Agents Chemther, 2010. **54**: p. 3564-68.
49. Hilty, M., et al., *Transmission dynamics of extended-spectrum Betalactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae in the tertiary care hospital and the household setting*. Clin Infect Dis, 2012. **Epub**.
50. Frankhauser, C., et al., *Surveillance of extended-spectrum-Betalactamase-producing Enterobacteriaceae in a Swiss tertiary care hospital*. Swiss Med Wkly, 2009. **139**: p. 747-51.
51. Leverstein-van Hall, M., et al., *Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains*. Clin Microbiol Infect, 2011. **17**: p. 873-80.
52. Overdeest, I., et al., *Extended-spectrum Beta-Lactamase genes of Escherichia coli un chicken meat and humans, the Netherlands*. Emerg Infect Dis, 2011. **17**: p. 1216-22.
53. Kluytmans-Vandenbergh, M.F., J.A. Kluytmans, and A. Voss, *Dutch guideline for preventing nosocomial transmission of highly resistant microorganisms (HRMO)*. Infection, 2005. **33**(5-6): p. 309-13.
54. Mattner, F., et al., *Preventing the spread of multidrug-resistant gram-negative pathogens: recommendations of an expert panel of the German Society For Hygiene and Microbiology*. Dtsch Arztebl Int, 2012. **109**(3): p. 39-45.
55. Siegel, J.D., et al., *Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006*. Am J Infect Control, 2007. **35**(10 Suppl 2): p. S165-93.
56. Walsh, F. and T.R. Rogers, *Comparison of plasmid-mediated quinolone resistance and extended-spectrum beta-lactamases in third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae from four Irish hospitals*. J Med Microbiol, 2012. **61**(Pt 1): p. 142-7.

57. Doi, Y., et al., *Community-associated extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli infection in the United States*. Clin Infect Dis, 2013. **56**(5): p. 641-8.
58. Leverstein-van Hall, M.A., et al., *Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains*. Clin Microbiol Infect, 2011. **17**(6): p. 873-80.
59. Pitout, J.D., et al., *Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community*. J Antimicrob Chemother, 2005. **56**(1): p. 52-9.
60. Counts, J.M., et al., *Systems Approach to Improving Antimicrobial Susceptibility Testing in Clinical Laboratories in the United States*. Journal of Clinical Microbiology, 2007. **45**(7): p. 2230-2234.
61. Schwaber, M.J. and Y. Carmeli, *Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis*. J Antimicrob Chemother, 2007. **60**(5): p. 913-20.
62. Tumbarello, M., et al., *Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment*. Antimicrob Agents Chemother, 2007. **51**(6): p. 1987-94.
63. Muto, C.A., et al., *SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of Staphylococcus aureus and enterococcus*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2003. **24**(5): p. 362-86.
64. Tiemersma, E.W., et al., *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Europe, 1999-2002*. Emerg Infect Dis, 2004. **10**(9): p. 1627-34.
65. Harbarth, S., et al., *Control of multiply resistant cocci: do international comparisons help?* Lancet Infect Dis, 2001. **1**(4): p. 251-61.
66. Noble, W.C., H.A. Valkenburg, and C.H. Wolters, *Carriage of Staphylococcus aureus in random samples of a normal population*. J Hyg (Lond), 1967. **65**(4): p. 567-73.
67. Lowy, F.D., *Staphylococcus aureus infections*. N Engl J Med, 1998. **339**(8): p. 520-32.
68. Sherertz, R.J., et al., *A cloud adult: the Staphylococcus aureus-virus interaction revisited*. Ann Intern Med, 1996. **124**(6): p. 539-47.
69. (RKI), R.K.I., *Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von MRSA-Stämmen in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen*. Epidemiologisches Bulletin 2008.
70. Chambers, H.F., *Coagulase-negative staphylococci resistant to beta-lactam antibiotics in vivo produce penicillin-binding protein 2a*. Antimicrob Agents Chemother, 1987. **31**(12): p. 1919-24.
71. Lowy, F.D., *Antimicrobial resistance: the example of Staphylococcus aureus*. J Clin Invest, 2003. **111**(9): p. 1265-73.

