

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie,
Virologie und Hygiene

Direktor: Prof. Dr. med Martin Aepfelbacher

Untersuchung zur Prävalenz von 3.-Generations-Cephalosporin- resistenten *Enterobacterales* und Vancomycin-resistenten *Enterococci* am UKSH Lübeck in 2014

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:
Charlott Baum, geboren in Ludwigsfelde

Hamburg 2021

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:
08.02.2022

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:
Prof. Dr. Johannes K. M. Knobloch

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:
Prof. Dr. Julian Schulze zur Wiesch

Für meinen Opa

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Hypothese und Fragestellung	1
2 Einleitung	2
2.1 <i>Enterobacterales</i>	3
2.1.1 Resistenzen.....	3
2.1.2 β -Laktamasen	5
2.1.3 Multiresistenz	6
2.2 Enterokokken	10
2.2.1 Resistenzen.....	10
2.2.2 Vancomycin-resistente Enterokokken	11
2.3 Ansätze zur Reduktion von Infektionen durch MRE.....	14
3 Material und Methoden	17
3.1 Geräte	17
3.2 Verbrauchsmaterialien	17
3.2.1 Kulturmedien	18
3.2.2 Chemikalien und Lösungen.....	20
3.3 Methoden	21
3.4 Ethikantrag	21
3.5 Stichprobenumfang	22
3.6 Patientengut	22
3.7 Datengewinnung	23
3.7.1 Rektalabstrich.....	23
3.7.2 Fragebogen	23
3.8 Semiquantitative Analyse.....	24
3.8.1 Erstellung der Ausstriche	24
3.8.2 Inkubation.....	25
3.8.3 Ablesen der Nährböden	25
3.8.4 Erstellung von Reinkulturen	27
3.9 Identifizierung der Bakterien	27
3.9.1 Bestückung der MALDI-TOF-Trägerplatten	28
3.9.2 Identifizierung im MALDI-TOF-MS, Bruker Bio Typer	29
3.9.3 Aufarbeitung der Trägerplatten	29
3.10 Resistenztestung.....	29
3.10.1 VITEK® 2	30

3.11	Bestätigungstest.....	30
3.11.1	Agardiffusionstest.....	31
3.11.2	Etest®.....	32
3.12	Stammasservierung	33
4	Ergebnisse.....	34
4.1	Patientenkollektiv	34
4.2	Diversität und Antibiotikatherapie.....	35
4.3	Wachstumsstärke und Antibiotikatherapie	38
4.4	Identifizierung der Spezies auf McConkey- und EK-Agar	40
4.5	3GCREB und VRE	42
4.6	Wachstum auf ChromID® ESBL und ChromID® VRE	44
4.7	Resistenztestungen im VITEK® 2.....	45
4.8	Resistenzmechanismen der 3GCREB	47
4.9	Risikofaktor-Analyse	48
5	Diskussion.....	51
6	Zusammenfassung	70
7	Summary.....	71
8	Anhang.....	72
8.1	Information an die Klinikleitung	72
8.2	Stationsübersicht.....	74
8.3	Patienteninformation	75
8.4	Einwilligungserklärung	77
8.5	Erfassungsbogen Risikoanamnese.....	79
8.6	Tabelle 4.8	81
	Literaturverzeichnis.....	82
	Danksagung.....	92
	Lebenslauf	94
	Eidesstattliche Erklärung.....	95

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3.1:	Semiquantitative Bestimmung des PREVI Isola-Ausstrichs...	25
Abbildung 3.2:	Darstellung der semiquantitativen Bestimmung für McC-Agar (oben) und EK-Agar (unten) aus eigenen Proben.	26
Abbildung 3.3:	Wachstum einer Spezies aus McC-Agar.	26
Abbildung 3.4:	Wachstum mehrerer Spezies auf McC-Agar.	26
Abbildung 3.5:	Ablauf der 3-Ösen-Technik.	27
Abbildung 3.6:	Agardiffusionstest mit Bewertung der Hemmhöfe.	32
Abbildung 3.7:	Etest® auf Mueller-Hinton-Agar, Ergebnis positiv.	32
Abbildung 3.8:	Etest® auf Mueller-Hinton-Agar, Ergebnis negativ.	32
Abbildung 4.1:	Wachstum auf McC A), EK B) und morphologisch verschiedene Spezies.	35
Abbildung 4.2:	Gesamtwachstum auf McC und EK.	36
Abbildung 4.3:	Bakterienspezies insgesamt.	37
Abbildung 4.4:	Wachstumsstärke auf McC A) und EK B) im Vergleich.	38
Abbildung 4.5:	Wachstumsstärke auf McC unter Berücksichtigung einer Antibiotikatherapie.	39
Abbildung 4.6:	Spezies mit Wachstum auf McC.	40
Abbildung 4.7:	Spezies mit Wachstum auf EK.	41
Abbildung 4.8:	Altersverteilung negativ und positiv auf 3GCREB getesteter Probanden.	43
Abbildung 4.9:	Spezies mit Wachstum auf ChromID® ESBL-Agar.	44
Abbildung 4.10:	Spezies mit Wachstum auf ChromID® VRE-Agar.	45
Abbildung 4.11:	Verteilung der Resistenzmechanismen.	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1: Klassifizierung multiresistenter Gram-negativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften (R = resistent, I = sensibel bei erhöhter Dosierung/Exposition, S = sensibel bei normaler Dosierung) bei Anwendung des EUCAST-Systems.....	7
Tabelle 3.1: Verwendete Geräte	17
Tabelle 3.2: Verbrauchsmaterialien	17
Tabelle 3.3: Chemikalien.....	20
Tabelle 4.1: Anzahl der männlichen und weiblichen Probanden mit Verteilung auf die einzelnen Fachbereiche.....	34
Tabelle 4.2: Spezieszahl pro Proband in Bezug auf eine Antibiotikatherapie.....	37
Tabelle 4.3: Wachstumsstärke auf den verschiedenen Nährmedien in Bezug auf eine Antibiotikatherapie.....	39
Tabelle 4.4: Anzahl der 3GCREB- und VRE-positiven Probanden mit Verteilung auf die einzelnen Fachbereiche.....	43
Tabelle 4.5: Resistenztestungen im VITEK® 2 an insgesamt 26 <i>Enterobacterales</i> mit Wachstum auf ESBL-Agar.....	46
Tabelle 4.6: Resistenztestung im Vitek® 2 an insgesamt 11 Bakterienproben mit Wachstum auf VRE-Agar.....	47
Tabelle 4.7: Risikofaktor ‚Alter‘ für eine 3GCREB-Kolonisation der Probanden aus Lübeck vs. ATHOS-Studie.....	48
Tabelle 4.8: Potenzielle Risikofaktoren für eine 3GCREB-Kolonisation bei 473 Patienten aus Lübeck und 3903 von ATHOS.....	81

Abkürzungsverzeichnis

3GCREB	3.-Generations-Cephalosporin-resistente-Enterobakterien
AB	Antibiotikum
ABS	Antibiotic Stewardship
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
ATHOS	Antibiotika-Optimierungs-Studie
CRE	Carbapenemase-bildende Erreger
CRO	Carbapenem-resistente-Organismen
DZIF	Deutsches Zentrum für Infektionsforschung
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
EHEC	Enterohämorrhagische <i>Escherichia coli</i>
EK	Enterokokken
ESBL	Extended-Spektrum- β -Laktamasen
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit
HUS	Hämolytisch-urämisches-Syndrom
IfSG	Infektionsschutzgesetz
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
KISS	Krankenhaus Surveillance System
KPC	Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemase
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
MALDI	Matrix-Assistierte-Laser-Desorption-Ionisierung
McC	McConkey
MHK	Minimale-Hemm-Konzentration
MRDO	Multidrug-resistant organisms
MRE	Multiresistente Erreger
MRGN	Multiresistente Gram-negative Erreger
MRO	Multiresistente Organismen
MRSA	Methicillin-resistenter-Staphylococcus-aureus
MS	Massen-Spektrometrie
NDM	New-Dehli-Metallo- β -Laktamase
NRZ	Nationales Referenzzentrum
PEG	Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V.

PPI	Protonenpumpeninhibitoren
RKI	Robert Koch-Institut
SARI	Surveillance der Antibiotikaaanwendung und Resistenzen auf Intensivstationen
TOF	Time Of Flight
VIM	Verona-Integron-Metallo- β -Laktamase
VRE	Vancomycin-resisitente Enterokokken
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1 Hypothese und Fragestellung

Infektionen mit multiresistenten Erregern (MRE) stellen das Gesundheitssystem vor eine große Herausforderung, da sie nur eingeschränkt antibiotisch behandelt werden können. Der Einfluss von MRE in Hinblick auf das Outcome der Patienten, die Behandlungsdauer und -kosten spielt eine große Rolle. Dennoch ist die Datenlage zur klinischen Relevanz von MRE-Nachweisen in der ‚normalen‘ Bevölkerung nach wie vor dünn. In den meisten Untersuchungen findet darüber hinaus keine Unterscheidung zwischen einer Kolonisation und Infektion statt. Die Erfassung von MRE im klinischen Setting ist für die Planung einer empirischen Antibiotikatherapie sowie longitudinale Untersuchungen erforderlich.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Prävalenz von 3GCREB und VRE in einem Zeitraum von drei Monaten am Universitätskrankenhaus Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, ermittelt. Von April 2014 bis Juni 2014 wurden bei insgesamt 473 neu-stationären Patienten (Krankenhausaufnahmen <72h) Rektalabstriche genommen. Die Proben wurden im Labor des Instituts für Mikrobiologie kultiviert und es erfolgte eine Resistenztestung. Zusätzlich wurde mittels eines Fragebogens eine Risiko-Anamnese erhoben und ein Zusammenhang zwischen erfragten Risikofaktoren und dem Vorkommen resistenter Keime analysiert. Die im Zuge dieser Arbeit ermittelten Daten beantworten die Frage „Wie hoch ist die Prävalenz an 3GCREB und VRE unter der ‚normalen‘ Bevölkerung im Raum Lübeck?“ und zeigen den Eintrag von MRE aus dem ambulanten Bereich in das Krankenhaussetting. Nach jetzigem Kenntnisstand wurden durch die vorliegende Arbeit erstmals Daten ermittelt, die im Rahmen der multizentrischen Antibiotika-Optimierungs-Studie (ATHOS) einen direkten nationalen Vergleich zulassen.

2 Einleitung

Multiresistente Erreger (MRE) stellen eine Gruppe Bakterien dar, die im Laufe ihrer Vermehrung ihr Erbgut verändert haben und widerstandsfähiger gegenüber Antibiotika geworden sind. Sie haben Resistenzen gegen therapeutisch wichtige Antibiotikaklassen entwickelt und überleben eine Therapie mit diesen (Robert Koch-Institut, 2018). Ursächlich für die Entstehung von Resistenzen ist in den meisten Fällen der falsche Gebrauch von Antibiotika, das heißt ein inadäquater Einsatz bei viral bedingten Infektionen, die Verwendung des falschen Antibiotikums, die falsche Dosierung und eine zu häufige oder zu kurze Einnahme, auch in der Tierhaltung (World Health Organization, 2018a).

Es liegt keine international akzeptierte Definition von Multiresistenz vor, meist wird aber eine Mehrfachresistenz gegen mindestens drei klinisch relevante Antibiotikaklassen darunter verstanden (Magiorakos et al., 2012). Grundsätzlich sind MRE nicht pathogener als andere Erreger und rufen auch nicht häufiger Infektionen hervor. Kommt es aber zu einer Infektion, sind die therapeutischen Optionen stark eingeschränkt und im schlimmsten Fall muss eine Infektion als nicht antibiotisch therapierbar angesehen werden. Angesichts dessen ist der Anstieg an multiresistenten Bakterien weltweit beunruhigend (Meyer et al., 2010). Werden Infektionen durch MRE verursacht, gehen diese mit einem schlechteren Outcome einher und führen zu einer erhöhten Sterblichkeit sowie verlängerten Behandlungsdauern und -kosten (Sydnor und Perl, 2011). Es ist also notwendig der steigenden Rate an MRE entgegenzuwirken und die Zahl der Infektionen mit resistenten Erregern zu reduzieren, zumal dem Anstieg wenig antibiotische Neuentwicklungen gegenüber stehen (Magiorakos et al., 2012). Nach der Kopenhagen-Konferenz 1998 „The Microbial Threat“ und den Brüsseler EU-Ratsbeschlüssen zum Thema „Prudent Use of Antimicrobial Agents in Human Medicine“ 2001 ist eine rationale Antiinfektivverordnung (Antibiotic Stewardship) aufgrund der steigenden Antibiotikaresistenzen essentiell geworden (ABS, 2016). Auch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) sieht in der Bekämpfung von MRE höchste Priorität und hat 2015 bei der „World Health Assembly“ einen Aktionsplan mit Strategien zur Prävention und Behandlung von Infektionen mit sicherer und effektiver Medizin entwickelt (World Health Organization, 2018b).

Zu den bekannten MRE gehören Methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), Multiresistente Gram-negative Erreger (MRGN) und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE).

In den letzten Jahren wurde vermehrt Augenmerk auf die Kolonisation und Verbreitung von MRSA und deren Einfluss auf das Gesundheitssystem gelegt. Inzwischen stagniert die MRSA-Rate und zeigt in den letzten Jahren sogar eine fallende Tendenz (Kresken et al., 2013). Zeitgleich wird weltweit ein besorgniserregender Anstieg für das Vorkommen von Extended-Spektrum- β -Laktamase-bildenden-Enterobakterien beobachtet (Prevel et al., 2019).

2.1 Enterobacterales

Bei den Enterobakterien handelt es sich um stäbchenförmige, fakultativ anaerobe, Gram-negative Bakterien. Sie sind in der Umwelt weit verbreitet und umfassen fast 100 verschiedene Spezies. Viele *Enterobacterales* gehören zu der normalen Darmflora von Menschen und Tieren, sie können aber auch als obligat pathogene Erreger fungieren und spielen bei nosokomial erworbenen Infektionen eine große Rolle (Hahn und Bockemühl., 2005). Vor allem bei älteren Menschen und Patienten mit einem geschwächten Immunsystem können sie Infektionen der Atemwege, Harnwege sowie Wundinfektionen bis hin zur Bakteriämie hervorrufen. Einige Vertreter dieser Ordnung sind *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.* und *Proteus mirabilis* (Hof et al., 2019).

2.1.1 Resistenzen

Schon immer verändern Bakterien ihre genetische Struktur, wenn sie in ihrem Wachstum und ihrer Ausbreitung bedroht werden (Bhullar et al., 2012). Eine Bedrohung von außen bereitet für all jene Bakterien einen Vorteil, die sich – im Vergleich zu allen anderen – am besten zur Wehr setzen können. Antibiotika gehören zu den effektivsten Therapieoptionen gegen Bakterien (Schmitz und Huber, 2017).

Die natürliche Selektion ist der häufigste Mechanismus der Resistenz-Entwicklung. Dabei können sich Bakterien, durch Verfügbarkeit besonderer Resistenzmechanismen, der Antibiotikawirkung entziehen und haben einen Selektionsvorteil gegenüber anderen Bakterienstämmen. Die empfindlichen Bakterien werden durch die Antibiotikatherapie abgetötet und der resistente Stamm hat das gesamte Angebot an Raum und Nährstoffen allein zur Verfügung,

um sich auszubreiten und zu vermehren. So folgt auf die Verfügbarkeit neuer Antibiotika in bestimmten Abständen die Selektion resistenter Stämme (Schmitz und Huber, 2017). Resistenzen können durch chromosomale bzw. plasmidale Gene oder spontane Mutationen verursacht werden. Bakterielle Erreger können primär resistent sein (alle Stämme einer Art sind resistent) oder sich durch Ausbildung vielfältiger Resistenzmechanismen dem Wirkmechanismus der Antibiotika entziehen (einzelne Stämme einer Spezies sind resistent). Dabei kann es zu einer allgemeinen Resistenz kommen, also der Zunahme von Resistenzen gegen ein Antibiotikum in einer Bevölkerung oder einer Resistenz-Entwicklung bei einem individuellen Patienten während einer Antibiotikatherapie (Schmitz und Huber, 2017; Schwarz et al., 2017).

Heutzutage steht eine Vielzahl verschiedener Antibiotika zur Verfügung, die sich im Wirkmechanismus hinsichtlich ihrer bakteriellen Angriffspunkte unterscheiden. Sie können die bakterielle Zellwandsynthese inhibieren sowie die Proteinsynthese und DNA-Replikation, die DNA-Funktion stören und in die Synthese wichtiger bakterieller Metabolite eingreifen. Je mehr Angriffspunkte ein Antibiotikum besitzt, umso schwieriger wird es für Bakterien Resistenzen zu bilden (Schmitz und Huber, 2017). Es gibt nur noch wenige Substanzen, die bei hochresistenten Erregern wirksam sind, da diese oft über mehrere unterschiedliche Resistenzmechanismen verfügen (Gefferis und Gastmeier, 2011). Bei Gram-negativen Bakterien können sieben verschiedene Resistenzmechanismen identifiziert werden (Peleg und Hooper, 2010): Eine verminderte Antibiotikaaufnahme durch Porinverlust, das Hydrolysieren von β -Laktam-Antibiotika mittels β -Laktamasen, das Herausbefördern der Antibiotika aus der Zelle durch Effluxpumpen bevor diese wirken konnten, Antibiotika-verändernde Enzyme und Mutationen in der Zielstruktur, Sicherung der Proteinsynthese durch ribosomale Mutationen, metabolische Bypass-Mechanismen zur Umgehung der Antibiotikawirkung und eine Mutation der Lipopolysaccharide, sodass Polymyxine nicht mehr binden können.

Die Spaltung der β -Laktam-Antibiotika (Aminobenzylpenicilline, Cephalosporine, Carbapeneme) stellt einen besonders wichtigen Abwehrmechanismus dar, da diese zusammen mit Fluorchinolonen die am häufigsten gegen Enterobakterien eingesetzten Therapeutika sind (Robert Koch-Institut, 2007).

2.1.2 β -Laktamasen

Escherichia coli und *Klebsiella pneumoniae* gehören zu den Erregern, die am häufigsten in der Lage sind, Extendet-Spektrum- β -Laktamasen (ESBL) zu produzieren. β -Laktamasen sind bakterielle Enzyme, die die β -Laktam-Antibiotika spalten und so zu einem Therapieversagen führen (Schindler, 2019). Der β -Laktamring der Antibiotika wird hydrolysiert, wodurch sie nicht mehr an ihre Zielstruktur, eine Transpeptidase (Penicillin-binding-Protein), binden können und irreversibel zerstört werden. Die ESBL hydrolysieren neben den Penicillinen und Basis-Cephalosporinen auch Cephalosporine der 3. Generation. ESBL-produzierende Stämme weisen häufig zusätzlich weitere Resistenzen gegenüber anderen Antibiotikaklassen (z.B. Fluorchinolone) auf. Die Vielfalt an β -Laktamasen ist sehr groß (Robert Koch-Institut, 2014). Die Enzyme werden nach strukturellen und biochemischen Eigenschaften in unterschiedliche Klassen eingeordnet. Man unterscheidet verschiedene Extended-Spektrum- β -Laktamasen (z.B.: TEM, SHV, CTX-M), AmpC- β -Laktamasen (z.B.: CMY, ACC, DHA) und Carbapenemasen (z.B.: *Klebsiella-pneumoniae*-Carbapenemase (KPC), New-Dehli-Metallobetalaktamase (NDM), Verona-Integron-Metallobetalaktamase (VIM), OXA-48). Die β -Laktamase-Gene sind überwiegend auf Plasmiden lokalisiert, welche sehr leicht zwischen verschiedenen Gram-negativen Spezies ausgetauscht werden und somit die Verbreitung dieser Resistenzeigenschaften erheblich beschleunigen können (Robert Koch-Institut, 2014). Verschiedene Projekte des Robert Koch-Instituts (RKI), die die ESBL-Bildung Cephalosporin-resistenter, humaner *Enterobacterales* untersuchen, haben gezeigt, dass in Deutschland bestimmte ESBL-Typen wie die CTX-M-Enzyme überproportional häufig vorkommen (Pfeifer und Eller, 2012). Lob *et al.* zeigten sogar, dass in einer europaweit durchgeführten Surveillance-Studie CTX-M-15 als häufigste ESBL in allen europäischen Regionen nachgewiesen werden konnten (Lob *et al.*, 2014). Der weltweite Anstieg ESBL-bildender *Enterobacterales* hat dazu geführt, dass Carbapeneme, die in der Vergangenheit eher restriktiv als Reserveantibiotikum genutzt wurden, in den letzten Jahren verstärkt Einsatz fanden. Folglich ist ein weltweiter Anstieg an Carbapenem-resistenten Organismen (CRO), die sowohl Carbapenem-resistente *Enterobacterales* als auch Carbapenem-resistente Nonfermenter (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*) einschließen, zu beobachten (Kaase, 2012). Carbapenemasen sind bakterielle Enzyme,

die neben den Carbapenem-Antibiotika auch fast alle anderen β -Laktam-Antibiotika zerstören können.

Die Ausbreitung von CRO stellt heute eines der größten Probleme der Medizin dar, denn die therapeutischen Optionen sind begrenzt. Vermehrt kommen ältere Substanzen (Colistin, Tigecyclin) zum Einsatz, die eine höhere Toxizität aufweisen (Tumbarello et al., 2015).

Insgesamt wurde in den letzten zehn Jahren eine besorgniserregende Zunahme der β -Laktam-Resistenz, vor allem gegenüber Cephalosporinen der 3. und 4. Generation sowie gegenüber Carbapenemen bei Gram-negativen Infektionserregern beobachtet. Im Januar 2017 hat die WHO eine Liste zum Thema „Antibiotic resistant priority Pathogens“ präsentiert, in der MRGN Enterobakterien (ESBL-produzierend; Carbapenem-resistent) sowie Carbapenem-resistente *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii* mit höchstem Bedrohungspotenzial bewertet werden (World Health Organization, 2017a).

2.1.3 Multiresistenz

Die RKI-Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) schlägt eine klinisch orientierte Klassifikation für multiresistente Gram-negative Bakterien vor. Diese soll im Alltag handhabbar sein und es ermöglichen, krankenhaushygienische Maßnahmen abzuleiten. Dabei orientiert sich die Klassifikation an der Empfindlichkeit der MRGN gegenüber vier Leitsubstanzklassen (Fritzenwanker et al., 2018). Diese Einteilung leitet sich primär vom Phänotyp nachgewiesener Isolate ab und ist unabhängig von der molekularen Basis der Resistenz. Dabei orientiert sich die Klassifikation an den Antibiotikaklassen, die bei schweren Infektionen eingesetzt werden: Acylureidopenicilline, Cephalosporine der 3. und 4. Generation, Carbapeneme und Fluorchinolone (Robert Koch-Institut, 2012). In Deutschland werden 3MRGN, die resistent gegenüber drei Antibiotikaklassen sind, von 4MRGN, mit Resistenzen gegen vier Antibiotikaklassen, differenziert. Darüber hinaus wird in der Neonatologie und Pädiatrie die Bezeichnung 2MRGN verwendet, wenn Resistenzen gegen zwei Antibiotikagruppen vorliegen (Fritzenwanker et al., 2018). Von diesen Bezeichnungen leiten sich die Indikationen zur Durchführung spezifischer präventiver Maßnahmen ab. Dabei werden *Enterobacterales*,

Pseudomonas aeruginosa und *Acinetobacter baumannii* getrennt bewertet (Tabelle 2.1).

Tabelle 2.1: Klassifizierung multiresistenter Gram-negativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften (R = resistent, I = sensibel bei erhöhter Dosierung/Exposition, S = sensibel bei normaler Dosierung) bei Anwendung des EUCAST-Systems, entnommen vom Robert Koch-Institut: ARS, <https://ars.rki.de>, Zugriff zuletzt 20.01.2020

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	Enterobacterales		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter baumannii</i>	
		3MRGN ¹	4MRGN ²	3MRGN ¹	4MRGN ²	3MRGN ¹	4MRGN ²
Acylureidopenicilline	Piperacillin	R	R	Nur eine der 4 Antibiotikagruppen wirksam (S oder I)	R	R	R
3./4. Generations-Cephalosporine	Cefotaxim und/oder Cefazidim	R	R		R	R	R
Carbapeneme	Imipenem und/oder Meropenem	S oder I	R		R	S oder I	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R	R		R	R	R
			oder Nachweis einer Carbapenemase ³		oder Nachweis einer Carbapenemase ³		oder Nachweis einer Carbapenemase ³

¹3MRGN (Multiresistente Gram-negative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen)

²4MRGN (Multiresistente Gram-negative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen)

³Unabhängig vom Ergebnis der phänotypischen Resistenzbestimmung für Carbapeneme sowie der anderen drei Substanzklassen

Zunächst wurde davon ausgegangen, dass die Ausbreitung der ESBL-bildenden *Enterobacterales* analog zu der Verbreitung von MRSA im Krankenhaus verläuft. Heutzutage ist jedoch klar, dass ein Großteil der ESBL-bildenden Bakterien nicht primär im Krankenhaus erworben wird, sondern die Patienten bereits bei der Krankenhausaufnahme mit entsprechenden Stämmen kolonisiert sind (Karanika et al., 2016).

Die Ausbreitung der MRGN im ambulanten Bereich wird weltweit beobachtet. Die Fallzahl von 3MRGN- und 4MRGN-Infektionen hat vor allem in südöstlichen europäischen Ländern in den letzten Jahren kontinuierlich zugenommen (Maechler et al., 2017). Es wird davon ausgegangen, dass die jährliche Zunahme an ESBL-kolonisierten Patienten bei etwa 5 % liegt und im West-Pazifik, Südost-Asien, Afrika sowie dem östlichen Mittelmeerraum noch höher ist. Im Nahen Osten, Indien und Fernost werden bei gesunden Individuen Kolonisationsraten von bis zu 46 % gefunden. Aufgrund der wachsenden internationalen Mobilität ist dieser Trend auch in Deutschland zu verzeichnen; die Zahl an MRGN ist in den letzten Jahren deutlich gestiegen (Fritzenwanker et al., 2018). In einer Studie zur Prävalenz von 3.-Generations-Cephalosporin-resistenten-Enterobakterien (3GCREB) bzw. ESBL-bildenden *Enterobacterales* wird unter der Normalbevölkerung in Deutschland ein Wert von 7 % für ESBL-Träger angegeben (Pfeifer und Eller, 2012). Die Antibiotikaresistenz-Surveillance-Daten des RKI zeigen zwischen 2008 und 2014 einen Anstieg an 3MRGN-*E. coli* von 5 % auf 9 % und

eine Zunahme von 3MRGN-*K. pneumoniae* von 8 % auf 10 % (Robert Koch-Institut, 2015).

E. coli ist weltweit einer der häufigsten Erreger von Infektionen des Urogenital- und Gastrointestinaltrakts (Robert Koch-Institut, 2012). Sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich konnte in den vergangenen Jahren eine deutliche Zunahme von Antibiotikaresistenzen unter *E. coli* Bakterien beobachtet werden. Dabei machen β -Laktamasen vom Typ CTX-M den Hauptteil an Resistenzen aus (Coque et al., 2008). Carbapenemase-positive *E. coli* Isolate finden sich in Deutschland bisher nur vereinzelt (Kaase, 2012).

Die klassische Übertragungsweise, insbesondere bei ambulant erworbenen *E. coli*-Infektionen, ist der fäkal-orale Weg und erfolgt vor allem außerhalb von Krankenhäusern (Tacconelli et al., 2014). Im Jahr 2011, beim nationalen EHEC/HUS-Ausbruch, als der enterohämorrhagische *E. coli*-Ausbruchsstamm ein ESBL war, wurde gezeigt, dass die Übertragungsweise überwiegend über kontaminierte Nahrungsmittel und vereinzelt durch Kontakte im häuslichen Umfeld erfolgte. Nur in Ausnahmefällen kam es zu einer nosokomialen Übertragung (Askar et al., 2011).

Die genauen Übertragungswege der MRGN außerhalb von Krankenhäusern sind noch nicht vollständig geklärt. Es ist aber offensichtlich, dass individuelle Faktoren eine Rolle spielen. Vor allem vorangegangene Krankenhausaufenthalte, ein höheres Lebensalter, Pflege im Heim, vorangegangene Antibiotikatherapien und eine Immunsuppression sind mit einem erhöhten Risiko für eine ESBL-Kolonisation assoziiert (Robert Koch-Institut, 2012).

Auch der Aufenthalt in einem Land mit einer hohen Prävalenz von MRGN stellt einen Risikofaktor für eine ESBL-Kolonisation dar (Lübbert et al., 2015). Im Jahr 2014 wurden im Rahmen einer deutschen Studie von Lübbert *et al.* 205 gesunde Probanden mit einem geplanten Auslandsaufenthalt in verschiedenen Ländern (vor allem Asien, Afrika und Südamerika) auf eine Kolonisation mit ESBL untersucht. Das Screening ergab eine Ausgangsprävalenz von 6,8% mit 14/205 ESBL-Trägern. Von den 191 Probanden ohne eine vorherige Kolonisation, waren im Anschluss an die Reise 30,4 % ESBL positiv. Am häufigsten wurden die Erreger nach Indien-Reisen festgestellt, gefolgt von Reisen nach Südostasien. In einer Folgeuntersuchung nach sechs Monaten war ein Rückgang der Besiedlung

festzustellen. Nur 8,6 % der Probanden waren weiterhin Träger der importierten Erreger (Lübbert et al., 2015).

Die Zunahme ESBL-bildender *E. coli* wird auf die Verbreitung spezifischer Klone oder klonaler Gruppen und epidemischer Plasmide zurückgeführt (Rogers et al., 2011). Auch wenn die Ursachen für die Anstiege noch nicht komplett verstanden sind, gibt es einige Studien, die einen Zusammenhang mit dem Verbrauch von Cephalosporinen der 3. Generation und Fluorchinolonen in der Human- und Tiermedizin sehen. Durch eine gezielte Reduktion von Cephalosporinen der 3. Generation und Fluorchinolonen konnte die Inzidenz von MRGN reduziert werden (Aldeyab et al., 2012; Dancer et al., 2013).

Die zum Teil einschneidenden klinischen Konsequenzen mit fehlenden Therapieoptionen und hoher Mortalität bei Infektionen haben dazu geführt, dass empirisch verschiedene Maßnahmen der Kontrolle eingeführt wurden. Es wurden international und national Vorschläge zum Umgang mit Patienten, die mit MRGN besiedelt oder infiziert sind, vorgelegt (Robert Koch-Institut, 2012). Hierzu zählt eine gute Handhygiene nach jedem Patientenkontakt, das Tragen von Handschuhen, Mund-Nasen-Schutz und Schutzbrille sowie das Tragen einer Schürze bei Eingriffen oder Pflegemaßnahmen. Patienten, bei denen ein adäquates hygienisches Verhalten nicht möglich ist, sollten in einem Einzelzimmer isoliert, Desinfektion und Reinigung dem Hygieneplan entsprechend sowie die Abfallentsorgung gemäß Plan durchgeführt werden. In Risikobereichen, den hämatonkologischen, neonatologischen, Transplantations- und Intensivstationen, in denen Patienten mit einer hohen Infektionsgefährdung liegen, ist eine Kontakt-Isolierung vorzunehmen. Dies soll dem Schutz der nicht-besiedelten Patienten dienen (Tacconelli et al., 2014). Um entsprechende hygienische Maßnahmen durchführen zu können, ist das frühzeitige Erkennen von MRGN durch Surveillance-Systeme essentiell. Dazu empfiehlt die KRINKO bei der Krankenhausaufnahme eine Risikoanalyse sowie eine schriftliche Festlegung der Maßnahmen im Hygieneplan durchzuführen. Es werden Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance der Mitarbeiter (z.B. Schulungen) empfohlen sowie Surveillance- und Screeningmaßnahmen. Darüber hinaus spielt das Antibiotikamanagement eine entscheidende Rolle (Robert Koch-Institut, 2012). Ziel ist es, dem Anstieg an MRGN mit Hilfe dieser Maßnahmen entgegenzuwirken.

2.2 Enterokokken

Enterokokken sind Gram-positive Kokken, die einzeln, paarweise oder kurzkettig auftreten. Diese Gattung umfasst mindestens 35 verschiedene Spezies, wobei die meisten klinischen Isolate der Enterokokken *Enterococcus faecalis* (80 - 90 %), gefolgt von *Enterococcus faecium* (5 - 15 %), sind (Klare et al., 2012; Wendt et al., 1998). Enterokokken sind fakultativ anaerob und in der Lage unter extremen Bedingungen zu wachsen. Man findet sie im Boden, im Wasser und vor allem im Abwasser, auf Pflanzen und in tierischen Lebensmitteln. Sie sind gegen Austrocknung resistent und können auf abiotischen Oberflächen überleben. Als Teil der normalen Dickdarmflora bei Mensch und Tier machen sie zusammen mit den *Enterobacterales* jedoch nur rund 1 % dieser aus (Klare et al., 2012). Enterokokken sind nicht sehr virulent, haben aber in der Vergangenheit als nosokomiale Erreger an Bedeutung zugenommen (Goossens, 2003). Unter den durch Mikroorganismen verursachten Krankenhausinfektionen sind sie die zweit- bis dritthäufigsten Erreger, wobei *E. faecalis* für 60-95 % und *E. faecium* für 5-40 % der durch Enterokokken verursachten Infektionen verantwortlich sind. Durch Verschleppung der Bakterien aus dem Gastrointestinaltrakt können sie eine Reihe von Infektionen verursachen, z.B. Harnwegsinfektionen, Wundinfektionen, Peritonitiden oder Endokarditiden bis hin zu Bakteriämien. Eine durch Enterokokken verursachte Sepsis gilt als besonders schwerwiegend; ihre Gesamtmortalitätsraten werden mit 28-58 % angegeben (Klare et al., 2012). Diese hohen Werte kommen dadurch zu Stande, dass vor allem ältere Menschen mit Immunsuppression oder anderen schwerwiegenden Grundleiden betroffen sind (Ong et al., 2015).

Risikofaktoren für eine Besiedlung mit Enterokokken sind eine vorherige Behandlung durch Antibiotika mit einer Enterokokkenlücke, längere Krankenhausaufenthalte mit vielgestaltigen antibakteriellen Chemotherapien, schwere Grunderkrankungen sowie intraabdominal- oder Herz/Thorax-chirurgische Eingriffe. Des Weiteren spielen Mängel in der Basishygiene und das medizinische Personal als mögliche Überträger eine Rolle (Klare et al., 2012).

2.2.1 Resistenzen

Die Therapiemöglichkeiten bei Infektionen durch Enterokokken können aufgrund ihrer breiten Vielfalt an natürlichen und erworbenen Antibiotikaresistenzen stark eingeschränkt sein (Stille et al., 2005). Enterokokken sind gegen alle Cephalo-

sporine resistent. Auch gegen semisynthetische Penicilline (z.B. Oxacillin, Flucloxacillin) und Monobactame sind sie von Natur aus resistent. Gegen Aminopenicilline, Ureidopenicilline und Glykopeptide sind sie in der Regel empfindlich und werden üblicherweise mit diesen behandelt. Bei schweren Infektionen werden Penicilline mit Aminoglykosiden kombiniert, um einen synergistischen Effekt zu erzielen. Besteht jedoch bereits eine Resistenz gegen einen dieser Kombinationspartner, kommt es zum Versagen des synergistischen Effekts und Glykopeptide (Vancomycin, Teicoplanin) wären Antibiotika der Wahl (Klare et al., 2012). Sollte ebenso eine Resistenz gegen Glykopeptide vorliegen, sinken die therapeutischen Möglichkeiten dramatisch. In Deutschland sind bereits 94-95 % der klinischen *E. faecium* Isolate (im Gegensatz zu *E. faecalis* <1 %) und 68-82 % der ambulanten Isolate resistent gegen Amoxicillin/Ampicillin (Robert Koch-Institut, 2015). Somit spielt die Überwachung der Glycopeptid-resistenztypen vor allem bei *E. faecium* eine entscheidende Rolle.

2.2.2 Vancomycin-resistente Enterokokken

Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) werden zu 90 % der Gattung *E. faecium* zugeordnet. Bei *E. faecalis* treten diese Resistenzen in unter 1 % der Isolate auf. Durch einen Austausch am terminalen D-Alanin-D-Alanin des Pentapeptids, welches für die Quervernetzung der langen (N-Acetyl-Glykosamin-N-Acetyl-Muraminsäure) _n-Ketten verantwortlich ist, kommt es zu einer bis zu 1000-fach gesunkenen Bindungsfähigkeit von Vancomycin (Klare et al., 2012). Die Transglykolisierungsreaktion zur Zellwandsynthese kann nicht mehr verhindert werden. Insgesamt wurden bisher neun verschiedene Resistenztypen bei VRE nachgewiesen, wobei die übertragbaren Glykopeptidresistenzgenotypen VanA und VanB in VRE von besonderem Interesse sind.

Der VanA-Typ vermittelt Resistenzen gegenüber Vancomycin und auch Teicoplanin über eine Kreuzresistenz. Beim VanB-Typ hingegen liegt bei Enterokokken nur eine Resistenz gegen Vancomycin vor und gegen Teicoplanin sind sie empfindlich. Bisher konnte wissenschaftlich nicht nachgewiesen werden, ob der klinische Einsatz von Teicoplanin bei Infektionen durch VRE Typ VanB eine erfolgreiche Option darstellt (Mutters et al., 2013). In den letzten Jahren sind Hospital-assoziierte VanB-positive *E. faecium* besonders in den Risikobereichen von Krankenhäusern häufiger aufgetreten (Klare et al., 2012). Im Jahr 2016 sind erstmals deutlich mehr VanB-VRE (n = 836, 45 %) als VanA-VRE (n = 682, 37 %)

an das Nationale Referenzzentrum (NRZ) gesandt worden (Robert Koch-Institut, 2017).

Die Vancomycin-Resistenz der Enterokokkenisolate kann unterschiedlich stark exprimiert sein (Klare et al., 2012). Man unterscheidet zwischen der nicht-übertragbaren, natürlichen Resistenz VanC, die chromosomal kodiert ist und der erworbenen, übertragbaren Resistenz, zu denen auch die Typen VanA und VanB zählen (Mutters et al., 2013). Die VanA- und VanB-Gencluster sind meist auf mobilen Elementen lokalisiert (Plasmide, Transposons) sowie innerhalb der Enterokokken effektiv übertragbar und können sogar andere Gram-positive Erreger erreichen. Da Enterokokken sehr umweltresistent sind und auf unbelebten Flächen lange überleben können, ist es nicht verwunderlich, dass Übertragungen im Krankenhaus beschrieben sind. Es ist allerdings noch völlig unklar, welcher Anteil an Besiedlungen mit VRE auf Übertragungen im Krankenhaus zurückgeht (Vehreschild et al., 2018).

Vancomycin-Resistenzen wurden erstmals Ende der 80er beschrieben und haben sich bis heute weltweit verbreitet - wenn auch mit unterschiedlichen Häufigkeiten in den einzelnen Ländern (Frieden et al., 1993). Nach den Ausführungen von Spera und Farber im „Journal of the American Medical Association“ sind VRE in den USA „die nosokomialen Infektionserreger der 90er Jahre“ (Wendt et al., 1998). Innerhalb von zehn Jahren machten VRE > 25 % der durch Enterokokken verursachten Bakteriämie bei hospitalisierten Patienten in den USA aus (Willems et al., 2005). Auch in Deutschland treten VRE auf - im Herbst 1996 wurde erstmals von einem VRE-Ausbruch in einem deutschen Krankenhaus berichtet (Wendt et al., 1998). In Deutschland ist die VRE-Prävalenz von 2005 bis 2009 kontinuierlich gestiegen und erreichte im Jahr 2009 einen Anteil von 0,2 % Fällen pro 100 Patienten während eines Aufenthalts auf der Intensivstation (Geffers und Gastmeier, 2011). Laut einer Analyse der Daten der Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) des RKI, liegt der Anteil an Vancomycin-resistenten *E. faecium*-Isolaten in deutschen Krankenhäusern bei 12,9 % (Robert Koch-Institut, 2017). Die Aufschlüsselung der Blutkulturen nach regionaler Verteilung zeigte Unterschiede mit höheren Resistenzanteilen im Süden Deutschlands sowie zeitliche und räumliche Häufungen von VRE-Blutstrominfektionen in einzelnen Kliniken. Insgesamt hat die Zahl der

E. faecium-Isolate von 2012 bis 2016 um fast 50 % zugenommen, sodass auch ohne Änderung der Resistenzrate für Vancomycin im klinischen Alltag häufiger mit dem Nachweis von VRE zu rechnen ist (Robert Koch-Institut, 2017).

Die Surveillance der Antibiotikaaanwendung und Resistenzen auf Intensivstationen (SARI) erfasst u.a. VRE-Raten auf deutschen Intensivstationen und zeigt seit einigen Jahren einen kontinuierlichen Anstieg für VRE. Auch die Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. konnte mit 12,6 % an Vancomycin-resistenten *E. faecium* in 2010 und 16,6 % in 2013 einen Anstieg an VRE beobachten (Paul-Ehrlich-Gesellschaft, 2015). Gemäß Daten des European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) liegt in Deutschland der populationsgewichtete Anteil von Vancomycin-resistenten *E. faecium* in Blutkulturen oder Liquor über dem europäischen Durchschnitt. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass der europäische Vergleich schwierig ist, da die Nachweise von verschiedenen Laboratorien aus diversen Ländern mit unterschiedlichen Methoden kommen (Deutsches Ärzteblatt, 2015).

Einer invasiven Infektion geht meist eine (Darm-)Besiedlung mit VRE voraus (Vehreschild et al., 2018). Ist ein Patient von einer Infektion durch glykopeptid-resistente Enterokokken betroffen, so muss eine differenzierte Resistenztestung erfolgen, da die Glykopeptidresistenz häufig mit einer Multiresistenz einhergeht. Ist ein VRE-Stamm nicht hochgradig gegen Streptomycin und Gentamycin resistent, dann kann die Kombination aus Ampicillin und Aminoglykosid eingesetzt werden (Wendt et al., 1998). Als Reserveantibiotika bleiben zur Therapie hauptsächlich Linezolid oder Daptomycin, welche jedoch nicht für die Therapie von VRE-Infektionen zugelassen sind (Vehreschild et al., 2018).

Infektionen mit VRE gehen mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt einher, erfordern ausgedehnte Diagnostik und umfangreiche Therapien, weshalb sie erhöhte Kosten verursachen. Sie führen darüber hinaus zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität (Geffers und Gastmeier, 2011). Dies ist einer der Gründe, wegen derer es immer wichtiger wird, infektionspräventive Maßnahmen zu ergreifen und die Ausbreitung von VRE zu verhindern sowie den Antibiotikaverbrauch gezielter zu gestalten. Die Einführung eines Screenings aller Patienten mit dem Ziel, diese im Falle einer Infektion frühzeitig antibiotisch korrekt behandeln zu können, scheint jedoch nicht sinnvoll zu sein. Nur ein sehr kleiner Teil der VRE-besiedelten Patienten erleidet auch eine Infektion mit diesem

Erreger. So kam es beispielsweise nur bei etwa 1 % einer Gruppe von kolonisierten Intensivpatienten und bei ca. 2 % einer Gruppe von kolonisierten hämato-onkologischen Patienten zu einer Blutstrominfektion (Biehl et al., 2019).

2.3 Ansätze zur Reduktion von Infektionen durch MRE

Aus den vorherigen Abschnitten wird deutlich, dass aufgrund der Zunahme an Infektionen mit MRE und den damit verbundenen Folgen dringend Maßnahmen ergriffen werden müssten, um die Rate an MRGN und VRE zu reduzieren. Bereits erarbeitete Präventions- und Infektionskontrollprogramme sollten konsequent und generalisiert Anwendung finden. Nur so könnten nosokomiale Infektionen durch diese Erreger reduziert werden.

Eine entscheidende Rolle spielt dabei die Personalschulung zur Transmission und Prävention von MRGN und nosokomialen Infektionen. Entsprechende Präventionsmaßnahmen sollten unter Beobachtung umgesetzt werden und die Ergebnisse zur Steigerung der Compliance den Mitarbeitern mitgeteilt werden, wodurch die nosokomialen Infektionen weiter verringert werden könnten (Sydnor und Perl, 2011). Sind Besiedlungen mit MRE bekannt, so werden inzwischen vielerorts strenge Hygienemaßnahmen wie Isolierung im Einzelzimmer, Tragen von persönlicher Schutzkleidung für das Personal und eine intensivierete Flächendesinfektion durchgeführt beziehungsweise von den Hygienekommissionen eingefordert (Vehreschild et al., 2018).

Um eine Ausbreitung von MRE zu verhindern, ist eine gute hausinterne Kommunikation und Zusammenarbeit zwischen Kliniken, Mikrobiologen und Hygienikern Grundvoraussetzung. Die genaue Dokumentation von multiresistenten Erregern sowie die Weitergabe an Behandlungseinrichtungen ist unerlässlich (Tacconelli et al., 2014). Durch das Erfassen sowie die Bewertung von Erregern aus Routinekulturen können gefährliche Erreger und Ausbrüche schnell erkannt und entsprechende Maßnahmen in die Wege geleitet werden. Eine regelmäßige Überwachung dieser Daten macht es möglich, die Resistenzlage und Epidemiologie der Erreger zu erfassen. Es ergibt Sinn, eine Abteilung mit dem Sammeln sowie der Auswertung der Daten zu betrauen, die entsprechende Ergebnisse zurückmeldet (Sydnor und Perl, 2011). Nach §4 und §23 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) ist das Durchführen einer Surveillance von MRGN in Deutschland gesetzlich verankert. Dies ergibt jedoch nur Sinn, wenn es zur Bewertung der Daten Referenzdaten gibt. Aus diesem Grund wurde

1996 das nationale Krankenhaus-Surveillance System (KISS) eingeführt, welches die häufigsten nosokomialen Infektionen aus aktuell über 800 freiwillig teilnehmenden Krankenhäusern erfasst (NRZ für Surveillance von nosokomialen Infektionen, 2012). Über diesen Weg laufen die Daten an das NRZ für Surveillance von nosokomialen Infektionen, das eine webbasierte Datenbank zur Verfügung stellt, die der Erfassung und Bewertung von wichtigen nosokomialen Erregern dient (Geffers und Gastmeier, 2011). Um eine gute Aussagekraft zur Bedeutung der Erreger erreichen zu können, werden die Nachweise in Infektion und Kolonisation eingeordnet und als ambulant oder nosokomial erworben klassifiziert. Zudem werden nationale Referenzdaten über die Prävalenz, Inzidenz und Inzidenzdichte erzeugt und es soll ein Benchmarking ermöglicht werden (NRZ für Surveillance von nosokomialen Infektionen, 2014).

Im Gegensatz zum MRSA gibt es bislang keine Strategien zur Dekolonisation mit VRE, da der gesamte GI-Trakt als Reservoir dienen kann und eine erfolgreiche Dekolonisation unwahrscheinlich ist (Mutters et al., 2013). Zudem gibt es aktuell in Deutschland keine Empfehlung zur Sanierung bei einer MRGN-Kolonisation (Rieg et al., 2015). Sowohl in Risikosituationen als auch bei Patienten, die aus 4MRGN Endemiegebieten zurückkehren oder Kontakt zu solchen Personen hatten, schlägt die KRINKO jedoch vor aktive Screeningprogramme einzuführen. In Fachbereichen mit infektionsgefährdeten Patienten (Hämatologie-Onkologie, Intensivstationen, Neonatologie) sind generell Aufnahme- sowie Folgescreenings empfehlenswert (Robert Koch-Institut, 2012).

Ein weiterer Faktor bei der Reduktion von MRE stellt das Antibiotikamanagement dar. Seit den Brüsseler EU-Ratsbeschlüssen 2001 werden Antibiotika-Stewardship (ABS) Programme als notwendig erachtet, um mittels rationaler Antiinfektivaverordnung die weiter zunehmenden Antibiotikaresistenzen einzudämmen. ABS-Programme haben nachweislich einen positiven Einfluss auf Resistenz-, Kosten- und Verbrauchsentwicklung und sind zu einer sehr wichtigen Komponente der Patientensicherheit in der modernen Medizin geworden (Todi und Chawla, 2019). Ziel der Programme ist es, die „Qualität der Verordnung von Antiinfektiva bzgl. der Substanzen, Dosierung, Applikation und Anwendungsdauer kontinuierlich zu verbessern, um beste klinische Behandlungsergebnisse unter Beachtung einer Minimierung von Toxizität für den Patienten sowie von Resistenzentwicklung und Kosten zu erreichen“ (de With et al., 2018).

Wendt et al. zeigten, dass eine der wichtigsten Maßnahmen, um die Verbreitung von VRE zu verhindern, die Einschränkung des Vancomycinverbrauches darstellt (Wendt et al., 1998). Es wird vor allem vom prophylaktischen Vancomycin-Einsatz abgeraten und die Verwendung solle weitgehend auf die Therapie mit β -Laktam-resistenten Gram-positiven Erregern eingeschränkt werden. Würde Vancomycin lediglich bei den wenigen Indikationen eingesetzt werden, für die es kein anderes Antibiotikum gibt, könnte man den Verbrauch um fast 60 % senken (Morris, 1995).

Inzwischen besteht laut §23 Absatz 4 des IfSG für alle Krankenhäuser nicht nur die Pflicht, eine kontinuierliche Überwachung des Antibiotikaverbrauchs zu etablieren, sondern ebenso dazu diese Daten hinsichtlich der lokalen Resistenzsituation zu bewerten, Schlussfolgerungen zu ziehen und die erforderlichen Anpassungen des Antibiotikaeinsatzes dem Personal mitzuteilen und diese umzusetzen (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2020). Durch Umsetzung der genannten Programme wird der Antibiotikaverbrauch optimiert und die Ausbreitung von multiresistenten Erregern soll eingedämmt werden (Schweickert et al., 2013).

3 Material und Methoden

3.1 Geräte

Tabelle 3.1: Verwendete Geräte

Laborgerät	Hersteller
PREVI Isola	bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Frankreich
MALDI-TOF MS microflex LT	Bruker Daltonics, Bremen, Deutschland
MALDI-TOF Trägerplatte MSP 96	Bruker Daltonics, Bremen, Deutschland
VITEK® 2	bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Frankreich
Disk-Dispenser	MAST Diagnostika, Reinfeld, Deutschland
Brutschrank	Heraeus-Christ, Osterode, Deutschland
Pipetten 10µl und 1000µl	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
- 80 °C Gefrierschrank Sanyo	Panasonic Sanyo, Pfaffenhofen, Deutschland
Densimat	bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Frankreich
Feinwaage BP 301 S	Sartorius, Göttingen, Deutschland
Ultraschallbad	BANDELIN electronic GmbH & Co. KG, Berlin, Deutschland
Vortex	SCIENTIFIC INDUSTRIES (ELMIS) Bohemia (New York), USA

3.2 Verbrauchsmaterialien

Tabelle 3.2: Verbrauchsmaterialien

Material	Hersteller
Σ-Transwab®	mwe, Corsham, England
Etest®-Streifen	bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Frankreich
Resistenzkarten AST-N248, AST-P586	bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Frankreich
Antibiotikaplättchen (Cefotaxim, Ceftazidim, Cefepim)	MAST Diagnostika, Reinfeld, Deutschland

3.2.1 Kulturmedien

McConkey-Agar (bioMérieux):

McConkey-Agar (McC-Agar/-Nährboden) gehört zu den Selektiv- und Differentialnährmedien. Es wachsen sowohl selektiv Laktose-vergärende Keime als auch Laktose-negative und Gram-negative Stäbchen. Neben Laktose (Milchzucker), Agar-Agar (Gelatine aus Polysacchariden), Pepton (Peptidmischung) und NaCl (Kochsalz), enthält dieses Medium auch Gallensalze und Farbstoffe. Durch diese wird das Wachstum von Gram-positiven Bakterien gedämmt. Durch Laktose und Neutralrot als pH-Indikator gelingt der Nachweis von Laktose-Abbau. Durch die verschiedene Anfärbung der einzelnen Stämme ist eine Differenzierung möglich:

- rötlich/pink mit Nährbodentrübung = *E. coli* (Laktose-positive Kolonie)
- pink ohne Nährbodentrübung = *K. pneumoniae* (Laktose-positiv verzögerte Kolonie)

Bei Bakterien, die Laktose nicht abbauen können, tritt keine Farbänderung auf.

Slanetz und Bartley Medium (OXOID):

Bei dem Slanetz und Bartley-Medium handelt es sich um ein Selektivmedium für Enterokokken, weshalb es im Folgenden als EK-Agar/-Nährboden bezeichnet wird. Enterokokken wachsen in Form von rötlichen oder rotbraunen Kolonien. Die Farbe entsteht durch die Reduktion von Triphenyltetrazoliumchlorid, wobei zu beachten ist, dass nicht alle Spezies dazu in der Lage sind und auch blasse Kolonien mitgezählt werden müssen. Die typische Zusammensetzung des Nährbodens besteht aus Tryptose, Hefeextrakt, Glukose, Dikaliumhydrogenphosphat, Natriumazid und Triphenyltetrazoliumchlorid sowie Agar.

ChromID® ESBL (bioMérieux):

ChromID® ESBL (ESBL-Agar/-Nährboden) ist ein Medium, das zum Screening auf Extended-Spektrum- β -Laktamasen (ESBL) bildende *Enterobacterales* geeignet ist.

Der Nachweis und die Isolierung von ESBL basiert auf einer reichhaltigen Nährstoffbasis und einer Antibiotikamischung mit Cefpodoxim, welches als Marker für diesen Resistenzmechanismus das Mittel der Wahl ist. Zusätzlich wird das Wachstum Gram-positiver Bakterien und Hefen gehemmt.

Eine erste Identifizierung der Keime kann aufgrund der spezifischen Färbung erfolgen:

- rosa bis dunkelrot = *E. coli* (β -Glucuronidase-bildende Kolonien)
- grün/blau bis braun/grün = *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* (β Glucosidase-bildende Kolonien)
- dunkel- bis hellbraun = *Proteus*, *Morganella*, *Providencia* (Desaminase bildende Stämme).