72. Knoll, M., et al., *Outbreak of vancomycin-resistant enterococci (VRE) in a hematological oncology ward and hygienic preventive measures. A long-term study.* *Onkologie*, 2005. **28**(4): p. 187-92.
73. Gastmeier, P., et al., *Dramatic increase in vancomycin-resistant enterococci in Germany.* *J Antimicrob Chemother*, 2014. **69**(6): p. 1660-4.
74. Behnke, M., et al., *Nosokomiale Infektionen und Antibiotika-Anwendung.* *Dtsch Arztebl International*, 2013. **110**(38): p. 627-33.
75. DiazGranados, C.A., et al., *Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis.* *Clin Infect Dis*, 2005. **41**(3): p. 327-33.
76. Stiefel, U., et al., *Gastrointestinal colonization with a cephalosporinase-producing bacteroides species preserves colonization resistance against vancomycin-resistant enterococcus and Clostridium difficile in cephalosporin-treated mice.* *Antimicrob Agents Chemother*, 2014. **58**(8): p. 4535-42.
77. Leavis, H.L., et al., *Insertion sequence-driven diversification creates a globally dispersed emerging multiresistant subspecies of E. faecium.* *PLoS Pathog*, 2007. **3**(1): p. e7.
78. Faron, M.L., N.A. Ledebor, and B.W. Buchan, *Resistance Mechanisms, Epidemiology, and Approaches to Screening for Vancomycin Resistant Enterococcus (VRE) in the Health Care Setting.* *J Clin Microbiol*, 2016.
79. Gerlich, M.G., et al., *Improving hospital hygiene to reduce the impact of multidrug-resistant organisms in health care--a prospective controlled multicenter study.* *BMC Infect Dis*, 2015. **15**: p. 441.
80. Perencevich, E.N., et al., *Projected benefits of active surveillance for vancomycin-resistant enterococci in intensive care units.* *Clin Infect Dis*, 2004. **38**(8): p. 1108-15.
81. Kramer, A., I. Schwebke, and G. Kampf, *How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review.* *BMC Infect Dis*, 2006. **6**: p. 130.
82. (RKI), K.f.K.u.l.K.b.R.-K.I., *Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillinresistenten Staphylococcus aureus-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen.* 2014.
83. H. von Baum, M.D., A.-M. Fahr, P. Heeg, C. Wendt, *Konsensusempfehlung Baden-Württemberg: Umgang mit Patienten mit Glykopeptid-resistenten Enterokokken (GRE)/ Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE).* 2006.
84. (RKI), K.f.K.u.l.K.b.R.-K.I., *Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen.* 2012.

85. (RKI), R.K.-I., *Definition nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen)*. 2011.
86. Ansari, S., et al., *Community acquired multi-drug resistant clinical isolates of Escherichia coli in a tertiary care center of Nepal*. Antimicrob Resist Infect Control, 2015. **4**: p. 15.
87. Valenza, G., et al., *Extended-spectrum-beta-lactamase-producing Escherichia coli as intestinal colonizers in the German community*. Antimicrob Agents Chemother, 2014. **58**(2): p. 1228-30.
88. Wendt, C., D. Lin, and H. von Baum, *Risk factors for colonization with third-generation cephalosporin-resistant enterobacteriaceae*. Infection, 2005. **33**(5-6): p. 327-32.
89. Kaspar, T., et al., *Colonization with resistant microorganisms in patients transferred from abroad: who needs to be screened?* Antimicrob Resist Infect Control, 2015. **4**: p. 31.
90. Platteel, T.N., et al., *Predicting carriage with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria at hospital admission: a cross-sectional study*. Clin Microbiol Infect, 2015. **21**(2): p. 141-6.
91. Shitrit, P., et al., *Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae carriage upon hospital admission: prevalence and risk factors*. J Hosp Infect, 2013. **85**(3): p. 230-2.
92. Young, B.E., et al., *A prospective observational study of the prevalence and risk factors for colonization by antibiotic resistant bacteria in patients at admission to hospital in Singapore*. BMC Infect Dis, 2014. **14**: p. 298.
93. Kaase, M., *[Carbapenemases in gram-negative bacteria. Current data and trends of resistance resulting from the work of national reference centres]*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2012. **55**(11-12): p. 1401-4.
94. Canton, R., et al., *Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe*. Clin Microbiol Infect, 2012. **18**(5): p. 413-31.
95. Seiffert, S.N., et al., *Extended-spectrum cephalosporin-resistant Escherichia coli in community, specialized outpatient clinic and hospital settings in Switzerland*. J Antimicrob Chemother, 2013. **68**(10): p. 2249-54.
96. Seiffert, S.N., et al., *Extended-spectrum cephalosporin-resistant Gram-negative organisms in livestock: an emerging problem for human health?* Drug Resist Updat, 2013. **16**(1-2): p. 22-45.
97. Woerther, P.L., et al., *Trends in human fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M*. Clin Microbiol Rev, 2013. **26**(4): p. 744-58.