ChromID® VRE (bioMérieux):

Bei diesem Kulturmedium handelt es sich um eine chromogene Substanz, die zum schnellen und zuverlässigen Nachweis von *E. faecalis* und *E. faecium* mit erworbener Vancomycin-Resistenz (Phänotypen VanA und VanB) dient. ChromID® VRE (VRE-Agar/-Nährboden) wurde zum Screening auf Vancomycin-resistente *Enterobacterales* (VRE) entwickelt. Es enthält zwei chromogene Substrate (α -Glucosidase und β -Galactosidase) sowie Vancomycin 8mg/l. Somit ist eine spezifische und selektive Isolierung und der Nachweis von Enterokokken mit erworbener Vancomycin-Resistenz möglich. Es kommt zu einer charakteristischen Färbung der Kolonien:

- blau/grüne Färbung = *E. faecalis*
- violette Färbung = *E. faecium*

Zusätzlich hemmt die Selektivmischung das Wachstum von Enterokokken mit natürlicher Resistenz (z.B. *E. casseliflavus* und *E. gallinarum*) und das der meisten Gram-negativen und Gram-positiven Bakterien sowie Hefen.

COS Schafblutagar (bioMérieux):

Dieses Nährmedium setzt sich zusammen aus Columbia-Agar und 5 % Schafsblut. Einzelne Bestandteile sind Casein, peptisch abgebautes Tiergewebe, Hefeextrakt, Rindfleischextrakt, Maisstärke, Natriumchlorid sowie Agar und Schafblut. Aufgrund des Schafblutes können Hämolysereaktionen nachgewiesen werden und es wird der Faktor X (Häm) geliefert, der für das Wachstum zahlreicher pathogener Spezies erforderlich ist. Bei diesem Nährboden handelt es sich um ein Kollektivmedium, auf dem die Kolonien tendenziell größer sind und das Wachstum ausgeprägter als auf anderen Blutagar-Medien ist. Das Medium eignet sich gut zur Erstisolierung von klinischen Proben.

wurden diese durch Vortexen und anschließende 15-minütige Ultraschallbehandlung im Wasserbad bei Raumtemperatur gelöst.

Matrix-Lösung: 10 mg α - Cyano-4-Hydroxymizinsäure
 1 ml 50 % Acetonitril/2,5 % Trifluoressigsäure (Organische
 Lösung)

3.3 Methoden

Im Rahmen der Antibiotika-Therapie-Optimierungs-Studie (ATHOS) der Charité wurde Lübeck als ein Standort der multizentrischen Studie ausgewählt. Bei ATHOS sollte in mehreren Studienabschnitten untersucht werden, welchen Einfluss die Reduktion der Verwendung von Fluorchinolonen und Cephalosporinen im ambulanten sowie stationären Bereich auf die Prävalenz von 3.-Generations-Cephalosporin-resistenten-*Enterobacterales* (3GCREB)- und Vancomycinresistenten Enterokokken (VRE)-Infektionen im Krankenhaus hat. Hierfür musste zunächst an sämtlichen teilnehmenden Studienzentren in Deutschland die Prävalenz der gastrointestinalen Besiedlung mit 3GCREB und VRE erhoben werden. Mit letzterem Teil beschäftigt sich die vorliegende Arbeit. Über diese studienbedingten Vorgaben hinaus wurden für Lübeck weitere Daten erhoben. Zusätzlich zu den ATHOS-relevanten Daten wurde der allgemeine Kolonisationsstatus mit Enterokokken und Gram-negativen *Enterobacterales* (insbesondere *E. coli*) im Raum Lübeck bestimmt. Um die Besiedlung des Intestinaltraktes mit entsprechenden Bakterien zu untersuchen, wurde bei teilnehmenden Patienten ein Rektalabstrich durchgeführt. Des Weiteren wurde eine Kurzanamnese zu Risikofaktoren in Form eines Fragebogens erhoben. Zeitraum der Probengewinnung war für den Standort Lübeck April 2014 bis einschließlich Juni 2014. Diese deskriptive Arbeit erfüllt das Design einer Querschnittstudie.

3.4 Ethikantrag

Im Rahmen der ATHOS-Studie liegt für diese Studie ein positives Zweitvotum (positives Erstvotum der Charité-Ethik-Kommission am 14.03.2014) der lokalen Ethikkommission vor (Aktenzeichen: 14-077 und Datum 25.03.2014). Zusätzlich wurde die schriftliche Zustimmung der Klinikleiter (Anhang 8.1) jeder Abteilung

eingeholt und alle Patienten mussten eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie unterzeichnen.

3.5 Stichprobenumfang

Die teilnehmenden Deutschen Zentren für Infektionsforschung (DZIF) wurden, basierend auf einer Screening-Untersuchung, nach der lokalen Resistenzlage, organisatorischen und strukturellen Konditionen sowie dem vorhandenen Studienpersonal ausgewählt.

Die Erhebung der Daten erfolgt in allen Abteilungen mit folgenden Ausnahmen:

- Pädiatrie
- Psychiatrie
- Dermatologie
- HNO
- Ophthalmologie

Pro teilnehmender Station wurden so viele Patienten eingeschlossen wie die Station Betten besitzt (Anhang 8.2). Auf der Gefäßchirurgie konnte dieses Ziel nicht erreicht werden, da der Durchlauf an Patienten zu gering war und im genannten Zeitraum nicht genügend Patienten neu aufgenommen wurden. Zusätzlich konnten nur zwei Patienten von der Herzchirurgischen Station berücksichtigt werden, da der Hauptteil der Patienten aus anderen Häusern verlegt wurde und somit nicht mehr die Einschlusskriterien erfüllte (Kapitel 3.6). Es ergab sich somit eine Probandenzahl von 473 anstatt der ursprünglich geplanten 503 Teilnehmer für den Standort Lübeck.

Die medizinischen Kliniken (MED I-III) des UKSH-Campus Lübeck wurden unter ‚Innere Medizin‘ zusammengefasst, die chirurgischen Kliniken (Allgemein-, Gefäß-, Herz-, Unfall- und Plastische Chirurgie) fielen unter die Kategorie ‚Chirurgie‘. Die ‚Interdisziplinäre Station‘ entsprach der 11T, welche sowohl chirurgische als auch internistische Patienten führte.

3.6 Patientengut

Die vorliegende Arbeit basiert auf den Datensätzen von n = 473 Patienten, die im Zeitraum vom 08.04.2014 bis zum 12.06.2014 im Universitätskrankenhaus

Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, stationär aufgenommen wurden. Die teilnehmenden Patienten wurden schriftlich und mündlich über die Studie informiert (Anhang 8.3) und eine entsprechende Einwilligungserklärung (Anhang 8.4) wurde unterzeichnet.

Für die Teilnahme an der Studie mussten folgende Bedingungen erfüllt sein: Volljährigkeit erreicht, unterzeichnete Einwilligungserklärung, stationäre Krankenhausaufnahme vor weniger als 72 h, keine Verlegung aus einem anderen Krankenhaus oder innerhalb des Krankenhauses, keine Versorgung mit einem Ileostoma. Bei erneuter Krankenhausaufnahme innerhalb des oben genannten Zeitraums wurde der Patient als neuer Fall gewertet.

Ein Aufenthalt von mehr als 72 h im Krankenhaus bei der möglichen Proben-gewinnung führte zum Ausschluss von der Studie, da eine nosokomiale Besiedlung des Intestinaltraktes mit entsprechenden Bakterien möglich war.

3.7 Datengewinnung

3.7.1 Rektalabstrich

Um den Eintrag der Erreger aus dem ambulanten Bereich zu ermitteln, musste innerhalb von 72 h nach Patientenaufnahme die Gewinnung der Probe erfolgen. Dies wurde in Form eines intrarektalen Abstrichs durchgeführt. Es stand den Patienten frei, den Abstrich eigenhändig durchzuführen. Von 473 Patienten führten 8 den Abstrich selbständig durch.

Die Patienten wurden gebeten, sich auf die Seite zu legen. Für die korrekte Durchführung des Rektalabstrichs musste der Tupfer 1,5 cm tief in die Ampulla recti eingeführt werden, ein Perianal- oder Perirektalabstrich war nicht gewünscht. Um genug Material zu gewinnen, verblieb der Tupfer mehrere Sekunden im Rektum und wurde vor dem Entfernen rotiert. Anschließend wurde der Tupfer in das Transportröhrchen überführt und mit der Probennummer sowie dem Abnahmedatum beschriftet. Es erfolgte der schnellstmögliche Transport zur Weiterverarbeitung ins Labor. Als Tupfer für die Abstrichgewinnung wurden Σ -Transwab® verwendet.

3.7.2 Fragebogen

Mithilfe eines Fragebogens (Anhang 8.5) fand die Erhebung eines Risikoprofils statt. Den Patienten wurden Fragen zum Nachweis eines multiresistenten

Erregers in der Vergangenheit, einem Auslandsaufenthalt, vergangenen Krankenhausaufenthalten sowie einer Antibiotikaeinnahme und zu Tierkontakten gestellt.

Zusätzlich wurden zu jedem Patienten folgende Stammdaten erfasst:

- Patienten-ID
- Station
- Alter in Jahren
- Geschlecht
- Aufnahmedatum im Krankenhaus

3.8 Semiquantitative Analyse

Zunächst wurde das gewonnene Material auf unterschiedlichen Nährböden ausgestrichen und anschließend bebrütet. Nach Kultivierung der gewonnenen Proben wurde die Anzahl der morphologisch verschiedenen Spezies für jeden McC- und EK-Nährboden dokumentiert, die Keimzahl wurde semiquantitativ bestimmt und die verschiedenen Spezies mittels MALDI-TOF-Massenspektrometrie identifiziert. Gleiches erfolgte für die Proben mit Wachstum auf ESBL- und VRE-Agar. Darüber hinaus wurden schnellstmöglich entsprechende Resistenztestungen durchgeführt.

3.8.1 Erstellung der Ausstriche

Mit Hilfe des PREVI Isola der Firma bioMérieux, einem Roboter zum Beimpfen von Nährmedien mit Keimen unterschiedlicher Quellen, wurden die Ausstriche der Rektalabstiche erstellt. Als Nährmedien dienten folgende Agar-Platten:

- chromID® ESBL (bioMérieux)
- McConkey (bioMérieux)
- chromID® VRE (bioMérieux)
- SLANETZ (OXOID)

Die Proben aller Patienten wurden auf den vier oben genannten Nährböden ausplattiert. Die Benutzung des PREVI Isola trug zur Standardisierung der Probenvorbereitung bei, indem es eine der diffizilsten Handarbeiten übernahm. Mit Einmalapplikatoren wurde ein gleichmäßiger, zirkulärer Ausstrich erstellt,

wodurch es zum Wachstum von mehr Einzelkolonien kam und die Keimzahlbestimmung erleichtert wurde.

3.8.2 Inkubation

Die vorbereiteten Nährböden wurden anschließend bei $35 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$, mit dem Deckel der Petrischale nach unten, bebrütet. Die ESBL-Nährböden wurden für ca. 24 h inkubiert, die McC-, VRE- und EK-Nährböden wurden für weitere 24 h, insgesamt also 48 h, bebrütet.

3.8.3 Ablesen der Nährböden

Das Ablesen der ESBL-Nährböden fand nach einer 24-stündigen Inkubationszeit statt. Wuchsen keine Bakterienkolonien, wurden die Nährböden entsorgt und die Probe als ESBL-negativ dokumentiert. Die VRE- Nährböden wurden nach 48 h abgelesen. Ohne Wachstum wurden die Proben ebenfalls als VRE-negativ dokumentiert. Die McC- und EK-Nährböden wurden ebenfalls nach 48 h abgelesen.

Bei Vorhandensein von Bakterienkolonien fand eine semiquantitative Bestimmung der Keimzahl statt. Zur Orientierung wurde eine Vorlage der Firma bioMérieux verwendet: „Semi-quantitative estimation with chromID CPS“. Danach galt für die Angabe der Bakterienmenge auf unseren Nährböden: + = 10^3 ; ++ = 10^4 ; +++ = 10^5 und mehr Keime (Abbildung 3.1 und Abbildung 3.2).

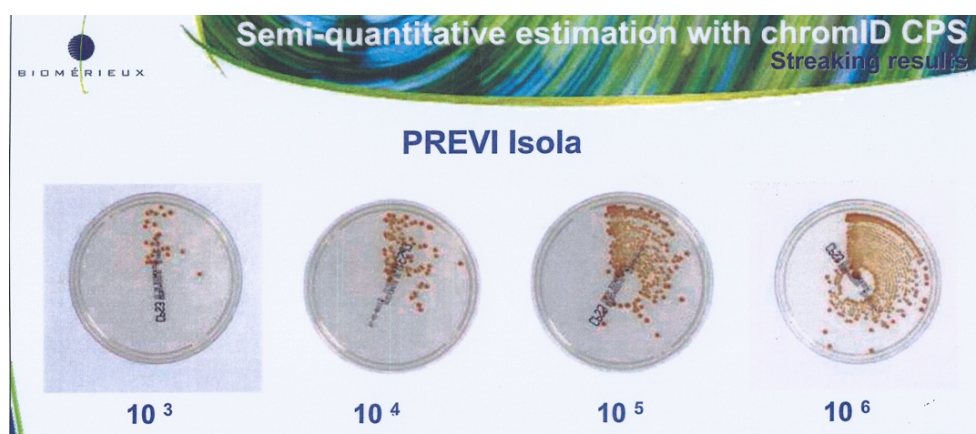


Abbildung 3.1: Semiquantitative Bestimmung des PREVI Isola-Ausstrichs, entnommen von BIOMÉRIEUX <https://www.biomerieux.de>, Zugriff zuletzt 14.09.2014.

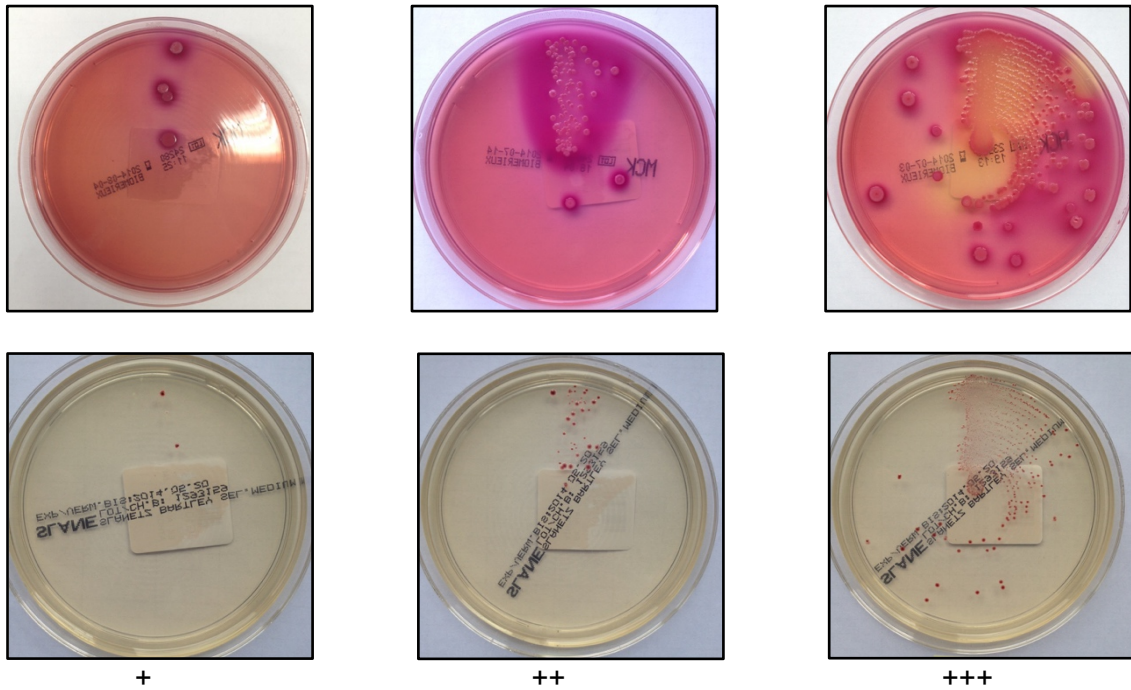


Abbildung 3.2: Darstellung der semiquantitativen Bestimmung für McC-Agar (oben) und EK-Agar (unten) aus eigenen Proben.

Beim Großteil der Nährböden kam es zum Wachstum morphologisch unterschiedlicher Bakterienspezies, welche anschließend analysiert wurden. Bei positivem ESBL- oder VRE-Wachstum auf entsprechenden Agar-Platten, wurde eine schnellstmögliche Erregeridentifizierung angestrebt.

Abbildung 3.3 und 3.4 veranschaulichen den Unterschied zwischen einer Bakterienspezies pro Nährboden und mehreren morphologisch verschiedenen Spezies.

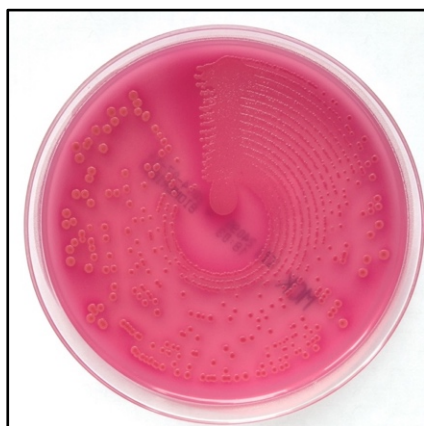


Abbildung 3.3: Wachstum einer Spezies aus McC-Agar.

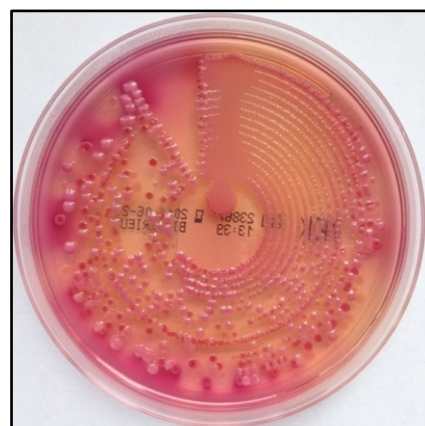


Abbildung 3.4: Wachstum mehrerer Spezies auf McC-Agar.

3.8.4 Erstellung von Reinkulturen

Bei einem Wachstum verdächtiger Bakterienkolonien auf der ESBL-Platte wurde eine Subkultivierung auf McC-Agar durchgeführt. Bakterienkolonien, die auf VRE-Nährböden wuchsen, wurden anschließend auf Schafblutagar übertragen. Kam es auf den Screening-Platten zum Wachstum verschiedener Bakterienstämme, so wurde eine Reinkultur pro Kolonie angelegt. Die einzelnen Kolonien wurden per 3-Ösen-Technik von der Screening-Platte auf McC-Agar bzw. Schafblutagar überimpft (Abbildung 3.5).

Mit einer Einweg-Plastik-Öse wurde eine einzelne Bakterienkolonie von der Screening-Platte gepickt. Anschließend wurde der erste Ausstrich mit einer gleichmäßigen Bewegung entsprechend der Abbildung durchgeführt. Für den nächsten Schritt wurde eine neue Plastik-Öse verwendet und die Bakterien weiter auf der Agar-Platte verteilt. Hierbei wurde keine neue Kolonie von der Screening-Platte gepickt. Unter Verwendung einer dritten Plastik-Öse wurde auch das letzte Drittel der Agar-Platte mit denselben Bakterien beimpft.

Anschließend wurden die Nährböden im Brutschrank gelagert; ESBL-Nährböden für 24 h, VRE-Nährböden für 48 h.

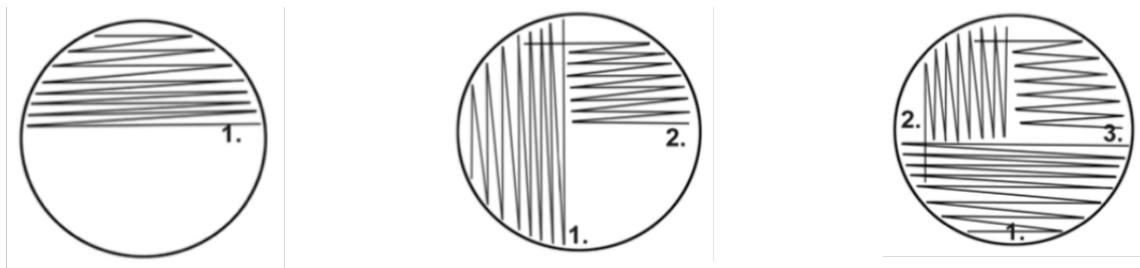


Abbildung 3.5: Ablauf der 3-Ösen-Technik.

3.9 Identifizierung der Bakterien

Die Identifizierung der einzelnen Bakterien erfolgte unter Verwendung des MALDI-TOF-MS (Matrix-assisted Laser Desorption/Ionisation Time of Flight Mass spectroscopy) der Firma Bruker mittels Massenspektrometrie mit Verwendung der Software Flex Control. Bei dieser Form der Massenspektrometrie werden Biomoleküle zunächst in eine Matrix aus niedermolekularen Aromaten eingebettet bevor eine Ionisierung durch Laserbeschuss in einem Hochspannungsfeld erfolgt. Bei dem Beschuss mit mehreren Laserpulsen wird das Laserlicht von der Matrix absorbiert und die Matrix verdampft zusammen mit der Probe, die bei diesem Vorgang eine elektrische

Ladung erhält. Durch elektrische Felder werden die Ionen in einer Vakuumröhre ihrer Masse nach getrennt. Durch die unterschiedliche Flugzeit von großen und kleinen Ionen ergibt sich eine Reihe von Peaks, die den verschiedenen Molekülen des analysierten Organismus entsprechen. Zusammen ergeben die Peaks typische Spektren eines Mikroorganismus. Die gemessenen Massenspektren werden mit einer hinterlegten Datenbank von bioMérieux verglichen, auf der die Identifizierung der Bakterien beruht.

Für das Verfahren sind grundsätzlich Bakterien- und Hefekulturen auf Festmedien geeignet, die vorzugsweise ein bis zwei Tage bebrütet wurden. Eine Identifizierung älterer Kulturen ist zwar möglich, in der Regel sinkt bei älteren Kulturen jedoch die Identifizierungsqualität. Eine Identifizierung der ESBL- und VRE-Kulturen wurde schnellstmöglich durchgeführt, da eine zeitnahe Informationsweitergabe an die Patienten stattfinden sollte.

Die Massenspektrometrie ist geeignet, um Enterobakterien, Staphylokokken, Nonfermenter und Hefen zu identifizieren, weshalb sie auch für die Analyse der Rektalabstriche gewählt wurde.

Die Identifizierung erfolgte für jede morphologisch unterschiedliche Spezies pro Nährboden, weshalb sich eine Gesamtzahl von 1153 Isolaten ergab, die mittels MALDI-TOF Massenspektrometrie analysiert wurden.

3.9.1 Bestückung der MALDI-TOF-Trägerplatten

Auf die Trägerplatte wurde mit Hilfe einer Plastik-Impföse etwas Material einer Bakterienkolonie gleichmäßig und dünn in eines der kreisförmigen Felder aufgetragen. Pro Bakterienspezies mit Wachstum auf den Screening-Nährböden wurden drei der Felder einer Trägerplatte beschmiert, um die Treffsicherheit zu erhöhen. Anschließend wurde die Trocknung der Proben bei Raumtemperatur durchgeführt. Bei morphologisch unterschiedlichen Spezies auf einem Kulturmedium wurde Material von allen Spezies gepickt und analysiert. Es musste besonders darauf geachtet werden, dass die Bakterien sehr dünn auf die Trägerplatte geschmiert wurden. Eine Ausnahme bestand bei besonders schleimigen Kolonien; diese mussten dicker aufgetragen werden, da der gebildete Biofilm die Analyse erschwerte und mehr Material zur Verfügung stehen musste. Für die korrekte Zuordnung der identifizierten Bakterien zur entsprechenden Probe war eine sorgfältige Beschriftung nötig.

Um eine Verbesserung der Identifizierungsqualität zu erzielen, wurde eine „on-spot“-Extraktion vorgenommen. Mittels einer 10 µl Hubkolbenpipette wurde etwa 1 µl 70%ige Ameisensäure in Aqua dest. gelöst und auf je ein mit Bakterien beschmiertes Feld getropft. Es musste darauf geachtet werden, dass die Proben nicht mit der Pipettenspitze berührt wurden, um eine Vermischung der Proben zu verhindern. Ebenso musste ein Zusammenlaufen der Proben vermieden werden. Dieser Schritt und das anschließende Trocknen bei Raumtemperatur fanden unter einem Abzug statt.

Anschließend wurde auf jedes bestückte Feld mit Hilfe einer Pipette 1 µl Matrix-Lösung (Kapitel 3.2.2.1) aufgetropft, so dass das Feld vollständig bedeckt war. Vor Einbringen in das MALDI-TOF-Gerät musste die Trägerplatte vollständig getrocknet sein. Aufgrund der organischen Lösung erfolgte dies ebenfalls unter dem Abzug.

3.9.2 Identifizierung im MALDI-TOF-MS, Bruker Bio Typer

Nach vollständiger Abtrocknung der Trägerplatten wurden diese über die Schleuse in den Bio Typer eingeführt. Anschließend wurde über das MALDI-TOF-Computerprogramm eine Belegungstabelle erstellt und für die einzelnen Probenfelder IDs vergeben. Dabei musste ebenfalls auf die exakte Bezeichnung geachtet werden. Nach Überprüfung des Vakuums mit Hilfe des Programms FlexControl konnte die Massenspektrometrie gestartet werden.

3.9.3 Aufarbeitung der Trägerplatten

Nach Identifizierung der Bakterien mittels Massenspektrometrie wurden die Agar-Nährböden und Proben entsorgt sofern es sich nicht um Gram-negative *Enterobacterales* und Enterokokken mit Wachstum auf ESBL- und VRE-Nährböden handelte. Diese wurden für Resistenztestungen weiterverwendet und zur Aufbewahrung eingefroren.

War eine Keimidentifizierung nicht möglich, wurde ein neues Kulturmedium beimpft und eine frische Bakterienkolonie für die Identifizierung gezüchtet.

3.10 Resistenztestung

Bei der Resistenztestung ging es um die Prüfung der Empfindlichkeit von bakteriellen Krankheitserregern gegenüber verschiedenen Antibiotika. Fand Bakterienwachstum auf den VRE-Nährböden statt, wurde eine Resistenztestung

erst durchgeführt nachdem die Erreger mittels MALDI-TOF als Enterokokken identifiziert wurden. Bei den ESBL-Nährböden hingegen wurde für sämtliches Wachstum die Resistenztestung durchgeführt. Die Tests wurden mit dem VITEK® 2, Version 06.01, von bioMérieux durchgeführt.

Bei VITEK® MS handelt es sich um eine automatisierte Lösung, die dank der Myla® Anwendung vollständig in die VITEK® 2 Plattform von bioMérieux integriert ist und der automatisierten Identifizierung und Empfindlichkeitsprüfung von Antibiotika und Antimykotika dient. Hierbei verbindet Myla® die von VITEK® MS gelieferten Identifizierungsergebnisse automatisch mit den Ergebnissen der Empfindlichkeitsprüfung von VITEK® 2. Da bei dieser Arbeit die Identifizierung der Bakterien bereits mit dem Bruker BioTyper MALDI-TOF durchgeführt wurde, war nur die Resistenztestung mittels VITEK® 2 relevant.

3.10.1 VITEK® 2

In Vorbereitung auf die Resistenztestung im Vitek® 2 musste für die Proben der McFarland Trübungsstandard eingestellt werden.

Dafür wurden mit einem sterilen Tupfer von dem zu testenden Stamm Kolonien entnommen. Diese wurden in einem Flachbodenröhrchen in NaCl-Lösung 0,85 % verrieben. Mit Hilfe des Densimaten wurde ein McFarland Trübungsstandard von 0,5 - 0,6 eingestellt.

Für die Empfindlichkeitsprüfung von Antibiotika wurde je nach Bakterienart die entsprechende Resistenzkarte gewählt. Für Gram-negative Bakterien, die Wachstum auf den ESBL-Nährböden zeigten, wurde die Karte ‚AST-N248‘ verwendet. Für die auf VRE-Nährböden wachsenden Enterokokken wurde die Karte ‚AST-P586‘ benutzt. Die Ergebnisinterpretation erfolgte nach der Minimale-Hemm-Konzentrations (MHK)-Interpretationsrichtlinie ‚EUCAST 2014 + CLSI 2014 D‘.

3.11 Bestätigungstest

Zeitgleich mit der Resistenztestung im VITEK® 2 wurde ein Nachweis der ESBL-Bildung (ESBL-Bestätigungstest) durch einen Agardiffusionstest erbracht und bei VRE zur Bestätigung ein Etest® durchgeführt.

Bei dem Agardiffusionstest wird ein mit einer bestimmten Menge eines Antibiotikums beschicktes Plättchen auf die Oberfläche einer zuvor mit dem zu

testenden Stamm beimpften Agar-Platte aufgelegt. Als Agar-Platten wurden in diesem Fall Mueller-Hinton-Nährmedien verwendet. Wegen der Diffusion des Wirkstoffs entsteht ein Konzentrationsgradient mit dem höchsten Gehalt an Antibiotikum in Plättchen-Nähe und in abfallender Konzentration nach außen. Die Bakterien wachsen unter Bildung eines kreisrunden Hemmhofes um das Antibiotikum-Plättchen herum. Der Durchmesser dient als Maß für die Empfindlichkeit des Erregers. Ein Bakterienstamm mit hoher Empfindlichkeit wächst nur in großer Entfernung zum Antibiotikum-Plättchen, also bei niedriger Konzentration des Chemotherapeutikums. Ein resistenter Stamm hingegen wächst bis an das Plättchen heran, gegebenenfalls sogar ohne überhaupt einen Hemmhof zu bilden.

Der Etest® wird überwiegend für die MHK-Bestimmung einzelner Antibiotika eingesetzt, in dieser Arbeit für Vancomycin.

3.11.1 Agardiffusionstest

Zunächst musste eine Suspension von 0,5 - 0,6 McFarland des zu testenden Bakterienstamms hergestellt werden (Kapitel 3.10.1).

Anschließend wurde die gesamte Oberfläche einer bei Raumtemperatur gelagerten Mueller-Hinton-Platte mit der Suspension, unter Verwendung eines sterilen Wattetupfers, gleichmäßig beimpft. Der Ausstrich erfolgte in drei Richtungen.

Mit Hilfe eines Disk-Dispensers wurden anschließend sechs Antibiotikum-Plättchen, jeweils mit und ohne Clavulansäure, aufgebracht:

- Cefotaxim (CTX30/CTXCV)
- Ceftazidim (CAZ30/CAZCV)
- Cefepim (CPM30/CPMCV)

Die bestückten Mueller-Hinton-Nährböden wurden daraufhin im Brutschrank bei 35 ± 1 °C bebrütet und nach 24 h abgelesen. Eine Zunahme des Hemmhofdurchmessers von ≥ 5 mm durch den Zusatz von Clavulansäure zeigte eine ESBL-Bildung an.

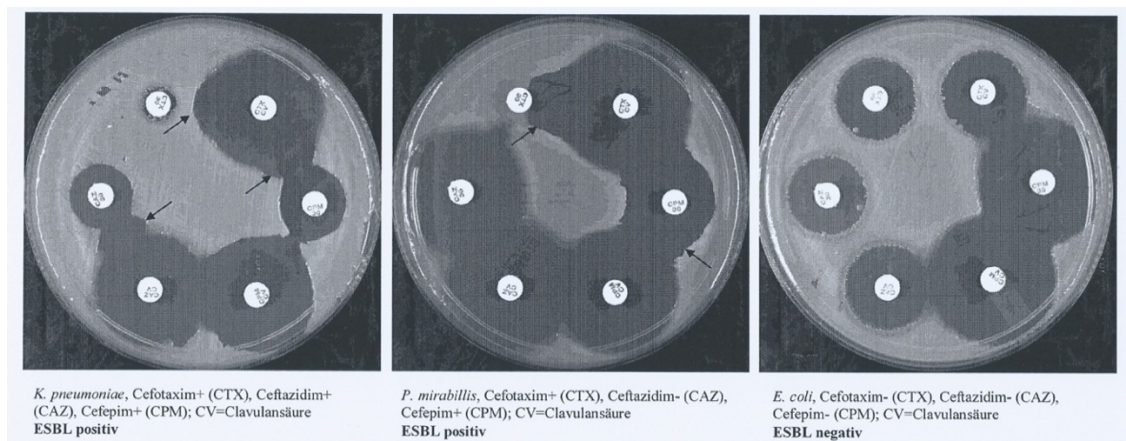


Abbildung 3.6: Agardiffusionstest mit Bewertung der Hemmhöfe, A. von Thomsen, Institut für Mikrobiologie und Hygiene Universität zu Lübeck, 20.08.2014.

3.11.2 Etest®

Das Anlegen der Mueller-Hinton-Platte mit dem zu testenden Bakterienstamm erfolgte für die potenziellen VRE entsprechend des Agardiffusionstests (Kapitel 3.11.1). Die Etest®-Streifen für Vancomycin wurden in einem Gefrierschrank aufbewahrt, weshalb vor Verwendung ein Erwärmen auf Raumtemperatur nötig war. Anschließend wurde der Streifen auf die beimpfte Mueller-Hinton-Platte mit einer Pinzette aufgebracht und leicht angedrückt (Abbildung 3.7 und 3.8). Die Platte wurde im Brutschrank bei 35 ± 1 °C bebrütet und nach 48 h abgelesen.

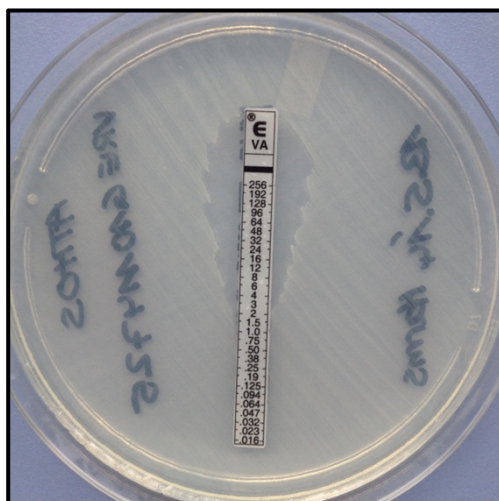


Abbildung 3.7: Etest® auf Mueller-Hinton-Agar, Ergebnis negativ.

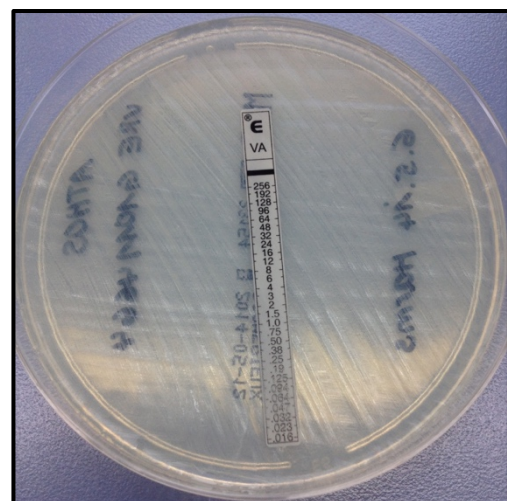


Abbildung 3.8: Etest® auf Mueller-Hinton-Agar, Ergebnis positiv.

3.12 Stammasservierung

Sämtliches Wachstum auf den ESBL- und VRE-Nährböden wurde katalogisiert und bei -80 °C in geeigneten Kryomedien gelagert.

Um die Bakterienstämme in die geeigneten Medien zu überführen, wurde mit einer Plastik-Impföse eine Bakterienkultur in ein Probenröhrchen der Kryobank überführt und durch starkes Rühren eine Suspension erstellt. Die gesamte Suspension wurde daraufhin mit einer 1000 µl Pipette entnommen und verworfen, sodass lediglich die blauen Plastikkügelchen in den Probenröhrchen zurückblieben. Nach der Beschriftung wurden die Probenröhrchen bei -80 °C eingefroren.

4 Ergebnisse

Von April bis Juni 2014 wurden am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, von 473 neu-stationären Patienten Rektalabstriche gewonnen. Bei dieser Arbeit wurde der Trägerstatus mit Gram-negativen Bakterien sowie Enterokokken, unter besonderer Berücksichtigung von 3.-Generations-Cephalosporin-Resistenten-*Enterobacterales* (3GCREB) und Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE), erfasst. Darüber hinaus wurde mittels eines Fragebogens von jedem Patienten ein Risikoprofil erstellt. Die Erhebung der Daten fand begleitend zu einer großen nationalen Studie (ATHOS) statt.

4.1 Patientenkollektiv

Insgesamt nahmen an der Studie 473 Probanden, davon 255 (53,9 %) männliche und 218 (46,1 %) weibliche, teil. Das durchschnittliche Alter der männlichen Probanden lag bei 62,4 Jahren, das der weiblichen bei 66,4 Jahren. Der jeweils jüngste Proband beider Geschlechter war 18 Jahre alt. Der älteste männliche Proband war 92 und die älteste Probandin 99 Jahre alt. Die Proben wurden von Patienten unterschiedlicher Fachbereiche mit einer gleichmäßigen Geschlechterverteilung zusammengetragen (Tabelle 4.1).

Tabelle 4.1: Anzahl der männlichen und weiblichen Probanden mit Verteilung auf die einzelnen Fachbereiche.

Fachbereiche	Männlich n	Weiblich n	Patienten gesamt n
Innere Medizin	117	121	238
Chirurgie	80	65	145
Orthopädie	21	14	35
Urologie	20	7	27
Interdisziplinäre Station	17	11	28
Gesamt	255	218	473

Mit einem Anteil von 50,3 % wurde der Großteil der Teilnehmer aus der Inneren Medizin akquiriert. Die Probanden der chirurgischen Abteilungen machten einen Anteil von 30,7 % aus. 7,4 % der Probanden kamen von der Orthopädie, 5,7 % von der Urologie und die Probanden der Interdisziplinäre Station stellten einen Anteil von 5,9 %.

4.2 Diversität und Antibiotikatherapie

Zunächst wurde für jede Probe das Wachstum auf McC- und EK-Agar untersucht. Dabei wurde die Anzahl der morphologisch unterschiedlichen Spezies pro Nährboden dokumentiert. Auf den einzelnen Nährböden wurden maximal 3 verschiedene Spezies identifiziert. Bei 53 Proben (11,2 %) konnte kein Wachstum auf McC-Agar festgestellt werden, bei dem EK-Agar waren es 64 Proben (13,5 %), aus denen kein Wachstum hervorging (Abbildung 4.1). Von 420 Proben (88,8 %) mit Wachstum auf McC-Agar, zeigte sich bei 330 (69,8 %) nur eine Bakterienspezies, bei 72 (15,2 %) 2 morphologisch verschiedene Spezies und bei 18 Nährböden (3,8 %) 3 verschiedene Spezies.

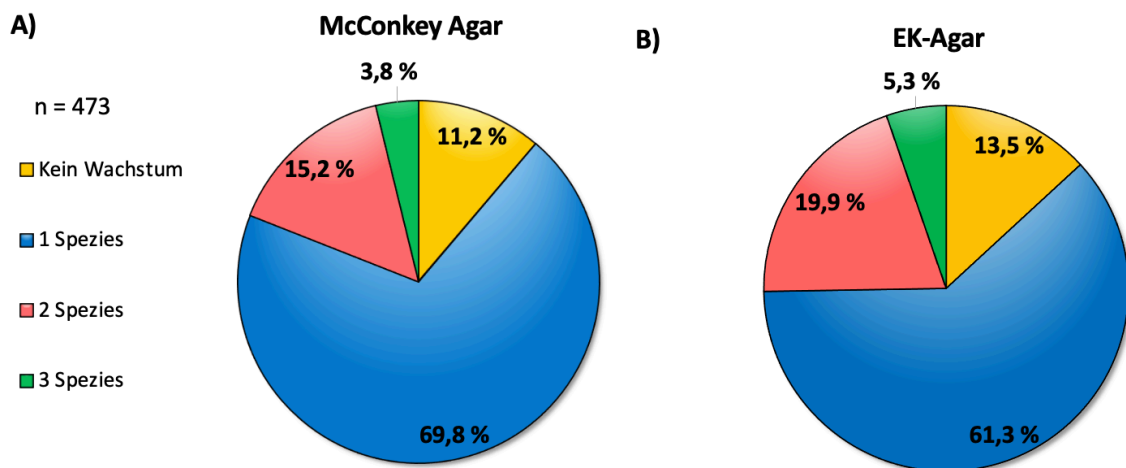


Abbildung 4.1: Wachstum auf McC A), EK B) und morphologisch verschiedene Spezies. Dargestellt ist das Wachstum aus n = 473 Proben auf McC- und EK-Agar in Form von Kreisdiagrammen. Die einzelnen Kreissegmente stellen die Menge an morphologisch unterschiedlichen Spezies pro Nährmedium dar.

Bei den EK-Nährböden konnte in 409 Fällen Wachstum beobachtet werden, wobei aus 290 Proben (61,3 %) eine Spezies hervorging, aus 94 (19,9 %) 2 Spezies beobachtet werden konnten und bei 25 (5,3 %) kam es pro Nährboden zum Wachstum von 3 morphologisch unterschiedlichen Spezies. Nur 2,8 % (n = 10) der Proben zeigten weder auf McC- noch auf EK-Agar Wachstum (Abbildung 4.2). Aus 77,8 % (n = 368) aller Proben ging Wachstum sowohl auf McC- als auch auf EK-Agar hervor und 11,0 % (n = 52) der Proben wuchsen ausschließlich auf McC- und 9,1 % (n = 43) nur auf EK-Nährböden. In der Abbildung 4.2 wird das gesamte Wachstum auf den Nährböden gezeigt und es findet keine Spezifizierung der unterschiedlichen Spezies statt.

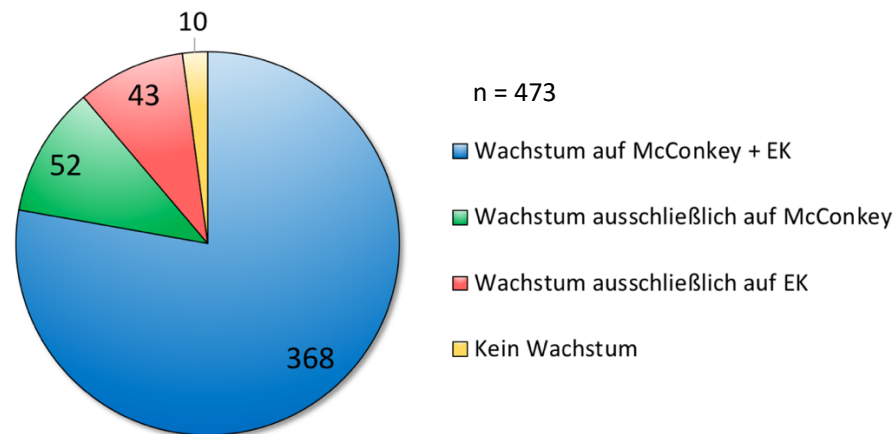


Abbildung 4.2: Gesamtwachstum auf McC und EK. Dargestellt ist das Wachstum aus n=473 Proben auf McC- und EK-Agar in Form eines Kreisdiagrammes. Die einzelnen Kreissegmente entsprechen der Anzahl an Proben, aus denen Wachstum auf entsprechendem Nährmedium hervorging.

Bei einer ausschließlichen Betrachtung von Gram-negativen *Enterobacterales* sowie Enterokokken wäre festgestellt worden, dass aus 19 Proben kein Wachstum hervorging. Aus 299 Proben wäre Wachstum auf McC- und EK-Agar hervorgegangen, aus 121 Proben nur auf McC-Agar und aus 34 Proben wären ausschließlich Enterokokken auf dem EK-Agar beobachtet worden.

Pro Patientenprobe konnten höchstens 3 morphologisch unterschiedliche Bakterienspezies auf McC- sowie auf EK-Agar, insgesamt also maximal 6 verschiedene Bakterienspezies wachsen (Abbildung 4.3). Bei 16,5 % der Stuhlproben konnte nur eine Bakterienspezies festgestellt werden. Der Großteil der Proben (46,7 %) zeigte Wachstum von 2 morphologisch unterschiedlichen Bakterienspezies. Aus 22,6 % der Proben wuchsen 3 verschiedene Spezies, 8,2 % zeigten 4, 3,0 % zeigten 5 und aus 0,4 % der Proben gingen 6 morphologisch unterschiedliche Bakterienspezies hervor.

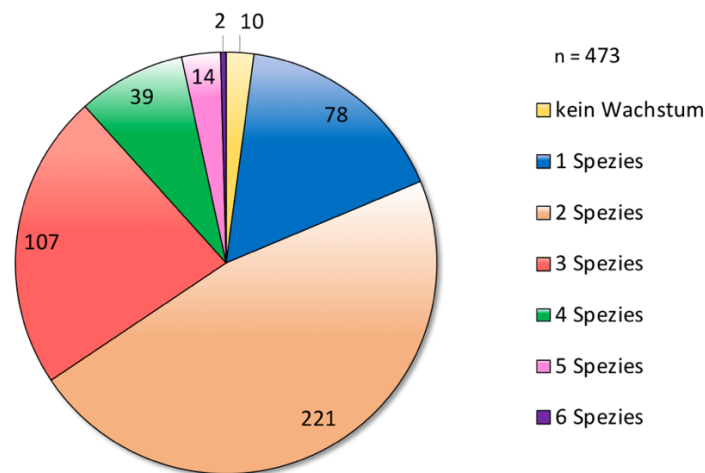


Abbildung 4.3: Bakterienspezies insgesamt. Dargestellt ist die Anzahl an morphologisch unterschiedlichen Bakterienspezies aus n=473 Proben, mit Wachstum auf McC und EK, mittels eines Kreisdiagrammes. Die einzelnen Kreissegmente stehen für die Anzahl der Proben, aus denen, den Farben entsprechend, unterschiedliche Mengen an Bakterienspezies hervorgingen.

Es wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Spezies pro Patient und der Antibiotikatherapie bestand. Bei 111 der 473 Probanden (23,5 %) wurde zum Zeitpunkt der Abstrichgewinnung eine Antibiotikatherapie durchgeführt (Tabelle 4.2). 150 Probanden (31,7 %) hatten in den sechs Monaten vor der Probengewinnung eine Antibiotikatherapie erfahren. Insgesamt hatten 216 Probanden (45,7 %) innerhalb der letzten sechs Monate, inklusive des Zeitpunkts der Abstrichgewinnung, Antibiotika erhalten. 257 (54,3 %) Probanden bekamen in diesem Zeitraum keine Antibiotika. Es zeigte sich kein konkreter Zusammenhang zwischen der Diversität und einer durchgeführten Antibiotikatherapie.

Tabelle 4.2: Spezieszahl pro Proband in Bezug auf eine Antibiotikatherapie.

Spezieszahl	ohne Antibiotikatherapie n	aktuelle Antibiotikatherapie n	Antibiotikatherapie in den letzten 6 Monaten n	AB* letzte 6 Mo. inkl. aktueller Therapie n
0	2	4	7	8
1	37	26	27	41
2	129	48	66	94
3	65	23	27	42
4	17	7	17	22
5	6	2	6	8
6	1	1	0	1
Gesamt	257	111	150	216

*Antibiotikatherapie

4.3 Wachstumsstärke und Antibiotikatherapie

Die einzelnen Nährböden waren unterschiedlich stark bewachsen und wurden dementsprechend ausgewertet (Abbildung 3.2). Insgesamt war McC-Agar stärker bewachsen als EK-Agar (Abbildung 4.4). 84 (20,0 %) der bewachsenen McC-Nährböden wiesen nur ein geringes Wachstum (+) auf, bei den EK-Nährböden waren es hingegen 165 (40,3 %). Ein mittelstarkes Wachstum (++) wurde auf McC-Nährböden aus 89 Proben (21,0 %) und 103 mal (25,2 %) bei EK-Agar dokumentiert. Auf McC-Agar fiel bei 247 Nährböden (59,0 %) ein starkes Wachstum (+++) auf, beim EK-Agar bei 141 (34,5 %).

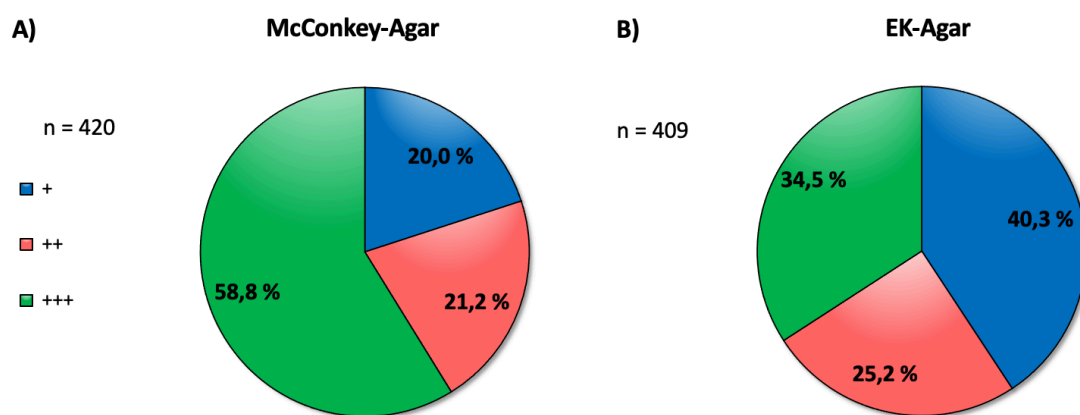


Abbildung 4.4: Wachstumsstärke auf McC A) und EK B) im Vergleich. Die Kreisdiagramme zeigen die Wachstumsstärke für n = 420 Proben mit Wachstum auf McC- und n = 409 Proben auf EK-Agar. Die Kreissegmente geben den Anteil der Proben, mit den unterschiedlichen Wachstumsstärken, an.

Äquivalent zur Anzahl der Spezies wurde auch für die Wachstumsstärke der Bakterien nach einem möglichen Zusammenhang mit einer Antibiotikatherapie gesucht. Auf den McC-Nährböden wurde deutlich, dass aus den Proben der Patienten ohne eine Antibiotikatherapie insgesamt ein stärkeres Wachstum hervorging (Tabelle 4.3).

Tabelle 4.3: Wachstumsstärke auf den verschiedenen Nährmedien in Bezug auf eine Antibiotikatherapie.

Wachstumsstärke	ohne Antibiotikatherapie n		aktuelle Antibiose n		Antibiose in den letzten 6 Monaten n		AB ¹ letzte 6 Mo. inkl. aktueller Therapie n	
	McC ²	EK ³	McC	EK	McC	EK	McC	EK
0	12	33	22	20	31	18	41	29
+	39	90	24	35	29	53	45	77
++	48	63	21	19	25	29	41	40
+++	158	71	44	37	65	50	89	70
Gesamt	257		111		150		216	

¹Antibiotikatherapie

²McC = McC-Agar

³EK = EK-Agar

Mehr als die Hälfte (61,5 %) der McC-Nährböden der Probanden ohne eine Antibiotikatherapie wiesen ein starkes Wachstum (+++) auf. Wurde jedoch eine Antibiotikatherapie innerhalb der letzten sechs Monate vor oder während der Abstrichgewinnung durchgeführt, so waren nur noch 41,2 % der Nährböden stark bewachsen.

Es wurde festgestellt, dass mit zunehmender Wachstumsstärke auf den McC-Nährböden die Zahl der Probanden mit durchgeführter Antibiotikatherapie abnahm (Abbildung 4.5).

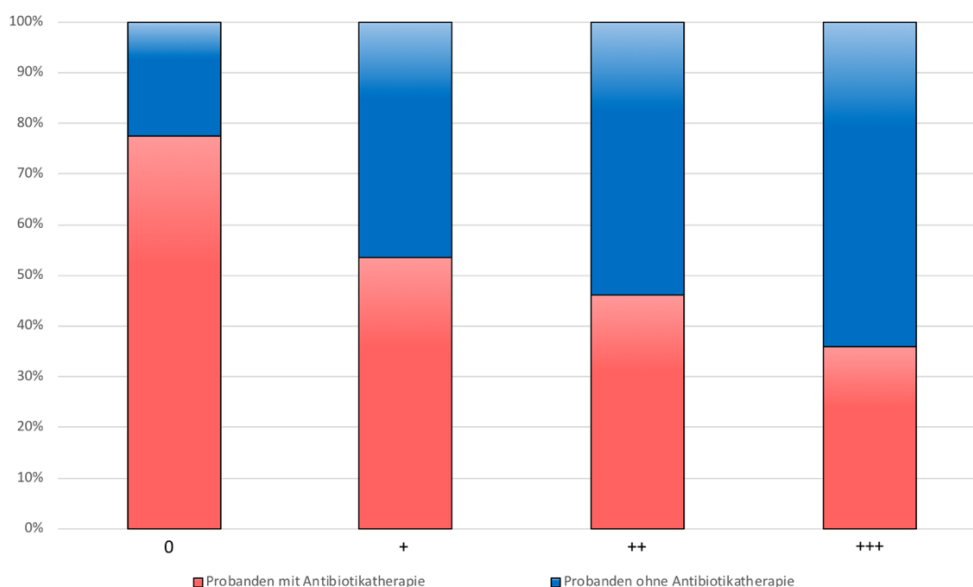


Abbildung 4.5: Wachstumsstärke auf McC unter Berücksichtigung einer Antibiotikatherapie. Das Balkendiagramm zeigt den Anteil der Probanden mit einer Antibiotikatherapie (rot) zum Zeitpunkt der Abstrichgewinnung oder den 6 Monaten zuvor, im Verhältnis zu den Probanden ohne eine Antibiotikatherapie (blau), in Bezug auf die Wachstumsstärke auf McC.