98. Jones, R.N., et al., *Resistance surveillance program report for selected European nations (2011)*. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2014. **78**(4): p. 429-36.
99. Levy, S.S., et al., *Colonisation by extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella spp. in a paediatric intensive care unit*. *J Hosp Infect*, 2010. **76**(1): p. 66-9.
100. Tangden, T., et al., *Foreign travel is a major risk factor for colonization with Escherichia coli producing CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases: a prospective study with Swedish volunteers*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010. **54**(9): p. 3564-8.
101. Kuenzli, E., et al., *High colonization rates of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Escherichia coli in Swiss travellers to South Asia- a prospective observational multicentre cohort study looking at epidemiology, microbiology and risk factors*. *BMC Infect Dis*, 2014. **14**: p. 528.
102. Hawser, S.P., et al., *Emergence of high levels of extended-spectrum-beta-lactamase-producing gram-negative bacilli in the Asia-Pacific region: data from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) program, 2007*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009. **53**(8): p. 3280-4.
103. Nillius, D., et al., *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in Saarland, Germany: The Long-Term Care Facility Study*. *PLoS One*, 2016. **11**(4): p. e0153030.
104. Barrufet, M.P., et al., *Prevalence and risk factors for methicillin-resistant Staphylococcus aureus in an acute care hospital and long-term care facilities located in the same geographic area*. *Rev Esp Quimioter*, 2014. **27**(3): p. 190-5.
105. Hogardt, M., et al., *Current prevalence of multidrug-resistant organisms in long-term care facilities in the Rhine-Main district, Germany, 2013*. *Euro Surveill*, 2015. **20**(26).
106. Hamprecht, A., et al., *Colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae on hospital admission: prevalence and risk factors*. *J Antimicrob Chemother*, 2016. **71**(10): p. 2957-63.
107. Driks, M.R., et al., *Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers. The role of gastric colonization*. *N Engl J Med*, 1987. **317**(22): p. 1376-82.
108. Graham, P.L., 3rd, et al., *Risk factors for late onset gram-negative sepsis in low birth weight infants hospitalized in the neonatal intensive care unit*. *Pediatr Infect Dis J*, 2006. **25**(2): p. 113-7.
109. Kola, A., et al., *High prevalence of extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in organic and conventional retail chicken meat, Germany*. *J Antimicrob Chemother*, 2012. **67**(11): p. 2631-4.

110. Overdevest, I., et al., *Extended-spectrum beta-lactamase genes of Escherichia coli in chicken meat and humans, The Netherlands*. Emerg Infect Dis, 2011. **17**(7): p. 1216-22.
111. Jazmati, N., R. Hein, and A. Hamprecht, *Use of an Enrichment Broth Improves Detection of Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Clinical Stool Samples*. J Clin Microbiol, 2016. **54**(2): p. 467-70.
112. Wilkinson, K.M., et al., *Comparison of four chromogenic culture media for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae*. J Clin Microbiol, 2012. **50**(9): p. 3102-4.
113. Edmond, M.B. and R.P. Wenzel, *Screening inpatients for MRSA--case closed*. N Engl J Med, 2013. **368**(24): p. 2314-5.

9. Veröffentlichungen

Inhalte der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in Teilen in den folgenden Publikationen veröffentlicht:

Rohde, A., et al., *Prevalence of colonisation with third generation cephalosporin-resistant enterobacteriaceae (3GCREB) on admission - a cross-sectional study in 6 university hospitals*. Antimicrobial Resistance and Infection Control, 2015. **4**(1): p. 1-2.

Hamprecht, A., et al., *Colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae on hospital admission: prevalence and risk factors*. J Antimicrob Chemother, 2016.

Rohde, A., et al., *Incidence of infections due to third generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae – a prospective multicentre cohort study in six German university hospitals*. Antimicrobial Resistance and Infection Control. 2018.