Unter den Patienten, aus deren Proben kein Wachstum auf McC-Agar hervorging, erhielten 77,4 % eine Antibiotikatherapie. Von allen Proben die geringes Wachstum zeigten, hatten 53,6 % der Probanden eine Antibiotikatherapie erhalten. Von allen Proben mit mittelstarkem Wachstum war der Anteil der Probanden mit einer Antibiotikatherapie 46,1 % und bei den Proben mit einem starken Wachstum lag der Anteil an Probanden mit einer Antibiotikatherapie bei 36 %.

Für das Wachstum von Enterokokken auf dem EK-Nährboden konnte dies nicht beobachtet werden. Hier waren bei Probanden ohne eine Antibiotikatherapie 50,4 % der Nährböden stark bewachsen. Wurde eine Antibiotikatherapie bei der Abstrichgewinnung- oder in den sechs Monaten zuvor durchgeführt, so zeigten weiterhin 49,6 % ein starkes Bakterienwachstum.

4.4 Identifizierung der Spezies auf McConkey- und EK-Agar

Auf 420 der McC-Nährböden kam es zum Wachstum von Bakterienkolonien (Abbildung 4.1). Davon wiesen 90 Böden (21,4 %) mehrere morphologisch unterschiedliche Bakterienspezies auf. Somit ergab sich eine Anzahl von insgesamt 523 morphologisch unterschiedlichen Spezies auf allen McC-Nährböden, die es zu identifizieren galt (Abbildung 4.6).

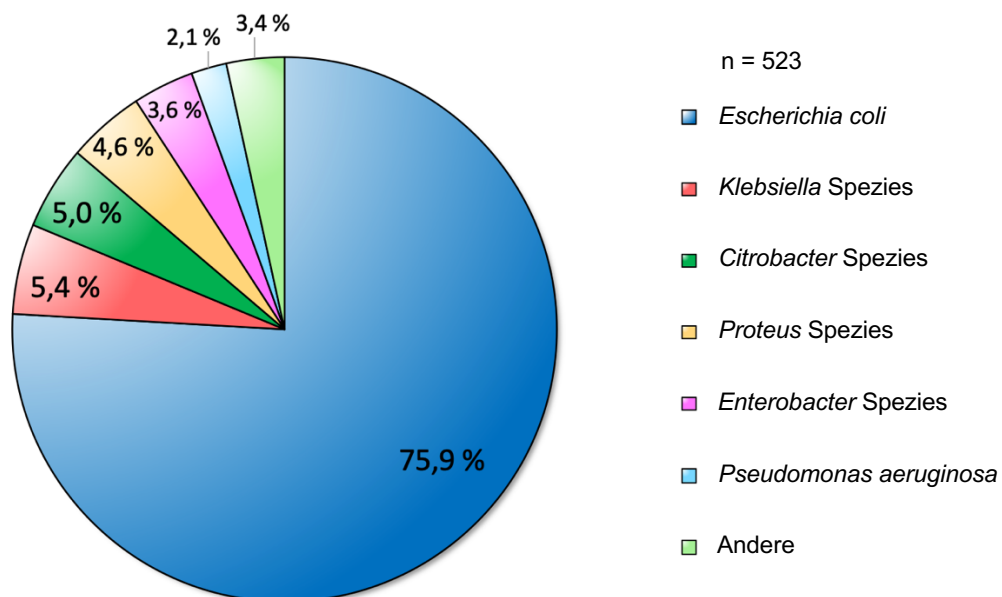


Abbildung 4.6: Spezies mit Wachstum auf McC. Darstellung der Verteilung verschiedener Bakterienspezies mit Wachstum auf McC-Agar in Form eines Kreisdiagrammes. Die einzelnen Kreissegmente entsprechen dem Anteil der einzelnen Spezies unter allen identifizierten Bakterienspezies bei n = 523.

E. coli machte mit 75,9 % den Hauptanteil aller identifizierten Bakterienspezies auf McC-Agar aus. *Klebsiella* Spezies (*K. pneumonia*, *K. oxytoca*: n = 28) machten einen Anteil von 5,4 % und *Citrobacter* Spezies (*C. freundii*, *C. koseri*, *C. farmeri*, *C. brakii*, *C. amalonaticus*: n = 26) von 5,0 % aus. Der Anteil an *Proteus* Spezies (*P. mirabilis*, *P. vulgaris*: n = 24) lag bei 4,6 % und *Enterobacter* Spezies (*E. cloacae*, *E. kobei*, *E. aerogenes*¹, *E. hormaechei*, *E. ludwigii*: n = 19) machten 3,6 % aus. *Pseudomonas aeruginosa* (n = 11) wurde bei 2,1 % der Proben identifiziert und *Hafnia alvei* (n = 4), *Morganella morganii* (n = 4), *Acinetobacter johnsonii* (n = 3), *Acinetobacter Iwoffii* (n = 1), *Roultella ornithinolytica* (n = 2), *Enterococcus avium* (n = 1), *Salmonella newington* (n = 1) und *Stenotrophomonas maltophilia* (n = 1) wurden in der Gruppe ‚Andere‘ zusammengefasst und hatten einen Anteil von 3,4 % (n = 18) aller Bakterienspezies. In Bezug auf die Proben (n = 420), aus denen Wachstum auf McC-Agar hervorging, wurde *E. coli* in 397 (94,5 %) Fällen nachgewiesen. Auch bei den EK-Nährböden wurden alle morphologisch unterschiedlichen Bakterienspezies identifiziert. Auf insgesamt 409 EK-Nährböden kam es zum Wachstum von Bakterienkolonien mit einer Gesamtzahl von 538 zu identifizierenden Bakterienkolonien (Abbildung 4.7).

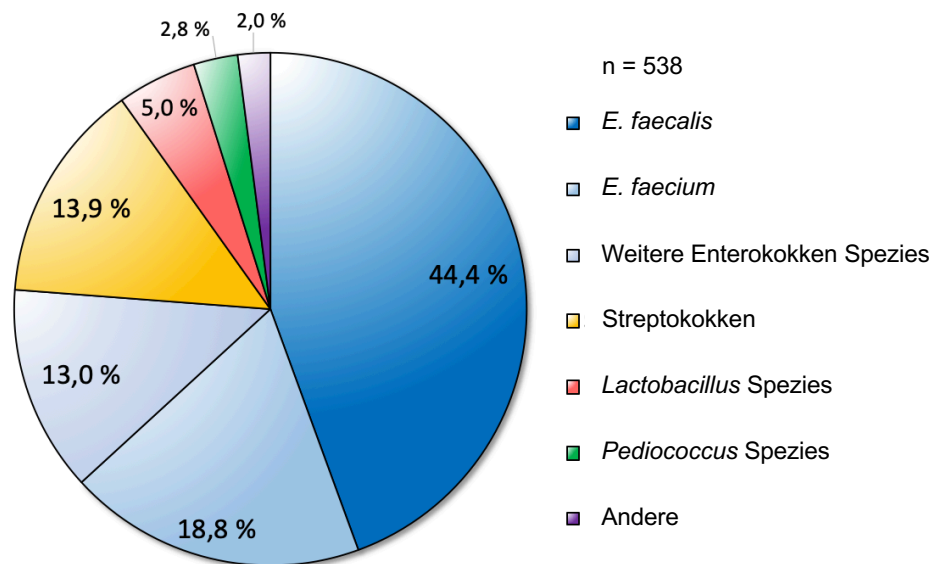


Abbildung 4.7: Spezies mit Wachstum auf EK. Darstellung der Verteilung verschiedener Bakterienspezies mit Wachstum auf EK-Agar in Form eines Kreisdiagrammes. Die einzelnen Kreissegmente entsprechen dem Anteil der einzelnen Spezies unter allen identifizierten Bakterienspezies bei n=538.

¹ Im Jahr 2017 fand eine Umbenennung von *Enterobacter aerogenes* in *Klebsiella aerogenes* statt.

Die Enterokokken bildeten mit insgesamt 410 (76,2 %) identifizierten Kolonien den Hauptanteil der Bakterienspezies mit Wachstum auf EK-Agar. Bei 239 (44,4 %) identifizierten Spezies handelte es sich um *E. faecalis*, 101 (18,8 %) wurden als *E. faecium* identifiziert und 70 Kolonien (13,0 %) ergaben weitere Enterokokken-Spezies (*E. avium*, *E. durans*, *E. hirae*, *E. gallinarium*, *E. thailandicus*, *E. casseliflavus*, *E. raffinosus*, *E. canintestini*). Die Streptokokken machten einen Anteil von 13,9 % (n = 75) aus, die *Lactobacillus* Spezies (*L. gasseri*, *L. plantarum*, *L. jensenii*, *L. johnsonii*, *L. fermentum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii*, *L. kitasatonis*: n = 27) 5,0 % und die *Pediococcus* Spezies (*P. pentosaceus*, *P. acidilactici*) waren mit 2,8 % (n = 15) anteilig. Außerdem zeigten *Clostridium tertium*, *Aerococcus urinae*, *E. coli* und *Klebsiella pneumoniae* Wachstum auf EK-Agar und wurden in 2,0 % (n = 11) aller Bakterienspezies identifiziert. Unter allen Proben, aus denen Wachstum auf EK-Agar hervorging (n = 409), wurden Enterokokken bei 332 Patientenproben (81,0 %) identifiziert.

4.5 3GCREB und VRE

Ein besonderes Augenmerk bei den Untersuchungen lag auf dem Vorkommen von 3.-Generations-Cephalosporin-Resistenten-*Enterobacterales* (3GCREB) sowie Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE).

Von 473 Patienten wurden 24 (5,1 %) positiv auf das Vorkommen von 3GCREB getestet und in 2 Fällen (0,4 %) wurden VRE identifiziert. Unter den mit 3GCREB befallenen Probanden befanden sich 10 männliche (2,1 %) und 14 weibliche (3,0 %) (Tabelle 4.4). Die positiv getesteten Patienten wurden auf Stationen der Inneren Medizin, Chirurgie sowie Orthopädie behandelt. Keiner der Probanden aus der Urologie oder von der Interdisziplinären Station wies eine Kolonisation mit 3GCREB oder VRE auf. Bei den VRE-positiven Probanden handelte es sich um 2 Frauen, die auf Stationen der Inneren Medizin behandelt wurden.

Tabelle 4.4: Anzahl der 3GCREB- und VRE-positiven Probanden mit Verteilung auf die einzelnen Fachbereiche.

Fachbereiche	Patienten n	3GCREB n (%)		VRE n (%)	
		männlich	weiblich	männlich	weiblich
Innere Medizin	238	6 (2,5)	9 (3,8)	0 (0,0)	2 (0,8)
Chirurgie	146	3 (2,1)	4 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Orthopädie	35	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Urologie	28	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Interdisziplinäre Station	26	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gesamt	473	10 (2,1)	14 (3,0)	0 (0,0)	2 (0,4)

Der Altersdurchschnitt der positiv getesteten männlichen Probanden lag bei 61,4 Jahren und bei den Frauen waren es im Mittel 71,5 Jahre (Abbildung 4.8). Mit 68,3 Jahren waren die Probanden mit einer 3GCREB-Kolonisation im Durchschnitt 4 Jahre älter als die negativ getesteten Patienten. Der jüngste positiv getestete Patient war 29 Jahre alt und die jüngste Patientin 37. Der älteste Patient mit einer 3GCREB-Kolonisation war 82 und die älteste Patientin 86 Jahre alt.

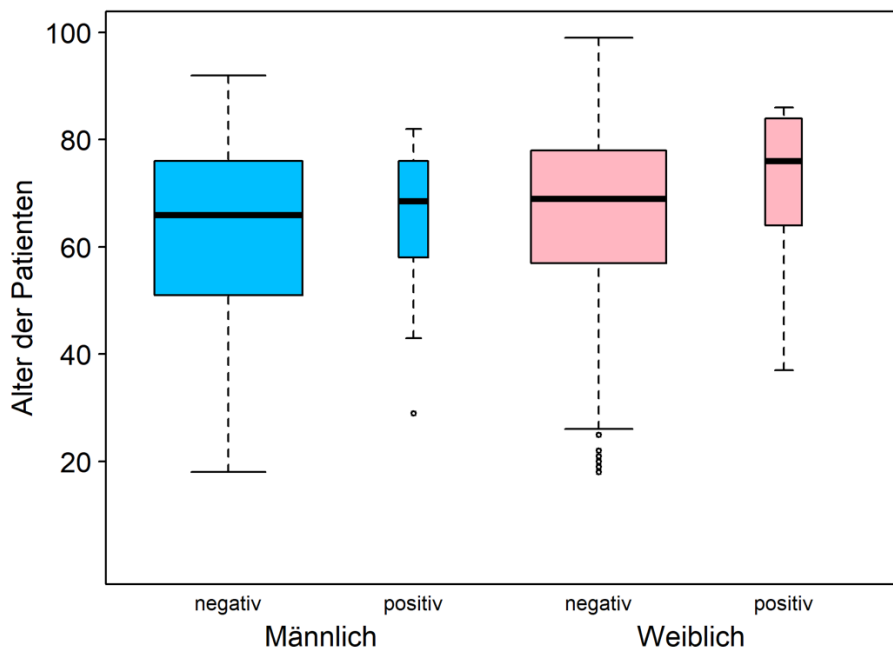


Abbildung 4.8: Altersverteilung negativ und positiv auf 3GCREB getesteter Probanden. Dargestellt ist die geschlechterspezifische Altersverteilung für männliche (blau) und weibliche (rosa) Probanden in Form eines Box Plots. Dabei entspricht die Breite der Kästen dem relativen Anteil der Probanden mit 245 männlichen und 204 weiblichen negativ getesteten Probanden sowie 10 männlichen und 14 weiblichen 3GCREB-positiven Probanden.

Weder für die männlichen noch für die weiblichen Probanden ist der Altersunterschied zwischen positiv und negativ getesteten Patienten nach dem Wilcoxon Rangsummentest statistisch signifikant (männlich: $p = 0,77$, weiblich: $p = 0,12$). Die positiv auf VRE getesteten Patientinnen waren 80 und 83 Jahre alt.

4.6 Wachstum auf ChromID® ESBL und ChromID® VRE

Insgesamt wurden 473 ChromID® ESBL-Nährböden (ESBL-Agar/-Nährböden) bebrütet, wobei auf 423 (89,4 %) kein Wachstum stattfand. Von den ESBL-Nährböden wiesen 50 (10,6 %) ein Wachstum auf und es wurde analog zu den McC- und EK-Nährböden eine Bestimmung der Bakterienspezies durchgeführt. Im Gegensatz zu den beiden anderen Nährmedien wurde pro ESBL-Agar nur eine Bakterienspezies festgestellt. Von den 50 bewachsenen Nährböden wiesen 24 (48,0 %) der Bakterienstämme β -Laktamasen auf.

Den Hauptanteil der identifizierten Spezies machten mit 40,0 % die Nonfermenter aus (*Acinetobacter Sp.*, *Pseudomonas Sp.*, *Stenotrophomonas*). *E. coli* wurde auf 38,0 % der ESBL-Nährböden gefunden und bei 12,0 % waren es weitere Enterobakterien (*Citrobacter freundii*, *Enterobacter Sp.*, *Proteus vulgaris*). Auf 8 % der Agar-Böden wuchsen Gram-positive Bakterien (*E. faecalis*, *Staphylococcus haemolyticus*). *E. cloacae* wuchs auf insgesamt 3 ESBL-Nährböden, diese wiesen jedoch nur in einem Fall Extended-Spektrum- β -Laktamasen (ESBL) auf. Bei den beiden anderen *E. cloacae*-Stämmen wurde hingegen AmpC als Resistenzmechanismus gezeigt. Alle ESBL-Nährböden, die mit *E. coli* bewachsen waren, wurden auch positiv auf ESBL getestet.

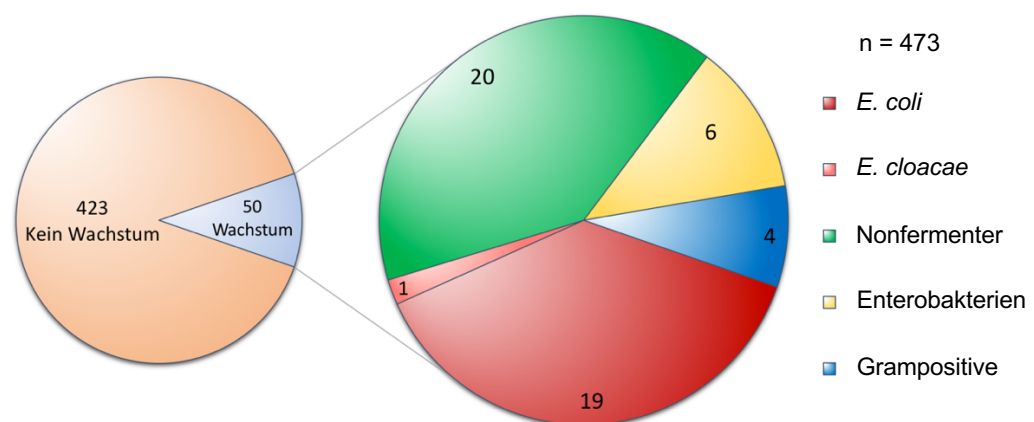


Abbildung 4.9: Spezies mit Wachstum auf ChromID® ESBL-Agar. Das kleine Kreisdiagramm zeigt, auf wie vielen der Nährböden es zu Wachstum gekommen ist. Im großen Kreisdiagramm werden die identifizierten Bakterienspezies mittels unterschiedlicher Farben dargestellt. Dabei entsprechen die Kreissegmente der Anzahl an identifizierten Spezies, wobei dies der Anzahl an Proben entspricht. Die roten Kreissegmente zeigen die tatsächlichen ESBL-Bildner.

Von den 473 ChromID® VRE-Nährböden (VRE-Agar/ -Nährböden) waren insgesamt 42 (8,9 %) bewachsen (Abbildung 4.10). Pro Nährboden wurde nur eine Bakterienspezies festgestellt. Darunter zeigte sich bei 2 (4,8 %) der Nährböden ein Wachstum mit Vancomycin-resistenten Enterokokken. Am häufigsten kam es zum Wachstum von *Staphylococcus haemolyticus* n = 13, Enterokokken (*E. faecalis*, *E. faecium*, *E. raffinosus*: n = 11) und *Staphylococcus epidermidis* n = 6. *Brevundimonas diminuta* wurde auf 3 Nährböden gefunden, ebenso wie *E. coli*. *Pediococcus acidilactici* wuchs zweimal auf VRE-Agar und aus je einer Probe gingen *Chryseobacterium indologenes*, *Pseudochrobacterium asaccharolyticum* und *Lactobacillus saerimneri* hervor.

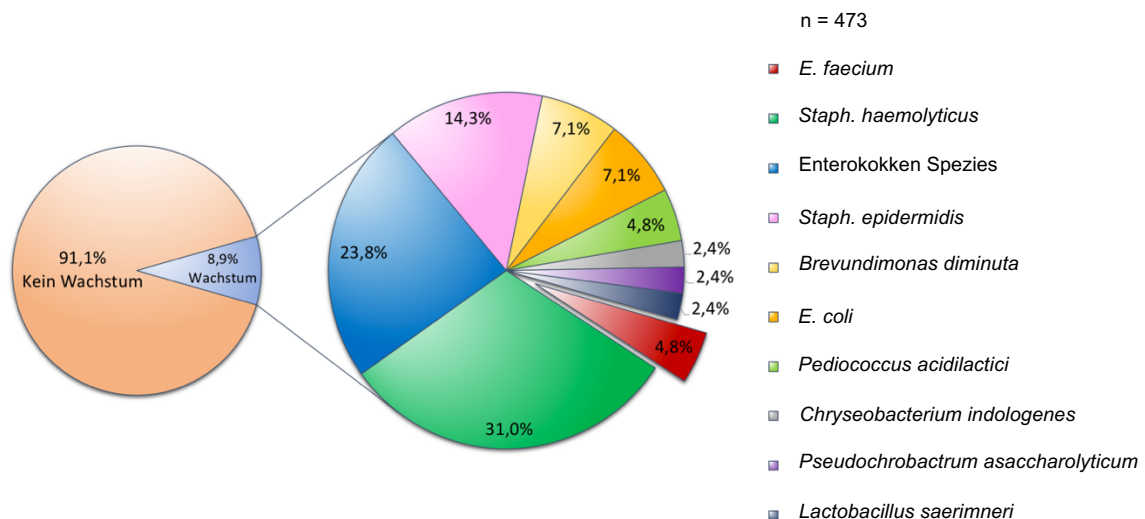


Abbildung 4.10: Spezies mit Wachstum auf ChromID® VRE-Agar. Das kleine Kreisdiagramm zeigt, auf wie vielen der Nährböden es zu Wachstum gekommen ist. Im großen Kreisdiagramm werden die identifizierten Bakterienspezies mittels unterschiedlicher Farben gezeigt. Dabei entsprechen die Kreissegmente der Anzahl an identifizierten Spezies, wobei dies der Anzahl an Proben entspricht. Das rote Kreissegment zeigt die tatsächlichen VRE-Bildner.

4.7 Resistenztestungen im VITEK® 2

Für alle *Enterobacterales* mit Wachstum auf ESBL-Agar sowie Enterokokken mit Wachstum auf VRE-Agar wurden im VITEK® 2 Resistenztestungen durchgeführt.

Von insgesamt 50 ESBL-Böden mit Bakterienwachstum handelte es sich in 26 Fällen (52,0 %) um *Enterobacterales* (Tabelle 4.5). Bei 2 Isolaten konnten keine Resistenzmechanismen festgestellt werden. 24 Proben (5,1 %) zeigten Bakterien mit Resistenzen gegen mindestens ein Cephalosporin der 3. Generation sowie Acylureidopenicilline (z.B. Piperacillin), die sie als 3GCREB charakterisierten. Die

Bakterienkolonien aus 13 Proben (54,2 %) reagierten sensibel auf Fluorchinolone (z.B. Ciprofloxacin) und Carbapeneme (z.B. Meropenem), weshalb sie in die Gruppe 2MRGN eingeschlossen wurden. Aus 11 Proben (45,8 %) gingen Bakterien hervor, die eine Resistenz gegen Fluorchinolone zeigten, aber weiterhin sensibel auf Carbapeneme reagierten und somit in die Gruppe 3MRGN fielen. Bei allen 11 Proben, die dieses Kriterium erfüllten, war *E. coli* die einzige *Enterobacterales*-Spezies. Bei keiner Probe wurde eine Bakterienspezies mit Bildung von Carbapenemasen entdeckt.

Tabelle 4.5: Resistenztestungen im VITEK® 2 an insgesamt 26 *Enterobacterales* mit Wachstum auf ESBL-Agar.

Spezies	Negativ n	2MRGN n	3MRGN n	4MRGN n
<i>Escherichia coli</i>	0	8	11	0
<i>Citrobacter freundii</i>	0	2	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	3	0	0
<i>Enterobacter ludwigii</i>	1	0	0	0
<i>Proteus vulgaris</i>	1	0	0	0
Gesamt	2	13	11	0

Untersucht wurde zudem die Korrelation zwischen dem Anteil der ESBL-bildenden *E. coli* an der Leitflora. Von den 19 positiv getesteten *E. coli*-Stämmen machten die ESBL-*E. coli* in 7 Fällen nur einen Bruchteil der Leitflora aus. In den anderen 12 Fällen entsprachen die ESBL-*E. coli* der Leitflora.

Insgesamt gingen aus 11 Proben Enterokokken mit Wachstum auf VRE-Agar hervor (Tabelle 4.6).

Darunter wurden 2 Proben mit *Enterococcus faecium* positiv auf eine Vancomycin-Resistenz getestet. Auch die Bestätigung mittels E-Test® zeigte ein positives Ergebnis. Bei den sensibel auf das Glykopeptid getesteten Enterokokken handelte es sich um *E. faecalis* (n = 8) und *E. raffinosus* (n = 1). Von den 2 Probanden mit einer VRE-Kolonisation wurde in einem Fall zusätzlich ein ESBL-bildender *E. coli* nachgewiesen.

Tabelle 4.6: Resistenztestung im Vitek® 2 an insgesamt 11 Bakterienproben mit Wachstum auf VRE-Agar.

Spezies	Glykopeptid sensibel n	Glykopeptid resistent n
<i>Enterococcus faecalis</i>	8	0
<i>Enterococcus faecium</i>	0	2
<i>Enterococcus raffinosus</i>	1	0
Gesamt	9	2

4.8 Resistenzmechanismen der 3GCREB

Parallel zu den Resistenztestungen im VITEK® 2 wurde eine phänotypische Suche nach ESBL mit dem Combination Disk Test durchgeführt und mittels Cefoxitin-Cloxacillin Disk Test auf eine Produktion von AmpC untersucht. Die Ergebnisse deckten sich ausnahmslos mit denen der biochemischen Testung. Von insgesamt 24 untersuchten Proben wiesen 20 (83,3 %) ESBL als Resistenzmechanismus vor und 4 (16,7 %) bildeten AmpC (Abbildung 4.11).

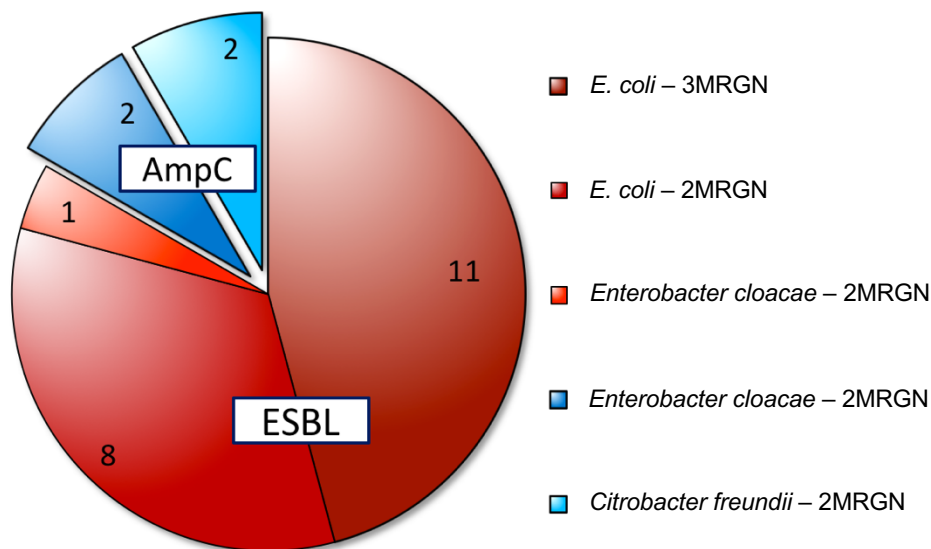


Abbildung 4.11: Verteilung der Resistenzmechanismen. Das Kreisdiagramm zeigt den Anteil an ESBL (rot) und AmpC (blau) bei n=24 3GCREB. Die Kreissegmente spiegeln die Zahl der einzelnen Bakterienspezies mit farblicher Zuordnung zu den jeweiligen Resistenzmechanismen wieder.

Unter den 3GCREB machte *E. coli* mit 79,2 % den größten Anteil aus. Von den 3 positiv getesteten *Enterobacter cloacae* Kolonien zeigten 2 AmpC als Resistenzmechanismus und eine Probe ESBL. *Citrobacter freundii* wies in beiden Fällen AmpC als Resistenzmechanismus vor.

4.9 Risikofaktor-Analyse

Mittels eines Fragebogens sowie den allgemeinen Patientendaten wurde ein Risikoprofil für die Kolonisation mit 3GCREB erstellt. Dafür wurden zunächst alle Probanden in Altersgruppen eingeteilt und die Prävalenz einer 3GCREB-Kolonisation für die einzelnen Gruppen bestimmt (Tabelle 4.7). In der Tabelle ist ein direkter Vergleich zwischen den Daten der ATHOS-Studie und den am UKSH, Campus Lübeck, erhobenen Daten dargestellt. In beiden Datengruppen scheint ein Alter zwischen 46-55 Jahren mit einem reduzierten Risiko für eine Besiedlung mit 3GCREB einherzugehen. Unter den Lübecker Probanden hatte die Gruppe der über 75-jährigen die höchste Prävalenz an 3GCREB, während es in der ATHOS-Studie die Gruppe der 66- bis 75-jährigen war.

Tabelle 4.7: Risikofaktor ‚Alter‘ für eine 3GCREB-Kolonisation der Probanden aus Lübeck vs. ATHOS-Studie.

Alter in Jahren	Anzahl der Pateinten n (%)		3GCREB negativ n (%)		3GCREB positiv n (%)	
	Lübeck	ATHOS	Lübeck	ATHOS	Lübeck	ATHOS
≤45	60 (12,7)	779 (20,0)	57 (12,1)	694 (17,8)	3 (0,6)	85 (2,2)
46 - 55	74 (15,6)	718 (18,4)	73 (15,4)	654 (16,8)	1 (0,2)	64 (1,6)
56 - 65	80 (17,0)	804 (20,6)	75 (15,9)	726 (18,6)	5 (1,1)	78 (2,0)
66 - 75	121 (25,6)	976 (25,0)	116 (24,5)	875 (22,4)	5 (1,1)	101 (2,6)
>75	138 (29,2)	626 (16,0)	128 (27,1)	562 (14,4)	10 (2,1)	64 (1,6)
Gesamt	473 (100,0)	3903 (100,0)	449 (94,9)	3511 (90,0)	24 (5,1)	392 (10,0)

Auch bei der Auswertung des Fragebogens wurden die Ergebnisse der Probanden aus Lübeck denen der ATHOS-Studie gegenübergestellt. Keiner der abgefragten Parameter zeigte für eine Kolonisation mit 3GCREB unter den Lübecker Probanden eine statistische Signifikanz. Eine detaillierte Übersicht der Ergebnisse von der Fragebogenauswertung findet sich in Tabelle 4.8 (Anhang 8.6).

Der Parameter der Antibiotikaeinnahme wird in der Tabelle 4.8 für eine Therapie zum Zeitpunkt der Abstrichentnahme und der Einnahme von Antibiotika in den sechs Monaten vor der Probengewinnung zusammengefasst. Für die Lübecker Probanden fand zusätzlich die Unterteilung zwischen aktueller und vergangener Antibiotikatherapie statt. Bei der aktuellen Therapie zeigte sich keine statistische Signifikanz für eine 3GCREB-Kolonisation (25,0 % vs. 23,4 %, $p = 0,81$) und für eine durchgeführte Antibiose in den sechs Monaten vor der Probeentnahme

(45,8 % vs. 31,0 %, $p = 0,11$) ebenso wenig. Es bekamen somit 6 (25 %) der 3GCREB-kolonisierten Patienten ein Antibiotikum bei der Probengewinnung und 18 (75 %) erhielten keines. 105 Patienten (23,4 %) ohne 3GCREB erhielten während der Abstrichgewinnung ein Antibiotikum und 344 (76,6 %) nicht.

Während der sechs Monate vor der Probengewinnung bekamen 11 Probanden (45,8 %) mit 3GCREB ein Antibiotikum. Zwölf Probanden (50 %) verneinten eine Antibiotikaeinnahme und ein Proband (4,2 %) konnte keine Angabe machen. Unter den Patienten ohne 3GCREB bekamen 139 (31 %) in den sechs Monaten zuvor ein Antibiotikum, 302 (67,3 %) bekamen keines und acht (1,7 %) konnten keine Angabe machen.

Der Parameter Krankenhausaufenthalt wurde für die Lübecker Probanden nicht weiter in einen Aufenthalt im In- oder Ausland unterteilt. Von den 24 Patienten mit 3GCREB gaben 2 (8,3 %) einen vorherigen Krankenhausaufenthalt in Deutschland an. 13 Patienten (54,2 %) verneinten einen stationären Aufenthalt während der sechs Monaten vor der Probengewinnung und bei 9 Patienten (37,5 %) war die Krankheitsanamnese unbekannt. Von den 448 Probanden ohne 3GCREB-Kolonisation bejahten 20 (4,5 %) einen stationären Aufenthalt in den vergangenen sechs Monaten. Insgesamt 5 dieser Patienten wurden im europäischen Ausland stationär behandelt und 2 davon anschließend nach Deutschland verlegt. Die anderen 15 Patienten mit positiver Krankheitsanamnese wurden in den sechs Monaten vor der Probengewinnung in Deutschland stationär versorgt. 287 Probanden (63,9 %) verneinten einen vorherigen stationären Aufenthalt und 142 Patienten (31,6 %) wurden in die Kategorie ‚unbekannt‘ eingeteilt.

Für die deutschlandweite Studie (ATHOS), Lübeck ausgenommen, ergaben die Daten, dass Probanden mit 3GCREB-Kolonisation signifikant häufiger einen Nachweis von multiresistenten Erregern in der Vergangenheit hatten (9,7 % vs. 4,2 %, $p < 0,001$), öfter eine Antibiotikatherapie erhielten oder zuvor erhalten hatten (54,6 % vs. 35,1 %, $p < 0,001$), außerhalb Europas gereist waren (14,0 % vs. 7,5 %, $p < 0,001$) und regelmäßig Antazida in den sechs Monaten vor der Abstrichentnahme eingenommen hatten (44,9 % vs. 36,7 %, $p = 0,001$). Der Aufenthalt in einer Reha-Klinik ($p = 0,777$), die Unterbringung in einem Altenpflegeheim ($p = 0,103$) sowie der regelmäßige Tierkontakt im privaten

($p = 0,538$) als auch beruflichen Umfeld ($p = 0,488$) zeigten keine statistische Signifikanz.

Von insgesamt 473 gewonnenen Rektalabstrichen wurden in 2 Fällen Enterokokken mit einer Resistenz gegen Vancomycin gefunden. Mit einer Prävalenz von 0,4 % reichen die Daten nicht aus, um potenzielle Risikofaktoren zu ermitteln. In beiden Fällen handelt es sich um Damen der Altersgruppe 76 - 85 Jahre. Eine der Patientinnen war Bewohnerin eines Altenpflegeheimes. Die andere hatte kurz vor dem stationären Krankenhausaufenthalt eine Reha-Klinik besucht. Eine regelmäßig Antazida-Einnahme wurde bejaht. Die restlichen Fragen wurden mit ‚Nein‘ vermerkt.

5 Diskussion

Antibiotikaresistente Bakterien stellen weltweit ein Problem dar und Resistenzen unter *Enterobacterales*, insbesondere *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae*, sind eine Bedrohung für die menschliche Gesundheit (World Health Organization, 2017b). Während die Zahl an MRSA in den vergangenen Jahren eine rückläufige Tendenz zeigt, wurde unter den 3.-Generations-Cephalosporin-resistenten-*Enterobacterales* (3GCREB) über einen Zeitraum von 2001 bis 2008 auch in deutschen Krankenhäusern eine dramatische Zunahme beobachtet (Deutsches Ärzteblatt, 2015; Meyer et al., 2010). Dennoch bleibt die Datenlage für das Auftreten von 3GCREB unter nicht-intensivpflichtigen Patienten in deutschen Krankenhäusern sehr dünn und ein Vergleich zwischen einzelnen Kliniken ist aufgrund der fehlenden repräsentativen Daten schwierig. Auch Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) treten global auf und gehören zu den am häufigsten nosokomiale Infektionen verursachenden Erregern (Werner et al., 2008). Infektionen mit VRE werden mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt sowie erhöhter Mortalität in Zusammenhang gebracht (Chiang et al., 2017). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden für den Standort Lübeck im Jahr 2014 sämtliche Erregernachweise erfasst und bewertet. Dabei wurde der Schwerpunkt auf das Vorkommen von 3GCREB sowie VRE gelegt. In einer Zusatzauswertung wurden im Rahmen des Aufnahmescreenings 3GCREB und VRE Risikofaktoren für das Vorhandensein von Multiresistenten Erregern (MRE) erfasst. Somit wurde für das UKSH-Lübeck erstmals die Prävalenz von 3GCREB und VRE bei der Krankenhausaufnahme ermittelt, sodass im Rahmen der multizentrischen ATHOS-Erhebung ein fundierter Vergleich zu der Situation in 2014 an anderen Universitätskliniken in Deutschland möglich wurde.

An der vorliegenden Studie nahmen insgesamt 473 Probanden teil, darunter 255 männliche und 218 weibliche Probanden. Von allen Teilnehmern wurden Rektalabstriche gewonnen und diese auf die typischen Kommensalen des Darms untersucht, mit besonderem Augenmerk auf das Vorhandensein von 3GCREB sowie VRE.

Entgegen den Erwartungen stellte es keine Herausforderung dar, Patienten für die Teilnahme an der Studie zu gewinnen. Die Bereitschaft war sehr groß und nur wenige Patienten lehnten eine Teilnahme aus unbekanntem Gründen ab.

Hingegen konnte festgestellt werden, dass die Mehrzahl der Patienten für die kurze Ablenkung dankbar war; zusätzlich konnte aus den Rückmeldungen der Patienten geschlussfolgert werden, dass die Durchführung des Rektalabstriches nicht besonders unangenehm war. Von allen Probanden der Studie entschieden sich 8 (1,7 %) den Abstrich eigenständig durchzuführen. Alle anderen Abstriche wurden durch dieselbe Person gewonnen, was für die Genauigkeit der Proben-gewinnung eine gute Grundlage darstellte.

Im Vergleich zu ähnlichen Erhebungen ist die Gesamtzahl der Probanden bei der vorliegenden Untersuchung im monozentrischen Rahmen eher gering. Als Teil der nationalen ATHOS Studie, die insgesamt 4376 Studienteilnehmer berücksichtigt, trägt die Fallzahl aus der vorliegenden Studie jedoch zu einem größeren Kollektiv bei. Die Verteilung auf männliche und weibliche Probanden ist sowohl bei Betrachtung der einzelnen Studienzentren als auch des Gesamtkollektivs in etwa gleich.

Nach derzeitigem Kenntnisstand ist die ATHOS Studie europaweit die größte Untersuchung, welche die 3GCREB-Prävalenz bei der Krankenhausaufnahme ermittelt hat. Durch Teilnahme von sechs Kliniken deutschlandweit repräsentiert sie verschiedene Regionen und ermöglicht national direkte Vergleiche der erhobenen Daten.

In der vorliegenden Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die vor weniger als 72 h im Krankenhaus aufgenommen wurden, damit eine nosokomiale Kolonisation ausgeschlossen werden konnte. Im Rahmen dieser Arbeit wurden kontinuierlich über einen Zeitraum von etwa drei Monaten Patienten von fast allen Abteilungen des UKSH berücksichtigt. Keine Betrachtung fanden spezielle Abteilungen mit einem besonderen Patientengut bzw. besonderen Antibiotika-verbräuchen, da diese den Vergleich eingeschränkt hätten. Dazu zählten die Pädiatrie, Psychiatrie, Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Dermatologie und Augenheilkunde.

In der Literatur sind viele Studien zu finden, die lediglich die Prävalenz der MRE-Nachweise angeben, jedoch ohne dabei eine Unterscheidung zwischen einer nosokomialen und ambulanten Kolonisation zu treffen. Beispiele dafür sind eine Studie der Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) und die nationale Antibiotika Resistenz Surveillance (Kresken et al., 2013; Noll und

Eckmanns, 2013). Auf Basis dieser Daten werden Trends in der Resistenzentwicklung bestimmbar, was bei Empfehlungen für die empirische Antibiotikatherapie relevant sein könnte (Cornaglia et al., 2004). Jedoch gibt es mit der bloßen Angabe der MRE-Prävalenzrate keine Unterscheidung zwischen einer ambulanten oder nosokomialen Kolonisation und der Eintrag aus dem ambulanten Bereich in die Klinik bleibt weiterhin unbekannt.

Entsprechend den Erwartungen gehörten alle identifizierten Bakterienspezies der Probanden der Studie zu den natürlichen Kommensalen des menschlichen Darms.

Da *E. coli* regelmäßig als erstes Bakterium Neugeborene kolonisiert und ein lebenslanger Kommensale des menschlichen Darmtraktes bleibt (Conway und Cohen, 2015), wurden alle Proben über die Vorgaben der ATHOS-Studie hinaus gezielt auf das Vorhandensein von *E. coli* untersucht. Damit sollte bestätigt werden, dass faktisch jeder Mensch Träger ist. Von den 420 Proben, aus denen Wachstum auf McConkey (McC) -Nährböden hervorging, konnten *E. coli* jedoch in ‚nur‘ 94,5 % nachgewiesen werden. Aus 53 Proben (11,2 %) ging überhaupt kein Wachstum auf den McC-Nährböden hervor und es wurden weder *E. coli* noch andere *Enterobacterales* nachgewiesen. Diese Zahl mag zunächst hoch erscheinen, relativiert sich jedoch, wenn parallel das Wachstum auf den Enterokokken (EK)-Nährböden berücksichtigt wird.

Enterokokken wurden bei insgesamt 81,0 % der Proben mit Wachstum auf EK-Agar identifiziert und bei 62 Proben (13,1 %) zeigte sich kein Wachstum. Zusammen betrachtet wurde somit bei nur 10 Proben (2,8 %) weder Wachstum auf McC- noch auf EK-Nährböden festgestellt. Es gibt verschiedene Gründe, die ein Fehlen von *Enterobacterales* in den Stuhlproben erklären können.

Unter Einbeziehung der Risikoanamnese konnte festgestellt werden, dass acht von zehn Teilnehmern zum Zeitpunkt der Probengewinnung oder in den sechs Monaten zuvor eine Antibiotikatherapie erhalten hatten. Die Therapie könnte die natürliche Darmflora gestört haben, wodurch es möglicherweise nicht zum Wachstum erwarteter Bakterienspezies gekommen ist.

Um einen möglichen Zusammenhang zu erkennen, wurde jede einzelne Probe auf die Anzahl morphologisch verschiedener Spezies untersucht und geprüft, ob dies mit einer Antibiotikatherapie korrelierte. Der Studienlage entsprechend war

eine Abnahme der Diversität unter einer Antibiotikatherapie bzw. vergangener Therapie innerhalb der sechs Monate vor der Probengewinnung zu erwarten.

Seit vielen Jahren ist bekannt, dass die Einnahme von Antibiotika (AB) mit einem Kollateralschaden für das menschliche Mikrobiom des Darms einhergeht. So hat eine AB-Therapie neben einem Selektionsvorteil für resistente Bakterien auch einen Einfluss auf die Taxonomie, das Genom und die Kapazität des Mikrobioms. Die bakterielle Vielfalt wird reduziert und die Ausbreitung von pathogenen Erregern vereinfacht (Modi et al., 2014).

In der vorliegenden Studie konnte jedoch kein Einfluss einer AB-Therapie auf die Anzahl morphologisch unterschiedlicher Spezies festgestellt werden. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass aufgrund von Selektivnährböden längst nicht die gesamte Vielfalt der Bakterien des menschlichen Darms erfasst wurde und in dem Setting nur aerobes Wachstum möglich war. Die Arbeit kann lediglich eine Aussage zu einem kleinen Teil der Darmbakterien machen und es muss beachtet werden, dass dem Studienprotokoll entsprechend weder die Klasse der verwendeten Antibiotika noch die Dauer der Therapie mit diesen erfragt wurde. Im Hinblick auf die Wachstumsstärke der einzelnen Bakterienspezies wurde ein vermindertes Wachstum auf den McC-Nährböden unter AB-Einfluss festgestellt (Abbildung 4.5). Das Diagramm zeigt, dass die Zahl der Probanden mit stattgehabter AB-Therapie bei zunehmender Wachstumsstärke deutlich sank. Dies entsprach den Erwartungen, die sich mit den Ergebnissen von Zwieler *et al.* sowie einer Kieler Studie decken (s.u.).

Für die EK-Nährböden konnte dies nicht beobachtet werden. Aus den Proben von etwa 50 % der Probanden mit durchgeführter oder laufender AB-Therapie zeigte sich ein starkes Bakterienwachstum auf EK-Agar. Dies ist nicht weiter verwunderlich, da der Großteil der im ambulanten Bereich verschriebenen Antibiotika (z.B. Cefuroxim) stärker in Richtung Gram-negativer Bakterien wirkt (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, 2011).

Eine Studie aus Kiel konnte zeigen, dass unter einer Antibiotikatherapie die Diversität des menschlichen Mikrobioms im Darm deutlich abnahm. Zusätzlich sank die Anzahl der Bakterien und es kam zu einer Gleichgewichtsverschiebung unter den verschiedenen Spezies mit einem Selektionsvorteil für resistente Bakterienstämme (Pérez-Cobas et al., 2013). Auch Dethlefsen *et al.* zeigten, dass schon eine Therapiedauer von nur fünf Tagen mit Ciprofloxacin einen

Einfluss auf ein Drittel der Bakterien-Taxonomie im menschlichen Darm hat. Darüber hinaus konnten sie eine Abnahme der Diversität innerhalb weniger Tage nach Beginn der AB-Einnahme nachweisen (Dethlefsen et al., 2008).

In einer schwedischen Studie wurde 2010 gezeigt, dass eine Antibiotikatherapie nicht nur, wie zunächst angenommen, kurzfristige Effekte auf das menschliche Mikrobiom hat, sondern über viele Monate bis hin zu Jahren (Jernberg et al., 2010). Jakobsson *et al.* zeigten, dass AB mit einem breiten Spektrum und starker Aktivität gegen Anaerobier den längsten Effekt auf die Zusammensetzung der Darmflora haben. Clarithromycin, Metronidazol und Omeprazol zeigten am schnellsten Auswirkungen auf die taxonomische Komposition des Darms mit schneller, aber auch nur teilweiser Regeneration. In einigen Fällen konnte noch vier Jahre nach durchgeführter AB-Therapie eine Veränderung der Darmflora nachgewiesen werden (Jakobsson et al., 2010).

In der vorliegenden Studie konnten 2 der Proben, aus denen kein Wachstum hervorging, nicht mit einer durchgeführten AB-Therapie in Zusammenhang gebracht werden. Entsprechend o.g. Studien kann hier jedoch vermutet werden, dass eine Therapie vor dem abgefragten Zeitraum stattgefunden haben könnte oder die Teilnehmer falsche Angaben bezüglich einer vorherigen AB-Therapie gemacht haben. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, dass die Patienten eine Chemotherapie erhalten hatten, die als Grund für eine gestörte Darmflora in Frage käme. Zwieler *et al.* untersuchten den Einfluss von Chemotherapeutika auf die absolute Bakterienzahl im Darm. Sie zeigten, dass im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe Patienten, die sich einer Chemotherapie unterzogen haben, signifikant weniger Bakterien in ihrem Darmtrakt beherbergten. Patienten, die zusätzlich noch eine AB-Therapie erhielten, wiesen mit Abstand die geringsten Zahlen an Darmbakterien auf (Zwieler et al., 2011). Die Studienteilnehmern der vorliegenden Arbeit wurden nicht gefragt, ob sie schon einmal eine Chemotherapie erfahren hatten, weshalb dies als Grund für die negativen Proben weder bestätigt noch verneint werden kann.

Über diese verschiedenen Ursachen hinaus muss an eine falsche Abnahmetechnik gedacht werden. Die Gewinnung der Proben wurde zwar fast ausschließlich durch dieselbe Person sowie nach gleichem Schema durchgeführt, dennoch entschieden sich 8 Teilnehmer, die Probe eigenständig zu gewinnen und so könnten auch bei der Durchführung einzelner Rektalabstriche

Fehler unterlaufen sein. Da aus weit unter einem Prozent der Proben ohne plausible Erklärung kein Wachstum hervorging, sprechen die Daten insgesamt jedoch für die verwendete Abnahmetechnik.

Inzwischen ist auch bekannt, dass nach Gewinnung des Rektalabstrichs durch das Anreichern der Bakterien in McConkey-Brühe, vor Untersuchung auf 3GCREB, eine Zunahme der 3GCREB-Rate von bis zu 22,8 % resultiert (Jazmati et al., 2017). Vielleicht wäre durch vorheriges Anreichern der Bakterien auch aus den Proben ohne sofortiges Wachstum Bakterien kultiviert worden.

Aufgrund der Teilnahme an der multizentrischen Studie ATHOS lag der Schwerpunkt darin, die Aufnahmeprävalenz von 3GCREB zu ermitteln. Darüber hinaus war im Rahmen dieser Arbeit ebenso das Vorkommen von VRE von Interesse.

Um potenzielle MRE zu identifizieren, wurden alle Proben äquivalent zu dem McC- und EK-Agar, auf ChromID® ESBL- und ChromID® VRE-Nährböden ausgestrichen.

Es wurde auf insgesamt 50 ESBL-Nährböden Wachstum beobachtet. Von insgesamt 26 mit *Enterobacterales* bewachsenen ESBL-Nährböden wurden 24 positiv auf das Vorhandensein von 3GCREB getestet. Unter den positiv getesteten Isolaten zeigte *E. coli* mit 79,2 % (19 / 24) den vorherrschenden Anteil der Bakterienspezies.

Mittels biochemischer Testung im Vitek® 2 wurden die 3GCREB genauer untersucht und nicht nur die Resistenz bestätigt, sondern zusätzlich der Resistenzmechanismus definiert. Von insgesamt 24 getesteten Proben wiesen 20 (83,3 %) Extended-Spektrum- β -Laktamasen (ESBL) als Resistenzmechanismus vor und 4 (16,7 %) bildeten AmpC. Weiterhin wurden die Bakterienkolonien von 13 Proben (54,2 %) als 2MRGN mit einer Resistenz gegen Acylureidopenicilline und mindestens ein Cephalosporin der 3. Generation klassifiziert. Von den Proben zeigten 11 (45,8 %) zusätzlich eine Resistenz gegen Fluorchinolone, was sie als 3MRGN definiert. In der vorliegenden Studie konnten glücklicherweise keine *Enterobacterales* der Klasse 4MRGN identifiziert werden, die zusätzlich gegen Carbapeneme resistent sind.

Unter den insgesamt 473 Patienten des UKSH Lübeck, die an der Erhebung teilnahmen, lag die Aufnahmeprävalenz für eine 3GCREB-Kolonisation bei 5,1 %

(n = 24). Insbesondere für ESBL-produzierende *E. coli* lag die Prävalenz lediglich bei 4,0 %, was aufgrund Daten älterer Untersuchungen deutlich unter den Erwartungen lag.

Dieses Ergebnis lässt sich mit den anderen Zentren der multizentrischen Studie ATHOS vergleichen, da die Daten unter denselben Voraussetzungen erhoben wurden. Im Rahmen der ATHOS-Studie wurde für sechs Standorte in Deutschland (Berlin, Köln, München, Tübingen, Freiburg, **Lübeck**) die durchschnittliche Prävalenz einer 3GCREB-Kolonisation von 9,5 % (417 / 4376) ermittelt (Hamprecht et al., 2016). Bei einer Gegenüberstellung vom Standort Lübeck zu den anderen fünf Zentren der ATHOS-Erhebung läge die Prävalenz für eine 3GCREB-Kolonisation außerhalb Lübecks bei 11,2 %. Lübeck zeigt mit 5,1 % eine deutlich unterdurchschnittliche 3GCREB-Aufnahmeprävalenz. Insbesondere sind die großen regionalen Unterschiede auffällig. Sowohl in Berlin (11,3 %) als auch in Köln (11,8 %) wurden deutlich höhere Raten an 3GCREB festgestellt als an den teilnehmenden Zentren im Norden (5,1 %), Süd-Osten (6,2 %) und Süd-Westen (8,2 %, 9,1 %) Deutschlands.

Eine mögliche Ursache dafür könnte die unterschiedliche Populationsstruktur im Osten und Westen Deutschlands sein. Sowohl Berlin als auch Köln sind Regionen, in denen vermehrt Menschen mit einem Migrationshintergrund aus ost- und südeuropäischen sowie asiatischen Ländern leben, in welchen die ESBL-Prävalenz generell höher ist (Hamprecht et al., 2016). Leistner *et al.* konnten in ihrer Studie zeigen, dass ESBL-produzierende *E. coli* signifikant häufiger bei Patienten mit einer asiatischen Muttersprache gefunden wurden (Leistner et al., 2013). Darüber hinaus wiesen sie in derselben Studie nach, dass der regelmäßige Konsum von Schweinefleisch einen weiteren unabhängigen Risikofaktor für eine Kolonisation mit ESBL-*E. coli* darstellt. Schon 2011 konnte eine niederländische Studie die Verbreitung von ESBL-produzierenden Bakterien über die Nahrungskette nachweisen und zwei Jahre später zeigten Seiffert *et al.*, dass die Verbreitung von resistenten Bakterien in der Nutztierwelt aufgrund von übermäßigem Antibiotikaeinsatz ein zunehmendes Problem für den Menschen darstellt (Leverstein-van Hall et al., 2011; Seiffert et al., 2013).

Auch wenn in dieser Studie weder nach Essgewohnheiten noch nach der Nationalität der einzelnen Probanden gefragt wurde, könnten diese, entsprechend der Literatur, Gründe für die große Differenz der 3GCREB-

Prävalenz unter den einzelnen Studienzentren sein. Es wäre interessant durch weitere Untersuchungen die genauen Gründe für die regional unterschiedliche Prävalenz zu evaluieren. Ebenso interessant wäre es, die Prävalenz in Zusammenhang mit der Krankenhausstruktur bzw. dem Versorgungsgebiet der einzelnen Kliniken zu untersuchen. Auffällig ist, dass der Standort Lübeck im Vergleich zu den anderen Studienzentren eine deutlich unterdurchschnittliche Prävalenz an 3GCREB aufweist. Diesbezüglich lässt sich vermuten, dass dies unter anderem mit der Größe des Versorgungsgebietes zusammenhängen könnte. Das UKSH-Lübeck ist das einzige Krankenhaus der Maximalversorgung im Südosten Schleswig-Holsteins und das Einzugsgebiet der Klinik umfasst etwa eine Million Einwohner (UKSH, 2020). Vor allem die teilnehmenden Studienzentren der Großstädte haben in unmittelbarer Umgebung alternative Krankenhäuser, was sich auf das Patientenkollektiv der Großstadt-Universitätsklinik auswirken könnte. Wird der Case-Mix-Index der Studienzentren aus dem Jahr 2014 verglichen, der als Indikator zur Ermittlung der durchschnittlichen Fallschwere dient, wird deutlich, dass vor allem in den Großstädten eine höhere Fallschwere vorlag (Köln: 1,749; Berlin: 1,551; München: 1,510; Lübeck: 1,463; Tübingen 1,461; Freiburg: 1,440) (Klauber et al., 2016). Um einen direkten Zusammenhang zwischen den Fallschweren und einer Besiedlung mit MRE zu sehen, sind jedoch weitere Untersuchungen nötig, weshalb mit den Daten dieser Arbeit diese Vermutung nicht belegt werden kann.