10. Erklärung zum Eigenanteil

Ich, Sabina Armean, geboren am 04.06.1992 in Sibiu-Hermannstadt, Rumänien, habe die Arbeit "Kolonisation mit multiresistenten gramnegativen Bakterien (MRGN) bei Krankenhausaufnahme: Epidemiologie und klinische Aspekte" am Universitätsklinikum Tübingen (Innere Medizin I - Gastroenterologie, Hepatologie, Infektionskrankheiten) unter Betreuung von Prof. Dr. Evelina Tacconelli durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Zentrum für Infektionsforschung in Deutschland (DZIF), Frau Prof. Evelina Tacconelli und Herrn Dr. med. Florian Hölzl.

Die Befragung der Probanden und die Durchführung der Abstriche wurde nach Einarbeitung durch Arbeitsgruppenmitglieder (Dr. rer. nat. Wiebke Schröder) von mir mit der Unterstützung weiterer Mitglieder der AG Tacconelli (Dr. rer. nat. Wiebke Schröder, Dr. med. Federico Foschi, Katrin Spohn) durchgeführt.

Die mikrobiologische Diagnostik unter studienbezogener Leitung wurde von Dr. med. Silke Peter und Nadine Hoffmann durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Primrose Beryl.

Ich versichere, das Manuskript selbständig (nach Anleitung meiner Doktormutter Prof. Dr. Evelina Tacconelli) verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 25.05.2018

11. Anhang

11.1 Fragebogen



Kürzel

Patienten-ID: (wird von webKess vergeben)
--

R-Net Erfassungsbogen Teilprojekt 1: Prävalenzstudie

A. Patienteninformation

Studienisolatnummer(n): RPX-JJ-ZZZ-W, RP= R-Net Prävalenz, X=Erster Buchstabe Zentrum, JJ= Jahr, ZZZ= laufende Nr. Patienten, W=Isolat (s. unten)			RP-____-____-____
Stations-ID		Alter in Jahren	Geschlecht <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> W
Aufnahmedatum in den R-Net-Bereich (TT.MM.JJJJ)			
Aufnahmedatum auf die R-Net-Station (TT.MM.JJJJ)			
Abnahme des Rektalabstriches (TT.MM.JJJJ)			
Aktuelle Antibiotikatherapie (oral/iv)			
<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Unbekannt			

B. Ergebnis der Screeninguntersuchung

Negativ

Positiv wenn ja, VITEK/MiBi-Befund mit Antibioqramm inkl. MHKs in webKess eintragen!

Mikrobiologischer Befund (für <i>Citrobacter</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Serratia</i> , <i>Proteus</i> und <i>Hafnia</i> Spezies mit Resistenz gegenüber Drittgenerationcephalosporinen und/oder Carbapenemen)			
Isolat 1 (Gattung + Spezies)		Isolat 2 (Gattung + Spezies)	
MRGN resistent gegen:	<input type="checkbox"/> Piperacillin <input type="checkbox"/> Ceftazidim/Cefotaxim <input type="checkbox"/> Ciprofloxacin/Levofloxacin <input type="checkbox"/> Imipenem/Meropenem	MRGN resistent gegen:	<input type="checkbox"/> Piperacillin <input type="checkbox"/> Ceftazidim/Cefotaxim <input type="checkbox"/> Ciprofloxacin/Levofloxacin <input type="checkbox"/> Imipenem/Meropenem
ESBL	<input type="checkbox"/> Positiv <input type="checkbox"/> Negativ	ESBL	<input type="checkbox"/> Positiv <input type="checkbox"/> Negativ
VRE	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	VRE	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein

C. Fragen zu Risikofaktoren

1. Ist bei Ihnen jemals ein multiresistenter Erreger (MRE) nachgewiesen worden?

Ja Nein Unbekannt

z.B. MRSA, VRE, ESBL- Bildner, 3GCREB, 3MRGN, 4MRGN

2. Haben Sie in den letzten 6 Monaten Antibiotika genommen (ohne aktuelle Einnahme)?

Ja Nein Unbekannt

3. Waren Sie in den letzten 6 Monaten im Ausland (mit mehr als 2 Übernachtungen pro Aufenthalt)?

Ja Nein Unbekannt

Wenn Ja, bis zu 10 Nennungen: länderweise handschriftlich: _____

_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

4. Waren Sie in den letzten 6 Monaten in einer Reha- Klinik?

Ja Nein Unbekannt

5. Waren Sie in den letzten 6 Monaten in einem Altenpflegeheim?

Ja Nein Unbekannt

6. Waren Sie in den letzten 6 Monaten im Inland oder im Ausland in einem Akutkrankenhaus zur stationären Behandlung?

Ja Nein Unbekannt

Wenn Ja, bis zu 10 Nennungen: länderweise handschriftlich: _____

_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

7. Haben Sie beruflich mit Tieren zu tun?

Ja Nein Unbekannt

8. Haben Sie privat mit Tieren zu tun?

Ja Nein Unbekannt

9. Nehmen Sie Medikamente gegen Sodbrennen ein oder haben Sie solche Mittel in den letzten 6 Monaten eingenommen?

Ja Nein Unbekannt

Medikamente gegen Sodbrennen (Magenbeschwerden) sind zum Beispiel:

a. Antazida: z.B. Rennie, Riopan, Maaloxan, Talcid, Kompensan

b. Protonenpumpenhemmer: z.B. Omeprazol, OMEP, Antra MUPS, Pantozol, Rifun, Ranitidin, Esomeprazo, Nexium

11.2 Einsendeschein

ATHOS Studie – Mikrobiologie Anforderung

Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Elfriede Aulhorn-Strasse 6, 72076
Tübingen (Briefkasten für Probeneingang auf der Rückseite des Hauses)

Studienkürzel: ATHOS	Datum der Abnahme _____
Patienten-ID: _____	Stationskürzel: _____
Name, Vorname: _____	Geburtsdatum: _____
Geschlecht: m <input type="checkbox"/> w <input type="checkbox"/>	Stationäre Aufnahme: _____

Bitte Material der Probe(n) ankreuzen und ggfs. Uhrzeit eintragen:

<input type="checkbox"/>	Rektalabstrich (VB _____)	
	ESBL (Chrom ID ESBL) VRE (Chrom ID VRE) Blutagar Staph aureus (BD Chromagar St. aureus (CF) und CNA)	_____
<input type="checkbox"/>	Nasenabstrich (VB _____)	
	Staph aureus (BD Chromagar St. aureus (CF) und CNA)	_____

Hinweis: Ansatz der Proben VB Platz

Bei Rückfragen bitte kontaktieren: Dr. Peter/ Dr. Willmann (07071 2981527)

Alternativ Labor Mikrobiologie 0707129 82355 oder 823564

11.3 Patienteninformation



Patienteninformation zur Teilnahme an der Studie

ATHOS

DZIF-Antibiotika-THERAPIE-Optimierungs-Studie

(DZIF: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung)

Eine Initiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Studien sind notwendig, um verlässliche neue medizinische Erkenntnisse zu gewinnen. Multiresistente Bakterien sind Keime, gegen die ein Großteil der uns bekannten Antibiotika wirkungslos ist. In den letzten Jahren hat die Zahl der nachgewiesenen Infektion durch multiresistente Erreger in Deutschland stark zugenommen. Wir möchten versuchen, im Rahmen der ATHOS-Studie die Antibiotika-Therapie zu verbessern. Dafür benötigen wir Informationen, wie viele Patienten, die im Universitätsklinikum Tübingen aufgenommen werden, mit multiresistenten Erregern besiedelt oder infiziert sind.

Wir laden Sie herzlich ein, an dieser Studie teilzunehmen!

Die Aufklärung über diese Studie erfolgt in einem ausführlichen Gespräch. Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

- wenn Sie Art und Ablauf der Studie vollständig verstanden haben,
- wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und
- wenn Sie sich über Ihre Rechte als Teilnehmer an dieser Studie im Klaren sind.

Ihre Teilnahme an dieser Studie erfolgt freiwillig. Die Ablehnung der Teilnahme oder ein vorzeitiges Ausscheiden aus dieser Studie hat keine nachteiligen Folgen für Ihre medizinische Betreuung. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie austreten.

Was ist der Zweck der Studie?

Mit dieser Studie möchten wir messen, wie viele Patienten, die in das Universitätsklinikum Tübingen aufgenommen werden, bereits bei der Aufnahme mit multiresistenten Erregern besiedelt sind.

Wie läuft die Studie ab?

Im Rahmen eines Gesprächs erhalten Sie durch einen Mitarbeiter der Studie ausführliche Informationen zu Ablauf und Ziel der Studie. Wenn Sie nach gründlicher Aufklärung und dem Lesen dieser Information bereit sind, an der Studie teilzunehmen, bitten wir Sie, dies durch Ihre Unterschrift auf der Einwilligungserklärung zu bestätigen. Im Anschluss wird ein Studienmitarbeiter mit Ihnen einen Fragebogen ausfüllen. Wir bitten Sie, die Fragen wahrheitsgemäß und sorgfältig zu beantworten.

Um eine genaue mikrobiologische Analyse durchführen zu können, benötigen wir von Ihnen einen Rektalabstrich, sowie einen Nasalabstrich. Diesen können Sie im Anschluss an das Gespräch selbstständig durchführen oder ein Mitarbeiter der Studie nimmt den Abstrich ab. Aus dem Abstrich-Material wird in unserem mikrobiologischen Labor eine genaue Analyse der Bakterienkultur

durchgeführt. Wenn in Ihrem Abstrich multiresistente Erreger entdeckt werden, erfolgen weitere Typisierungen des Erregers im Institut für Medizinische Mikrobiologie des Universitätsklinikums Gießen. Die bei Ihnen nachgewiesenen multiresistenten Erreger werden bis zum Ende der Studie (Dezember 2015) bei -80 °C aufbewahrt und dann vernichtet.

Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an der Studie?

Wir können dadurch erfahren, auf welchen Wegen wir die Ausbreitung von multiresistenten Keimen eindämmen können, und Sie helfen dadurch, Infektionen mit diesen Bakterien in Zukunft erfolgreicher zu verhindern.

Wann wird die Studie vorzeitig beendet?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung entstehen. Alle von Ihnen erfassten Daten werden dann vernichtet.

Entstehen für die Teilnehmer Kosten?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Eine Vergütung für die Teilnahme an der Studie kann leider nicht erfolgen.

Versicherung

Die an der Durchführung der Studie beteiligten Mitarbeiter sind durch die Betriebshaftpflichtversicherung gegen Haftungsansprüche, welche aus schuldhaftem Verhalten resultieren können, versichert.

Information zum Datenschutz

Die im Rahmen dieser Studie erhobenen personenbezogenen Daten (Name, Geburtsdatum, Patientenfallnummer), die Gesundheits- bzw. Krankheitsdaten werden wie folgt verarbeitet: Ihre personenbezogenen Daten (Name, Geburtsdatum, Patientenfallnummer) werden auf der Einwilligungserklärung vermerkt. Das Original der Einwilligungserklärung wird im Universitätsklinikum Tübingen verschlossen verwahrt. Das Universitätsklinikum wird Ihre personenbezogenen Angaben nicht weitergeben.

Die im Rahmen dieser Studie erhobenen und gewonnenen Gesundheits- bzw. Krankheitsdaten und die Ergebnisse dieser Studie werden im Universitätsklinikum verschlüsselt (pseudonymisiert, d.h. mit einer Nummer versehen, ohne Initialen oder Geburtsdatum) und nur in dieser Form elektronisch gespeichert. Der Schlüssel, der gebraucht wird, um diese Daten Ihren personenbezogenen Daten zuordnen zu können, ist von den übrigen Daten getrennt gespeichert und nur für gesonderte vom Leiter der Studie benannte Personen zugänglich. Der Schlüssel für die Zuordnung der Daten, sowie die Daten der schriftlichen Einwilligungserklärung (Name, Geburtsdatum, Patientenfallnummer) werden zwei Jahre nach Abschluss der Studie aufbewahrt und danach gelöscht. Die klinischen Daten werden zehn Jahre nach Abschluss der Studie aufbewahrt und danach gelöscht. Alle gespeicherten Angaben werden ausschließlich anonym wissenschaftlich ausgewertet und veröffentlicht. An die Öffentlichkeit werden ausschließlich zusammenfassende statistische Auswertungen weitergegeben aus denen sich **keinerlei Rückschlüsse auf Ihre Person** ableiten lassen. Sie können jederzeit einer Weiterverarbeitung Ihrer Daten widersprechen. In diesem Fall werden die über Sie gespeicherten personenbezogenen Angaben und Originaldokumente gelöscht bzw. vernichtet. Alle geltenden Datenschutzgesetze werden eingehalten.