In weiteren Studien zur Prävalenz von 3GCREB- bzw. ESBL-bildenden *Enterobacterales* wird unter der Normalbevölkerung in Deutschland ein Wert von 7 % für ESBL-Träger angegeben (Pfeifer und Eller, 2012). Dieser Wert scheint bei Betrachtung der Ergebnisse dieser Studie realistisch.

Hingegen werfen die Zahlen des Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für Surveillance von nosokomialen Infektionen einige Fragen auf. Für den Berechnungszeitraum Januar 2014 bis Dezember 2018 wurde bei 7.704 Patienten mittels Rektalabstrich ein Aufnahmescreening in deutschen Krankenhäusern durchgeführt. In 170 Fällen (2,2 %) konnten 3GCREB und 4GCREB nachgewiesen werden, die bereits mit in die Kliniken eingebracht, also ambulant erworben wurden (NRZ für Surveillance von nosokomialen Infektionen, 2019). Es liegt eine Gesamtprävalenz von 2,2 % vor; werden die 4GCREB nicht berücksichtigt, sind es sogar nur 2,1 %. Dies ist ein deutlich geringerer Wert als

bei anderen nationalen Studien sowie im Vergleich zu den Daten dieser Arbeit. Es ist nicht davon auszugehen, dass es sich dabei um eine repräsentative Stichprobe handelt. Ein Vergleich der Daten wird vor allem erschwert, da keine standardisierte Datenerhebung vorliegt. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie wird durch das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) des NRZ nicht immer das gesamte Krankenhaus abgedeckt, da es aus verschiedenen Modulen besteht und verschiedene Bereiche desselben Krankenhauses an unterschiedlichen Modulen teilnehmen. Außerdem ist im KISS-Protokoll nicht definiert, auf welcher Basis die Erhebung erfolgt. Während bei der Untersuchung im Rahmen dieser Arbeit die Proben von einer unabhängigen Person gewonnen und ausgewertet wurden, ist bei der KISS-Erhebung unklar, ob das Stationspersonal zuständig ist oder ebenfalls ein unabhängiger Mitarbeiter. Sollten die Daten vom Stationspersonal erhoben werden, wäre es denkbar, dass Fälle subjektiv bewertet oder übersehen werden können. Dies könnte zu einer Verzerrung der Daten führen.

Ein weiterer Nachteil der Daten des NRZ für Surveillance von nosokomialen Infektionen besteht darin, dass die Daten lediglich als Gesamtbild abrufbar sind. Die Struktur der teilnehmenden Krankenhäuser wird außer Acht gelassen und es wird kein Vergleich unter Krankenhäusern der gleichen Größe bzw. ähnlicher Versorgungsstruktur vorgenommen. Dennoch dienen die ermittelten Daten unter anderem zur inneren Qualitätssicherung (NRZ für Surveillance von nosokomialen Infektionen, 2014).

In Bayern wurde eine Studie an 3344 gesunden Probanden durchgeführt, die in engem Kontakt zu Personen mit einer bakteriellen Gastroenteritis standen. Dabei wurden Stuhlproben aller Probanden auf das Vorliegen von ESBL bei *E. coli* untersucht. Es wurde in 6,3 % (n = 211) der Fälle ESBL-produzierende *E. coli* detektiert (Valenza et al., 2014). Verglichen mit der ATHOS-Studie (7,5 % ESBL-produzierende *E. coli*) ähneln sich diese Ergebnisse (Hamprecht et al., 2016). Insgesamt war bei der bayrischen Studie eine vergleichsweise niedrige Prävalenz für 3GCREB zu verzeichnen, obwohl die getesteten Probanden in engem Kontakt zu Personen mit einer Gastroenteritis standen. Bei dieser Untersuchung wäre ein anderes Ergebnis denkbar gewesen, da aus weiteren Studien der Übertragungsweg über den Kontakt zu kontaminierten Personen bekannt ist (Askar et al., 2011; Tacconelli et al., 2014).

Beim internationalen Vergleich ist es erstaunlich, dass viele verschiedene Studien existieren, die trotz der erheblichen methodischen Unterschiede relativ konstante Ergebnisse liefern. Auffällig ist, dass die Raten im Süden Europas zunehmen. Dies wird vor allem bei den Resistenzraten invasiver Erreger deutlich. Im Jahr 2013 betrug die Resistenzrate gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation bei invasiven *E. coli* im Minimum 5 % in Island und erreichte 40 % in Bulgarien (European Center for Disease Prevention and Control., 2014).

Eine niederländische Studie untersuchte 1351 Patienten bei der Krankenhausaufnahme auf ESBL-produzierende Bakterien und stellte eine Prävalenz von 8,2 % fest (Platteel et al., 2015). Darüber hinaus konnten Platteel *et al.* zeigen, dass Patienten, die bereits in der Vergangenheit ESBL-Träger waren, bei der aktuellen Untersuchung signifikant häufiger positiv getestet wurden.

In einer Schweizer Studie wurden 235 Patienten auf Gram-negative, multi-resistente Organismen gescreent, die zuvor in einem Krankenhaus außerhalb der Schweiz oder in einem Gebiet mit hoher 3GCREB-Prävalenz innerhalb der Schweiz behandelt wurden. Dabei wurde eine 3GCREB-Prävalenz von 17,9 % festgestellt (Kaspar et al., 2015). Bei dieser Untersuchung ist vor allem der Zusammenhang zwischen einem Aufenthalt in einem Gebiet mit erhöhter 3GCREB-Prävalenz und einer anschließenden Kolonisation deutlich geworden. Woerther *et al.* haben in einer groß angelegten Literaturrecherche die Daten aus verschiedenen Teilen der Welt von gesunden Probanden, die positiv auf eine rektale ESBL-Kolonisation getestet wurden, zusammengetragen. Dabei konnten sie unter anderem zeigen, dass die Besiedlung mit ESBL-bildenden Organismen, die vor der Jahrtausendwende weitestgehend unbekannt war, in der Gesellschaft seitdem signifikant gestiegen ist, vor allem in den Entwicklungsländern (Woerther et al., 2013). Auch in Europäischen Ländern ist dieser Anstieg deutlich erkennbar. Während 2006 für Frankreich eine ESBL-Rate von 0,6 % angegeben wird, waren es 2011 bereits 6 %. In Spanien wurde für das Jahr 2007 eine Kolonisationsrate mit ESBL bildenden Organismen von 6,7 % angegeben. Vor allem die skandinavischen Länder stechen mit niedrigen Besiedlungen heraus: Schweden 2,1 %, Dänemark 3,6 % im Jahr 2008. Im östlichen Mittelmeerraum wurden ESBL-Prävalenzen von 7,3 % in Tunesien bis hin zu 63,3 % in Ägypten 2011 festgestellt. Mit 69,3 % im Jahr 2011 fanden Woerther *et al.* die höchste ESBL-Prävalenz in Thailand.

In Singapur wurde mit 12,4 % ebenfalls eine höhere ESBL-Prävalenz festgestellt als auf dem europäischen Festland (Young et al., 2014).

Im Rahmen einer aktuelleren Studie aus Guangzhou, China, wurden 200 Rektalabstriche von gesunden Patienten, die zu einem Routine-Gesundheitscheck kamen, auf ESBL produzierende *Enterobacterales* untersucht. Dabei zeigte sich eine 3GCREB-Prävalenz von 69,5 % (n = 139). Alle ESBL-produzierenden Organismen zeigten eine Resistenz gegen Acylureidopenicilline und mindestens ein Cephalosporin der 3. Generation, reagierten jedoch sensibel auf Carbapeneme. 27,3 % (n = 38) der Proben wiesen außerdem eine Resistenz gegen Fluorchinolone auf (Zhou et al., 2015).

Beim Vergleich sämtlicher Studien muss berücksichtigt werden, dass die einzelnen Untersuchungen nicht die gleichen Grundvoraussetzungen erfüllen. In vielen Untersuchungen wird gezielt nach ESBL-bildenden Erregern gesucht ohne die Gesamtheit der 3GCREB zu berücksichtigen. Teilweise wurden die Untersuchungen sogar auf ESBL-bildende *E. coli* beschränkt. Zusätzlich schließt die Bezeichnung 3GCREB außerhalb Deutschlands meist die Gram-negativen Bakterien mit Resistenzen gegen vier AB-Klassen (4MRGN) ein.

Für die hohe 3GCREB-Kolonisation in asiatischen Ländern und vielen Entwicklungsländern gibt es verschiedene Ursachen. Immer wieder wird der unsachgemäße Gebrauch von Antibiotika genannt. Diese sind in vielen Ländern nicht verschreibungspflichtig, was zu einer unkontrollierten Nutzung führt (Desta et al., 2016). Aus weiteren Studien ist bekannt, dass Nutztiere, Nahrungsmittel und die Umwelt geeignete Reservoirs für 3GCREB liefern (Seiffert et al., 2013). Zum einen fällt dies vor allem bei Ländern ins Gewicht, die eine schlechte medizinische Infrastruktur haben und nicht die hiesigen Hygienestandards erfüllen können, zum anderen spielt die Verbreitung über die Nahrungskette eine große Rolle (Leverstein-van Hall et al., 2011). Zudem ist verunreinigtes Trinkwasser bei der Verbreitung von ESBL-bildenden Organismen in vielen Fällen die Ursache (Adesoji und Ogunjobi, 2016; Talukdar et al., 2013).

Analog zur Schweizer Studie von Kaspar *et al.* konnte mit den Daten dieser Arbeit – in Verbindung mit den anderen Daten der ATHOS-Studie – gezeigt werden, dass die Reise außerhalb Europas bzw. in Gebiete mit einer hohen 3GCREB-Prävalenz signifikant häufiger zu einer Kolonisation mit 3GCREB führte und einen erheblichen Risikofaktor darstellt. Dazu passen ebenfalls die bereits

beschriebenen Ergebnisse von Lübbert *et al.*. Ebenso schätzen viele weitere Studien die Reise in hoch besiedelte Gebiete als Risikofaktor ein. In einer Literaturrecherche untersuchten Woerther *et al.* die Kolonisation mit ESBL-produzierenden *Enterobacterales* unter Reisenden in einem Zeitraum von 2010 bis 2016. Dabei wurden die Daten von 16 Studien zusammengetragen und es zeigte sich, dass von den Besuchern subtropischer Regionen 20 - 70 % im Anschluss an ihre Reise positiv auf ESBL-produzierende Bakterien getestet wurden (Paul-Louis Woerther *et al.*, 2017). Darüber hinaus wurden als Hauptrisikofaktoren für eine Kolonisation während der Auslandsreise das Reiseland, eine Durchfallerkrankung sowie die Verwendung von Antibiotika während des Aufenthaltes eruiert. Kuenzli *et al.* zeigten, dass die 3GCREB-Kolonisierungsraten vor allem bei Rückkehrern aus Südasien hoch waren. Unter den Probanden zeigte sich eine Spanne von 34,7 % positiv getesteten Probanden mit einem Besuch in Sri Lanka bis hin zu 86,8 % 3GCREB-kolonisierten Probanden, die einen Aufenthalt in Indien hinter sich hatten (Kuenzli *et al.*, 2014).

Aus diesem Wissen sollte die klinische Konsequenz folgen, dass bei Patienten mit einer Infektion eine vorherige Reise in bestimmte Gebiete Einfluss auf die empirische Antibiotikatherapie haben sollte.

Wie bereits in anderen Studien gezeigt werden konnte, stellte sich auch bei der vorliegenden Studie eine vergangene Antibiotikatherapie für die Kolonisation mit 3GCREB als weiterer unabhängiger Risikofaktor heraus. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Resultaten weiterer Studien. So zeigten Kaspar *et al.* in ihrer Untersuchung den direkten Zusammenhang zwischen einer Besiedlung mit MRE und einer Antibiotikatherapie (Kaspar *et al.*, 2015). Vor allem der Gebrauch von Cephalosporinen der 3. Generation stellt einen erhöhten Risikofaktor dar (Wendt *et al.*, 2005; Young *et al.*, 2014). In der ATHOS-Studie konnten kein Zusammenhang zwischen einer 3GCREB-Besiedlung und verschiedenen Antibiotikaklassen festgestellt werden, da mit Hilfe des Fragebogens keine Informationen über die spezifischen Antibiotikaklassen bei einer Therapie innerhalb der letzten sechs Monate vor der Untersuchung erfragt wurde.

Als weiterer unabhängiger Risikofaktor für eine 3GCREB-Kolonisation in der ATHOS-Studie kristallisierte sich in der multivariablen Analyse der Aufenthalt in einem Altenpflegeheim innerhalb der letzten sechs Monate vor Proben-

gewinnung heraus. Bisher lassen sich in der Literatur wenig Daten bezüglich einer rektalen Kolonisation mit ESBL-produzierenden Keimen in Altenpflegeheimen finden. Hogardt et al. untersuchten im Jahr 2013 in 26 Altenpflegeheimen in der Rhein-Main-Region insgesamt 455 Bewohner auf eine rektale Kolonisation mit ESBL-produzierenden Organismen und fanden bei 17,8 % der Bewohner positive Befunde (Hogardt et al., 2015). Im Vergleich zur Normalbevölkerung in Deutschland entspricht dies einer deutlich höheren Prävalenz an 3GCREB und korreliert mit der Feststellung der vorliegenden Arbeit, dass Altenpflegeheime einen Risikofaktor für die Besiedlung mit 3GCREB darstellen.

Auch die Therapie mit Antazida oder Protonenpumpeninhibitoren (PPI) bei einer Gastroösophagelalen Refluxerkrankung (GERD) zeigte sich in der ATHOS-Studie als weiterer unabhängiger Risikofaktor. Grund dafür ist, dass durch Einnahme dieser Medikamente der pH-Wert des Magensaftes angehoben und eine enterobakterielle Überbesiedlung somit unterstützt wird (Driks et al., 1987). Bereits 2006 wurde bei frühgeborenen Kindern festgestellt, dass die Verwendung von PPI einen signifikanten Einfluss auf eine Besiedlung mit ESBL-produzierenden Enterobacterales hat (Graham et al., 2006).

Weiterhin wurde mittels univariater Analyse in der ATHOS-Studie eine frühere Kolonisation mit MRE als signifikanter Risikofaktor für eine Neubesiedlung identifiziert, was sich mit den oben genannten Ergebnissen von Platteel et al. deckt. Patienten zwischen 46 und 55 Jahren, zeigten im Vergleich zu einem Alter von über 75 Jahren ein deutlich reduziertes Risiko für eine Kolonisation (Hamprrecht et al., 2016). Hamprrecht et al. fanden zudem heraus, dass in ihrer Studie 79,3 % aller 3GCREB-kolonisierten Patienten mindestens einen Risikofaktor bedienten, jedoch war dies auch bei 61,7 % der nicht kolonisierten Patienten der Fall.

Auch wenn in der ATHOS-Studie fünf Risikofaktoren identifiziert werden konnten, bräuchte es weitere Untersuchungen, um ein risikofaktor-basiertes Screening von Patienten auf multiresistente Gram-negative Organismen zu etablieren.

Die oben genannten statistisch signifikanten Risikofaktoren beziehen sich immer auf das Gesamtkollektiv der ATHOS-Studie – inklusive der Daten dieser Studie. Wie bereits beschrieben ist die Fallzahl bei monozentrischer Betrachtung des Standortes Lübeck zu klein, als dass die genannten Risikofaktoren statistisch signifikant hätten belegt werden können.

Gleiches gilt für die Betrachtung der VRE-positiven Studienteilnehmer. Von den VRE-Nährböden wiesen nur 8,9 % der 473 Proben Wachstum auf. Insgesamt zeigten 4,8 % der Screening-Nährböden Wachstum mit Enterokokken, für die anschließend die Resistenztestung mittels Vitek® 2 durchgeführt wurde. In 2 Fällen konnte durch den Vitek® 2 eine Resistenz der Enterokokken gegen Vancomycin nachgewiesen werden und diese mittels Etest® bestätigt werden. Die Aufnahmeprävalenz für VRE lag in dieser Arbeit bei 0,4 % (n = 2). Ein direkter Vergleich mit äquivalenten Daten ist schwierig, da keine Studie gefunden werden konnte, die unter den gleichen Voraussetzungen durchgeführt wurde.

In den Jahren 2006 bis 2010 wurden in Heidelberg alle Neuaufnahmen auf eine Kolonisation mit VRE gescreent. Dabei ergab sich eine Prävalenz von 8,1 % (Mutters und Frank, 2013). Im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung wurden in dieser Studie jedoch auch Patienten der Intensivstation, einschließlich Verlegungen aus anderen Krankenhäusern, aufgenommen.

Eine aktuelle Studie an der deutsch-niederländischen Grenze hat hospitalisierte Patienten auf eine Kolonisation mit ESBL-produzierenden Enterobacteriales sowie VRE untersucht. Dabei wurden Rektalabstriche von 445 Patienten einer niederländischen Klinik und 102 Patientenproben aus einem Deutschen Krankenhaus mit VRE-Prävalenzen von 1,3 % und 3,9 % gewonnen (Zhou et al., 2017). Diese Daten können ebenfalls nicht im direkten Vergleich zur vorliegenden Studie gesehen werden, da es keine Vorgaben bezüglich des Zeitfensters der Probengewinnung gab und eine nosokomiale Besiedlung nicht ausgeschlossen werden konnte.

Kampmeier et al. untersuchten von August bis Oktober 2017 am Universitätskrankenhaus Münster Patienten auf eine VRE-Besiedlung bei der Aufnahme auf die Intensivstation, führten ein erneutes Screening direkt vor der Entlassung durch und erhoben Risikofaktoren für eine Besiedlung. Es wurden 336 Patienten bei der Krankenhausaufnahme gescreent und es zeigte sich eine initiale Prävalenz von 3,6 %. Während des Aufenthalts auf der Intensivstation wurden 8 weitere Patienten (3,0 %) mit VRE kolonisiert. Als Risikofaktoren stellten sich die Dauer des Aufenthaltes, eine Langzeitdialyse und Antibiose mit Flucloxacillin oder Piperacillin/Tazobactam heraus (Kampmeier et al., 2018).

Während des 6. Treffens der Moderatoren der MRE-Netzwerke am Robert Koch-Institut im November 2018 standen VRE als Erreger nosokomialer Infektionen im

Fokus. Unter Berücksichtigung der Daten des NRZ konnte in Deutschland ein kontinuierlicher Anstieg von VRE bei Infektionen durch Enterokokken beobachtet werden (Robert Koch-Institut, 2019). Durch Analyse der Daten von 2007 bis 2016 konnte die deutschlandweite Ausbreitung von VRE in Bezug auf Enterokokken-Infektionen abgeschätzt werden. Während im Zeitraum von 2007 bis 2014 aufgrund der verstärkten Meldungen aus Mitteldeutschland und Nordrhein-Westfalen noch von einem „VRE-Gürtel“ gesprochen wurde, sind VRE in Deutschland mittlerweile als endemisch anzusehen (Gastmeier et al., 2014; Remschmidt et al., 2018). Die Daten von KISS zeigten insgesamt einen Anstieg der VRE-Resistenz von vereinzelt Fällen im Jahr 2001 auf 13,3 % positive Befunde in 2015, wobei es sich hauptsächlich um Blutstrominfektionen handelte (Remschmidt et al., 2017).

Auch diese Daten des NRZ lassen wegen der zuvor genannten Gründe keinen direkten Vergleich mit den Daten der vorliegenden Studie zu. Es bleibt weiterhin schwierig die Prävalenz der Kolonisation mit VRE im ambulanten Bereich zu bestimmen.

International sind zahlreiche Studien zu finden, die auf eine Vancomycin-Resistenz bei nosokomialen Infektionen, verursacht durch Enterokokken, untersuchen. Auch hier bleibt die Datenlage zur Aufnahmeprävalenz bzw. Kolonisation in verschiedenen Populationen sehr dünn und die Kriterien der einzelnen Studien unterscheiden sich erheblich zu den Daten der vorliegenden Studie. Lediglich eine australische Studie aus dem Jahr 2003 untersuchte 4.215 Patienten mit Hilfe eines Rektalabstrichs auf eine VRE-Kolonisation bei Krankenhausaufnahme und zu einem späteren Zeitpunkt während des Aufenthaltes. Dabei wurden insgesamt 66 Patienten positiv getestet (0,45 % unmittelbar bei Aufnahme, 0,83 % nach Aufnahme und 0,28 % mit unbekanntem Testzeitpunkt), woraus sich eine Gesamtprävalenz von 1,56 % ergab (Padiglione et al., 2003). Als Risikofaktoren für eine Kolonisation mit VRE zeigten sich in dieser Untersuchung vor allem ein vorheriger Krankenhausaufenthalt, die Dauer des aktuellen Aufenthaltes vor Teilnahme an der Studie und eine Therapie mit Breitspektrumantibiotika. Im Vergleich zu anderen internationalen Daten sind die extrem niedrigen Werte für eine VRE-Kolonisation in Australien auffällig. Padiglione *et al.* vermuten, dass eine Kolonisation mit VRE in der Normalbevölkerung in Australien im Vergleich zu Europa noch ungewöhnlich ist und eine

Verbreitung in australischen Krankenhäusern aufgrund der strikten Infektionsprävention eher die Ausnahme bleibt.

Eine Studie aus Griechenland wies eine VRE-Prävalenz von 5,9 % nach. Dabei wurden über 24 Monate von insgesamt 203 Patienten ohne vorherigen Krankenhausaufenthalt bei der Aufnahme auf der Intensivstation Rektalabstriche gewonnen und es zeigten sich 12 positive Fälle (Papadimitriou-Olivgeris et al., 2014).

Im Surveillance Bericht des European Antimicrobial Resistance Network (EARS-Net) 2016 wurde für 7 von 30 teilnehmenden Ländern eine signifikante Zunahme der invasiven Vancomycin-resistenten Enterokokken festgestellt. Unter Berücksichtigung der Länder, die mindestens 100 Fälle gemeldet hatten, fanden sich folgende VRE-Raten: Irland 44,1 %, Griechenland 27,9 %, Slowakei 26,4 %, Polen 25,2 % und Ungarn 22,5 %. Vergleichbare Daten aus Deutschland ergaben eine Rate von 12,1 % (Renschmidt et al., 2018). Die Daten aus Griechenland können nicht im direkten Vergleich mit der zuvor genannten Studie gesehen werden, da die Erhebung der Daten mit anderen Parametern erfolgt ist. Aufgrund der niedrigen Fallzahl reichen die Daten der vorliegenden Studie nicht aus, um allgemeingültige Aussagen für Deutschland zu treffen oder einen fundierten nationalen bzw. internationalen Vergleich durchzuführen. Ebenso wenig können Aussagen zu möglichen Risikofaktoren für eine Kolonisation mit VRE gemacht werden.

Wie zuvor beschrieben werden in vielen Kliniken drastische Hygienemaßnahmen durchgeführt, sobald eine Kolonisation mit MRE bekannt wird. Da die Kolonisierungsraten mit MRE vor allem in den Risikopopulationen erhöht sind, haben diese Maßnahmen enorme Auswirkungen. Vor allem für den Benefit einer Isolierung von VRE-kolonisierten Patienten wird in der Literatur jedoch kein überzeugender Nachweis gefunden. In der Vergangenheit wurde dieses Verfahren vornehmlich aus theoretischen Überlegungen heraus auf VRE angewendet, ohne dass es klare Wirksamkeitsbelege gab. Es konnte kein Anstieg von VRE-Infektionen beobachtet werden, wenn Screening und Isolierung aufgegeben wurden (Vehreschild et al., 2018). In einer Metaanalyse von Marra *et al.* konnte darüber hinaus sogar gezeigt werden, dass nach Aufgabe des Screenings und der Isolierung weniger VRE-Infektionen und -Übertragungen im

Krankenhaus auftraten. Dies sei durch die intensiven Bemühungen einer strikten Handhygiene zu begründen (Marra et al., 2018). Daraus wird deutlich, dass man auf spezielle und teure Maßnahmen wie Screening und Isolierung verzichten kann - vorausgesetzt, dass das allgemeine Hygieneverhalten verbessert wird. Nicht zu vernachlässigen ist dabei das Wohl der Patienten. Es gibt zahlreiche Untersuchungen, die zeigen, dass eine Isolierung für Patienten negative Auswirkungen hat. Die medizinische Versorgung verschlechtert sich und therapeutische Maßnahmen werden häufig verschoben. Negative Folgen können psychologische Auswirkungen und Stigmatisierung der Patienten sein (Vehreschild et al., 2018).

Beim Vergleich aller o.g. Studien fallen einige Punkte auf, die auch bei der Untersuchung der vorliegenden Arbeit hätten optimiert werden können. Als ein limitierender Faktor kann, aufgrund geringerer Sensitivität, bereits die Probengewinnung mittels Rektalabstrichen anstelle von Stuhlproben gesehen werden. Dennoch werden aus Praktikabilität in den meisten epidemiologischen Studien Rektalabstriche als Screeningmittel verwendet (Hamprecht et al., 2016). Bereits erwähnt wurde, dass das fehlende Anreichern der Proben dazu geführt haben könnte, weitere 3GCREB zu übersehen (Jazmati et al., 2017). Es muss auch bedacht werden, dass das benutzte Screening-Nährmedium (ChromID® ESBL) einige Lücken aufweist wie Huang *et al.* 2010 zeigten. Sie stellten fest, dass einige AmpC-positive Isolate auf diesem ESBL-Agar unterdrückt werden (Huang et al., 2010). Darüber hinaus fanden Wilkinson *et al.* heraus, dass das ChromID® ESBL-Agar zwar eine gute Sensitivität für ESBL und eine höhere Sensitivität für Carbapenem-produzierende Organismen hat als die meisten Carbapenem-enthaltenden Nährböden, aber dennoch werden keine OXA-48-Stämme ohne ESBL-Expression detektiert (Wilkinson et al., 2012). Wir können also nicht ausschließen, dass bei unserer Probenanalyse vereinzelt OXA-48 Isolate übersehen wurden.

Beim direkten Vergleich zu anderen Studien ist uns aufgefallen, dass die Erhebung der Risikofaktoren in der vorliegenden Untersuchung einige Fragen offenlässt. So haben wir z.B. bei einer vorangegangenen Antibiotikatherapie innerhalb der letzten sechs Monate vor Studienteilnahme nicht nach der verwendeten Antibiotikaklasse gefragt. Daraus hätten weitere Schlüsse in

Hinblick auf das Risiko für eine Kolonisation mit 3GCREB nach einer spezifischen AB-Therapie gezogen werden können, wie Wendt *et al.* zeigten. Da oben genannte Studien einen direkten Zusammenhang mit der Ernährung und einer Kolonisation mit 3GCREB herausfanden, wäre es interessant gewesen, nach der Diät der Teilnehmer zu fragen. Vor allem in Hinblick auf die unterschiedliche Prävalenz in Deutschland hätte dies aufschlussreich sein können.