Weitere Informationen

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser Studie stehen Ihnen Ihre Studienärzte und ihre Mitarbeiter gerne zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als Patient und Teilnehmer an dieser klinischen Studie betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet.

Ihre Ansprechpartner: Frau Katrin Spohn
 Frau Dr. rer. nat. Wiebke Schröder

Erreichbar unter: 07071-2983679
 katrin.spohn@med.uni-tuebingen.de

Wenn Sie bereit sind an der Studie teilzunehmen, möchten wir Sie nun bitten, beide Exemplare der Einwilligungserklärung zur Studie zu unterschreiben (ein unterschriebenes Exemplar verbleibt bei Ihnen für Ihre Unterlagen).

Mit den besten Wünschen für Ihre Gesundheit

Prof. Dr. med. Evelina Tacconelli

11.4 Patienteninformation



Universitätsklinikum Tübingen

Medizinische Klinik

Abteilung Innere Medizin I

Gastroenterologie
Hepatology
Infektiologie

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. N. Malek

Prof. Evelina Tacconelli

Otfried-Müller-Straße 10
72076 Tübingen

Telefon: (07071) 29-83679

Fax: (07071) 29-25115

Mail: katrin.spohn@med.uni-tuebingen.de

SCHRIFTLICHE EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG zur Studie

ATHOS

DZIF-Antibiotika-THerapie-Optimierungs-Studie

(DZIF: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung)

Eine Initiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung

Studiencode: ATHOS

Version Datum: 11.5. 2015

Studiensponsor: DZIF/BMBF

Hiermit erkläre ich,

Teilnehmer/in (Name, Vorname): _____ Geburtsdatum: _____

dass ich durch den Studienarzt oder einen durch ihn autorisierten Mitarbeiter des Universitätsklinikums Tübingen, 72076 Tübingen, mündlich über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der o.g. Studie aufgeklärt wurde und alle meine Fragen ausreichend beantwortet wurden. Ich habe die mir vorgelegte Patienteninformation (Version vom 11.5.2015) verstanden und eine Ausfertigung derselben und dieser Einwilligungserklärung erhalten.

Patientenfallnummer: _____ (wird ggf. vom Studienmitarbeiter eingetragen)

Ich bin bereit, an der o.g. Studie teilzunehmen.

Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für mich zurückziehen und einer Weiterverarbeitung meiner Daten und Proben jederzeit widersprechen und ihre Löschung bzw. Vernichtung verlangen kann.

Einwilligungserklärung zur Datenerhebung- und Datenverarbeitung

Ich willige ein, dass meine personenbezogenen Daten (Name, Geburtsdatum, Patientenfallnummer), die auf dieser Einwilligungserklärung verzeichnet sind, im Universitätsklinikum Tübingen, 72076 Tübingen, zum Zwecke der o.g. Studie gespeichert werden. Ferner willige ich in die pseudonymisierte Erhebung, Verarbeitung und Speicherung meiner Daten im zuvor genannten Institut ein. Pseudonymisiert heißt, dass meine personenbezogenen Merkmale durch eine Studiennummer ersetzt werden, die weder meine Initialen noch mein Geburtsdatum enthält.

Darüber hinaus bin ich mit der Weiterleitung, Untersuchung sowie Lagerung meines im Rahmen dieser klinischen Studie entnommenen Materialien (Rektalabstrich) in pseudonymisierter Form für den Zweck der Studie durch den/die Studienarzt/-Studienärztin bzw. das Mikrobiologische Labor des Universitätsklinikums Tübingen einverstanden.

Datum, Ort _____ Unterschrift des Studienteilnehmers _____

Hiermit erkläre ich, dass ich den Studienteilnehmer mündlich über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der wissenschaftlichen Untersuchung im Rahmen der o.g. Studie aufgeklärt und ihm je eine Ausfertigung der Teilnehmerinformation und Einwilligungserklärung übergeben habe.

Datum, Ort _____ Unterschrift _____

Name des Studienarztes oder eines durch ihn autorisierten Mitarbeiters des Universitätsklinikum Tübingen

Vielen Dank! Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. med. E. Tacconelli