Mit einer 3GCREB-Prävalenz von 5,1 % in der vorliegenden Studie lag das Ergebnis unter dem deutschlandweiten Durchschnitt. Wird dieses Ergebnis jedoch als Teil der multizentrischen Studie ATHOS betrachtet, war die 3GCREB-Prävalenz mit insgesamt 9,5 % höher als bisher angenommen. Somit konnten die bereits getätigten Aussagen gestützt werden, nach denen die Kolonisation mit multiresistenten Gram-negativen *Enterobacterales* zunimmt und weltweit immer mehr zum Problem wird. Es bleibt unklar, nach welchem Schema Patienten bei der Krankenhausaufnahme ein Screening auf MDRO erhalten sollten, da es schwierig ist Hochrisikopatienten für eine Kolonisation mit 3GCREB oder VRE zu identifizieren. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine universale Empfehlung für ein Aufnahmescreening von Patienten auf eine Kolonisation mit multiresistenten Gram-negativen *Enterobacterales* und die allermeisten Krankenhäuser screenen lediglich die Patienten, die von einem Krankenhausaufenthalt im Ausland berichten (Hamprecht *et al.*, 2016). Wie die ATHOS-Studie mit Hilfe der multivariablen Analyse jedoch zeigen konnte, ging ein Krankenhausaufenthalt außerhalb Europas nicht signifikant häufiger mit einer 3GCREB-Kolonisation einher. Daher scheint dies kein aufschlussreiches Kriterium für die Durchführung eines Screenings zu sein. Aufgrund der Vielfalt an Risikofaktoren und der hohen Prävalenz an 3GCREB-Kolonisationen sind aktuell Präventionsmaßnahmen zur Transmission von 3GCREB, im Sinne von Handhygiene und Antibiotika Stewardship Programmen, am sinnvollsten. Kardaś-Słoma *et al.* zeigten in einer Studie, dass eine verbesserte Handhygiene unter dem medizinischen Personal die Ausbreitung von ESBL-Organismen am effektivsten verhindert und zeitgleich am kostensparendsten ist (Kardaś-Słoma *et al.*, 2017).

Die Daten der vorliegenden Arbeit konnten dazu beitragen, die aktuelle Situation der 3GCREB- und VRE-Kolonisation im ambulanten Bereich im Raum Lübeck

darzustellen. Diese Daten sollten die Grundlage für weitere Untersuchungen bilden.

Es wäre interessant diese Untersuchung im zeitlichen Verlauf unter gleichen Bedingungen zu wiederholen, um die Dynamik bei der Kolonisation mit MRE beobachten zu können und etwaige Folgerungen abzuleiten. Damit durchgeführte Maßnahmen (z.B. Antibiotika Stewardship Programme) auf ihren Erfolg untersucht werden können, bleiben Folgeuntersuchungen unerlässlich. Nur so können zielführende Maßnahmen zur Reduktion der Kolonisation mit MRE eruiert werden.

6 Zusammenfassung

Infektionen mit multiresistenten Erregern (MRE) können nur eingeschränkt antibiotisch behandelt werden. Das Wissen über den Kolonisationsstatus in der Bevölkerung, Risikofaktoren und ein erfolgreiches Einbremsen der Ausbreitung von Multiresistenten Gram-negativen Erregern (MRGN) und Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) weist große Lücken auf.

In Lübeck wurde als Teil eines großen Projektes (ATHOS) die Prävalenz von 3.-Generations-Cephalosporin-resistenten-Enterobakterien (3GCREB) und VRE im ambulanten Bereich bestimmt und deren Resistenzmechanismen untersucht. Insgesamt 473 Patienten wurden bei Aufnahme am UKSH-Lübeck auf eine Kolonisation mit 3GCREB und VRE gescreent. Zusätzlich wurde mittels eines Fragebogens eine Risikoanamnese erhoben.

Die Untersuchung ergab eine Aufnahmeprävalenz von insgesamt 24 (5,1 %) 3GCREB-positiven Teilnehmern. Nach erfolgter Resistenztestung wurden die *Enterobacterales* aus 13 (54,2 %) Proben als 2MRGN und 11 (45,8 %) mal als 3MRGN klassifiziert. Bei 20 (83,3 %) Proben wurden Extended-Spectrum- β -Laktamasen (ESBL) als Resistenzmechanismus gezeigt und 4 (16,7 %) Proben bildeten eine AmpC- β -Laktamase. Unter den 3GCREB machte *Escherichia coli* mit 79,2 % den größten Anteil aus. Die Aufnahmeprävalenz für VRE-positive Teilnehmer lag bei 2 (0,4%). Beide VRE gehörten zur Spezies *Enterococcus faecium*. Die Auswertung der Fragebögen ergab für den Standort Lübeck keine Risikofaktoren für eine Kolonisation mit 3GCREB oder VRE mit statistischer Signifikanz. Durch das größere Kollektiv des ATHOS-Projektes mit insgesamt 4376 Probanden wurden fünf Risikofaktoren gefunden. Eine im Vorfeld durchgeführte Antibiotikatherapie, eine frühere Kolonisation mit MRE, die Reise in ein Hochendemiegebiet, eine Therapie mit PPI/Antazida und der Aufenthalt in einem Altenpflegeheim ließen sich als signifikante Risikofaktoren identifizieren. Die Literatur zeigt, dass vor allem allgemeine Hygienemaßnahmen die nosokomiale Verbreitung der MRE am effizientesten verhindert. Antibiotic Stewardship Programme tragen zeitgleich zu einem gezielteren Einsatz von Antibiotika bei. Mit dieser Arbeit wurde erstmals die Prävalenz von 3GCREB und VRE im ambulanten Bereich in Lübeck bestimmt und eine Basis für weitere Untersuchungen geschaffen.

7 Summary

Infections with multidrug-resistant organisms (MRDO) can only be treated antibioticly with restrictions. The knowledge about the state of colonization in the population, risk factors and a successful slowdown of the spread of multidrug-resistant gram-negative (MRGN) pathogens and Vancomycin-resistant *Enterococci* (VRE) shows big gaps.

In Lübeck, as part of a big project (ATHOS), the prevalence of 3rd-generation-cephalosporin-resistant *Enterobacteria* (3GCREB) and VRE in the ambulant environment was determined and resistance mechanisms were examined. Overall 473 patients were screened for colonization with 3GCREB and VRE after admission to the UKSH Lübeck. Additionally a case history was collected using a questionnaire.

The survey delivered an admittance prevalence of 24 (5.1 %) 3GCREB-positive participants. After conducting a resistance test, the *Enterobacterales* of 13 (54.2 %) samples were classified as 2MRGN and 11 (45.8 %) were classified as 3MRGN. 20 (83.3 %) samples presented extended-spectrum β -lactamases (ESBL) as a resistance mechanism and 4 (16.7 %) samples were forming a AmpC β -lactamase. Among the 3GCREB, *Escherichia coli* was the most dominant. The admittance prevalence for VRE-positive participants was 2 (0.4 %). Both VRE were identified as *Enterococcus faecium*. The evaluation of the questionnaires showed no risk factors for colonization with 3GREB or VRE with statistical significance for Lübeck. In the bigger collective of the ATHOS-project with 4376 participants overall, 5 risk factors were identified. A therapy with antibiotics prior to admittance to the hospital, an earlier colonization with MDRO, a journey to a high-endemic area, a therapy with PPI/antacids and living in a nursing home were identified as significant risk factors.

Literature shows that especially general hygiene measures prove to be the most efficient tool to prevent a nosocomial spread of MDRO. Antibiotic Stewardship programs contribute to a more efficient use of antibiotics.

Through this scientific research, the prevalence of 3GCREB and VRE in the ambulant environment in Lübeck was determined for the first time, which delivers a foundation for further studies.

8 Anhang

8.1 Information an die Klinikleitung

**UK
SH**

UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein
Campus Lübeck Ratzeburger Allee 160 23538 Lübeck

Herrn/Frau
Titel Vor- und Zuname (Leitung der
teilnehmenden Kliniken/Abteilungen
Abteilung/Klinik)

im Hause

DZIF
Deutsches Zentrum für Infektionsforschung

UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein



Campus Lübeck

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene

Ansprechpartner: Prof. Dr. med. Werner Solbach

Tel: 0451 500-2800

Fax: 0451 500-2808

E-Mail: Werner.Solbach@uksh.de

Internet: www.uksh.de/infektiologie-luebeck

Diagnostische Laboratorien

Auskunft: 0451 500-2824

akkreditiert nach DIN EN ISO 15189:2007 und

DIN EN ISO/IEC 17025:2005



Datum: 11.12.2013

Studie zur Qualitätssicherung der Inzidenz und Prävalenz von multiresistenten Keimen am UKSH, Campus Lübeck

Sehr geehrter,

das Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene nimmt an einer Inzidenzstudie zur Erfassung des Auftretens multiresistenter Erreger (MRE), Infektionen durch *Clostridium difficile* (CDI) und des stationsbezogenen Antibiotikaverbrauchs (ABA) im UKSH am Campus Lübeck teil.

Eingebettet ist die Studie in die nationalen Forschungsaktivitäten des vom BMBF geförderten Deutschen Zentrums für Infektionsforschung („Healthcare-Associated Antibiotic-Resistant Bacterial Infections“).

Um die strukturellen Voraussetzungen zu schaffen, in einem größeren Verbund resistenz-epidemiologische Studien durchzuführen zu können, soll in Deutschland ein Netzwerk von Universitätskliniken aufgebaut werden, die nach einheitlichen Kriterien relevante Daten sammeln.

Dazu sollen in einer ersten Phase, im Sinne einer Qualitätssicherung, in internistischen und chirurgischen Kliniken routinemäßig Daten zu den o.g. Sachverhalten erhoben werden.

Konkret werden retrospektiv ab Juli 2013 Inzidenzdaten der erwähnten Erreger in einer Datenbank am Nationalen Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) gesammelt. Hierfür wird ein spezielles Modul im Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) eingerichtet.

Es werden alle Fälle der ausgewählten Stationen, wie sie im Rahmen von Routineuntersuchungen erkannt werden, erfasst und dort pseudonymisiert eingepflegt.

Zudem ist eine Prävalenzstudie auf ausgewählten Stationen Ihrer Klinik geplant, für die wir um Ihre Zustimmung bitten möchten. Hierzu werden im Sinne eines stichprobenartigen Screenings für drei Monate (voraussichtlich vom 01. Februar - 30. April 2014) eine der Bettenzahl der Station entsprechende Anzahl an Patienten nach Aufklärung und Einwilligung

Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein
Anstalt des
öffentlichen Rechts

Vorstandsmitglieder:
Prof. Dr. Jens Scholz (Vorsitzender)
Peter Pansegrau
Christa Meyer

Bankverbindungen:
Förde Sparkasse
Kto.-Nr. 100 206, BLZ 210 501 70
Commerzbank AG (vormals Dresdner Bank)
Kto.-Nr. 300 041 200, BLZ 230 800 40



mittels Stuhlprobe oder Rektalabstrich innerhalb von 72 Stunden nach Aufnahme auf MRE-Besiedelung getestet.

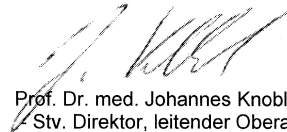
Zusätzlich wird eine Kurzanamnese zu Risikofaktoren (Antibiotika-Einnahme, Auslandsaufenthalt, Tierkontakt) erhoben. Die Organisation und Durchführung wird von Ärzten unseres Institutes gewährleistet. Es entstehen für Ihre Klinik keine Kosten. Natürlich werden Sie über die Ergebnisse nach Beendigung der Studie informiert. Wir würden uns sehr freuen, wenn wir Ihre Klinik als Teilnehmer gewinnen könnten.

Bitte senden Sie den unteren Abschnitt bis zum **31.12.2013** an uns zurück. Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.


Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Werner Solbach
Direktor der Klinik



Prof. Dr. med. Johannes Knobloch
Stv. Direktor, leitender Oberarzt –



Birgit Obermann
- Wiss. Angestellte -

✂ Hier bitte abtrennen und bis zum 31.12.13 an das Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene zurücksenden ✂

Herr/Frau

Titel Vor- und Zuname (Leitung der teilnehmenden Kliniken/Abteilungen)
Abteilung/Klinik

UKSH – Campus Lübeck

Herrn

Prof. Dr. med. W. Solbach
Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene

UKSH - Campus Lübeck

Studie zur Inzidenz und Prävalenz von multiresistenten Keimen am UKSH, Campus Lübeck

Hiermit erkläre ich meine Zustimmung, dass die in Ihrem Schreiben vom 11.12.2013 erwähnte Inzidenz- und Prävalenzstudie in meiner Klinik durchgeführt werden kann. Über die Ergebnisse werde ich nach Abschluss der Studie informiert.

JA

NEIN

Ort, Datum

Unterschrift

8.2 Stationsübersicht

Fachabteilungsbezeichnung	Fachabteilu Stationsbezeichnung	Stationskür: Betten	Stationsbetten
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin	LANÄS 15 - Intensiv - Anästhesiologie	LHS13S15	15
Klinik für Urologie	LUROL 17 - Urologie / HNO	LHS13S17	28
Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie	LHCHI 19 - Herzchirurgie	LHS13S19	23
Klinik für Allgemeine Chirurgie	LACHI 15B - Chirurgie	LHS13SB	26
Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie	LHCHI 19IMC - Herzchirurgie	LHS13SHI	8
Sektion für Plastische Chirurgie	LPCHI 23B - Plast. Chirurgie	LHS23SB	15
Sektion für Plastische Chirurgie	LPCHI 23V - Plast. Chirurgie	LHS23SV	4
Klinik für Allgemeine Chirurgie	LACHI 37a - Intensiv - Chirurgie	LHS371SA	15
Medizinische Klinik II	LMED2 12A - Intensiv - MK II	LZ120SA	17
Klinik für Allgemeine Chirurgie	LACHI 11T IMC - Chirurgie	LZ182SIC	4
Klinik für Allgemeine Chirurgie	LACHI 11T - Chirurgie	LZ182ST	20
Medizinische Klinik I	LMED1 11T - Chirurgie	LZ182ST	4
Klinik für Urologie	LUROL 11T - Chirurgie	LZ182ST	2
Medizinische Klinik I	LMED1 41C - MK I / MK II	LZ410SCN	22
Medizinische Klinik II	LMED2 41C - MK I / MK II	LZ410SCN	18
Medizinische Klinik II	LMED2 42B - MK II	LZ420SB	24
Medizinische Klinik II	LMED2 42C - MK II	LZ420SC	40
Medizinische Klinik II	LMED2 42IMC - MK II	LZ42SIMC	6
Medizinische Klinik I	LMED1 43B - MK I	LZ430SB	40
Medizinische Klinik III - Pulmologie	LMED3 43C - MK III	LZ430SL	40
Medizinische Klinik I	LMED1 44B - MK I	LZ440SB	10
Medizinische Klinik I	LMED1 44C - MK I	LZ440SC	12
Klinik für Allgemeine Chirurgie	LACHI 45A - Chirurgie	LZ450SA	30
Sektion für Unfallchirurgie	LUCHI 45B - Unfallchirurgie	LZ450SB	40
Klinik für Allgemeine Chirurgie	LACHI 45C - Chirurgie	LZ450SC	20
Sektion für Unfallchirurgie	LUCHI 45C - Chirurgie	LZ450SC	16
Sektion für Plastische Chirurgie	LPCHI 45C - Chirurgie	LZ450SC	4
Klinik für Allgemeine Chirurgie	LACHI 45IC - Chirurgie	LZ450SIC	6
Sektion für Orthopädie	LORTH 46B - Orthopädie	LZ460SB	35
	Gesamt	544	563

8.3 Patienteninformation



Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene

Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Direktor: Prof. Dr. med. Werner Solbach



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

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 unserer Patienten zu verbessern. Dafür benötigen wir Informationen, wie viele Patienten, die am UKSH, Campus Lübeck, 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 am UKSH, Campus Lübeck, 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 oder eine Stuhlprobe. Den Abstrich können Sie im Anschluss an das Gespräch selbstständig durchführen oder ein Mitarbeiter der Studie nimmt ihn ab. Wenn in Ihrem Abstrich multiresistente Erreger entdeckt werden, erfolgen weitere Typisierungen des Erregers in unserem mikrobiologischen Labor. 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.



Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene

Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Direktor: Prof. Dr. med. Werner Solbach



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

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

Tritt im Rahmen der Studie ein Schaden auf, der den Studienteilnehmern durch schuldhaftes Verhalten eines Beschäftigten des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH) zugefügt wurde, haftet die gesetzliche Haftpflichtversicherung des UKSH.

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 Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Campus Lübeck, verschlossen verwahrt. Das Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Campus Lübeck, wird Ihre personenbezogenen Angaben nicht weitergeben. Die im Rahmen dieser Studie erhobenen und gewonnenen Gesundheits- bzw. Krankheitsdaten dieser Studie werden im Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Campus Lübeck, verschlüsselt (pseudonymisiert, d.h. mit einer Nummer versehen, ohne Initialen oder Geburtsdatum) und nur in dieser Form elektronisch gespeichert, sowie ausgewertet. 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: Herr Prof. Dr. med. Johannes Knobloch
Frau Birgit Obermann

Erreichbar unter: 0451-500-2822 oder 0451-500-2194

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. Johannes Knobloch

8.4 Einwilligungserklärung



Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene

Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Direktor: Prof. Dr. med. Werner Solbach



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

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
Studiensponsor: DZIF/BMBF

Hiermit erkläre ich,

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

dass ich durch den Studienarzt oder einen durch ihn autorisierten Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, 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 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 Institut Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, 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 Untersuchung sowie Lagerung meines im Rahmen dieser klinischen Studie entnommenen Materials (Rektalabstrich/Stuhlprobe) in pseudonymisierter Form für den Zweck der Studie durch den/die Studienarzt/-Studienärztin bzw. das Mikrobiologische Labor des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene des UKSH in Lübeck einverstanden.

Datum, Ort _____ Unterschrift des Studienteilnehmers _____



Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene

Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Direktor: Prof. Dr. med. Werner Solbach



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

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 Instituts für
des UKSH _____

Vielen Dank!

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Johannes Knobloch

8.5 Erfassungsbogen Risikoanamnese

Erfassungsbogen:

Patienten-Id [Zahl]

Stations-Id [Zahl]

Alter in Jahren [Zahl]

Geschlecht [M/W]

Aufnahmedatum im Krankenhaus [TT.MM.JJJJ]:

Aufnahmedatum Station [TT.MM.JJJJ]:

Abnahmedatum des Rektalabstrichs [TT.MM.JJJJ]:

Ergebnis der Screeninguntersuchung: negativ

Positiv, Erreger [3MRGN *E. coli*, 4MRGN *E. coli*, 3MRGN *Klebsiella pneumoniae*, 4MRGN *Klebsiella pneumoniae*, 3MRGN *Klebsiella oxytoca*, 4MRGN *Klebsiella oxytoca*, 3MRGN *Proteus spp.*, 4MRGN *Proteus spp.*, 3MRGN *Serratia spp.*, 4MRGN *Serratia spp.*, 3MRGN *Citrobacter spp.*, 4MRGN *Citrobacter spp.*, 3MRGN *Acinetobacter baumannii*, 4MRGN *Acinetobacter baumannii*, 4MRGN *Pseudomonas aeruginosa*]

Labornummer zur Identifizierung des Stammes [Zahl]

Fragen zu Risikofaktoren

1. Ist bei Ihnen jemals ein multiresistenter Erreger [MRE] nachgewiesen worden?

[Ja] wenn ja, welcher Erreger: [MRSA, VRE, ESBL-Bildner, 3MRGN oder 4 MRGN]

[Nein]

[weiß nicht]

2. Haben Sie in den letzten 6 Monaten Antibiotika eingenommen?

[Ja]

[Nein]

[weiß nicht]

3. Waren Sie in den letzten 6 Monaten im Ausland?

[Ja] wenn ja, wo: [Europa: Albanien, Andorra, Belgien, Bosnien-Herzegowina, Bulgarien, Dänemark, England, Estland, Färöer Inseln, Finnland, Frankreich, Gibraltar, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Liechtenstein, Litauen, Luxemburg, Malta, Mazedonien, Moldawien, Monaco, Montenegro, Niederlande, Nordirland, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, San Marino, Schottland, Schweden, Schweiz, Serbien, Slowakei, Spanien, Slowenien, Tschechien, Türkei, Ukraine, Ungarn, Vatikanstadt, Wales, Weissrussland, Zypern,

Afrika, Asien, Nordamerika, Latein-und Südamerika, Australien+Ozeanien]

[Nein]

[weiß nicht]

4. Waren Sie in den letzten 6 Monaten in

- a) einer Reha-Klinik
[Ja]
[Nein]
[weiß nicht]
- b) einem Altenpflegeheim?
[Ja]
[Nein]
[weiß nicht]

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

[Ja] wenn ja, wo: Deutschland,

Europa:

Albanien, Andorra, Belgien, Bosnien-Herzegowina, Bulgarien, Dänemark, England, Estland, Färöer Inseln, Finnland, Frankreich, Gibraltar, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Liechtenstein, Litauen, Luxemburg, Malta, Mazedonien, Moldawien, Monaco, Montenegro, Niederlande, Nordirland, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, San Marino, Schottland, Schweden, Schweiz, Serbien, Slowakei, Spanien, Slowenien, Tschechien, Türkei, Ukraine, Ungarn, Vatikanstadt, Wales, Weissrussland, Zypern;

Afrika, Asien, Nordamerika, Latein-und Südamerika, Australien+Ozeanien]

[Nein]

[weiß nicht]

6. Haben Sie mit Tieren zu tun?

- a) beruflich:
[Ja]
[Nein]
[weiß nicht]
- b) privat:
[Ja]
[Nein]
[weiß nicht]

8.6 Tabelle 4.8

Tabelle 8.1: Potenzielle Risikofaktoren für eine 3GCREB-Kolonisation bei 473 Patienten aus Lübeck und 3903 von ATHOS

Parameter	Kategorie	3GCREB negativ n (%)		3GCREB positiv n (%)		3GCREB Prävalenz (%)		p-Wert	
		Lübeck	ATHOS	Lübeck	ATHOS	Lübeck	ATHOS	Lübeck	ATHOS
Nachweis eines multiresistenten Erregers	ja	16 (3,6)	146 (4,2)	1 (4,2)	38 (9,7)	5,9	20,7	0,58	<0,001
	nein	427 (95,1)	3138 (89,4)	22 (91,7)	314 (80,1)	4,9	9,1		
	unbekannt	6 (1,3)	227 (6,5)	1 (4,2)	40 (10,2)	14,3	15,0		
Antibiotikaeinnahme aktuell +*	ja	203 (45,2)	1231 (35,1)	13 (54,2)	214 (54,6)	7,3	14,8	0,39	<0,001
	nein	239 (53,2)	2139 (60,9)	10 (41,7)	168 (42,9)	4,0	7,3		
	unbekannt	7 (1,6)	141 (4,0)	1 (4,2)	10 (2,6)	11,1	6,6		
Auslandsaufenthalt innerhalb Europas*	ja	44 (9,8)	936 (26,7)	4 (16,7)	97 (24,7)	8,3	9,4	0,29	0,468
	nein	403 (89,8)	2563 (73,0)	20 (83,3)	292 (74,5)	4,3	10,4		
	unbekannt	2 (0,4)	12 (0,3)	0 (0,0)	3 (0,8)	0,0	20,0		
Auslandsaufenthalt außerhalb Europas*	ja	5 (1,1)	264 (7,5)	1 (4,2)	55 (14,0)	16,7	17,2	0,27	<0,001
	nein	442 (98,4)	3229 (92,0)	23 (95,8)	332 (85,7)	3,8	9,5		
	unbekannt	2 (0,4)	18 (0,5)	0 (0,0)	5 (1,3)	0,0	21,7		
Aufenthalt in Reha*	ja	52 (11,4)	302 (8,6)	4 (16,7)	35 (8,9)	7,1	10,4	0,51	0,777
	nein	395 (88,0)	3198 (91,1)	20 (83,3)	355 (90,6)	4,8	10,0		
	unbekannt	2 (0,4)	11 (0,3)	0 (0,0)	2 (0,5)	0,0	15,4		
Altenpflegeheim*	ja	18 (4,0)	189 (5,4)	2 (8,3)	29 (7,4)	10	13,3	0,27	0,103
	nein	431 (96,0)	3310 (94,3)	22 (91,7)	360 (91,8)	4,9	9,8		
	unbekannt	0 (0,0)	12 (0,3)	0 (0,0)	3 (0,8)	0,0	20,0		
Regelmäßiger Tierkontakt (privat)	ja	139 (31,0)	1217 (34,7)	5 (20,8)	142 (36,2)	3,5	10,4	0,37	0,538
	nein	310 (69,0%)	2291 (65,3)	19 (79,2)	249 (63,5)	5,8	9,8		
	unbekannt	0 (0,0)	3 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0,0	25,0		
Regelmäßiger Tierkontakt (beruflich)	ja	4 (0,9)	82 (2,3)	0 (0,0)	11 (2,8)	0,0	11,8	1,00	0,488
	nein	445 (99,1)	3421 (97,4)	24 (100)	379 (96,7)	5,1	10,0		
	unbekannt	0 (0,0)	8 (0,2)	0 (0,0)	2 (0,5)	0,0	20,0		
Antazidaeinnahme*	ja	166 (37,0)	1288 (36,7)	10 (41,7)	176 (44,9)	5,7	12,0	0,67	0,001
	nein	281 (62,6)	2161 (61,5)	14 (58,3)	207 (52,8)	4,8	8,7		
	unbekannt	2 (0,4)	62 (1,8)	0 (0,0)	9 (2,3)	0,0	12,7		
Stationärer Aufenthalt im In- oder Ausland*	ja	20 (4,5)		2 (8,3)		9,1		0,27	
	nein	287 (63,9)		13 (54,2)		4,3			
	unbekannt	142 (31,6)		9 (37,5)		6,0			

* in den letzten 6 Monaten

Literaturverzeichnis

- ABS. (2016). ABS Initiative. Online unter URL: <http://www.antibiotic-stewardship.de> [Stand: 10.06.2016].
- Adesoji, A. T., & Ogunjobi, A. A. (2016). Detection of Extended-Spectrum- β -Lactamases Resistance Genes among Bacteria Isolated from Selected Drinking Water Distribution Channels in Southwestern Nigeria. *BioMed Research International*, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2016/7149295>
- Aldeyab, M. A., Harbarth, S., Vernaz, N., Kearney, M. P., Scott, M. G., Darwish Elhajji, F. W., Aldiab, M. A., & McElnay, J. C. (2012). The impact of antibiotic use on the incidence and resistance pattern of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing bacteria in primary and secondary healthcare settings. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 74(1), 171–179. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04161.x>
- Askar, M., Faber, M. S., Frank, C., Bernard, H., Gilsdorf, A., Fruth, A., Prager, R., Höhle, M., Suess, T., Wadl, M., Krause, G., Stark, K., & Werber, D. (2011). Update on the ongoing outbreak of haemolytic uraemic syndrome due to Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) serotype O104. Germany. May 2011. *Eurosurveillance*, 16(22). <https://doi.org/10.2807/ese.16.22.19883-en>
- Bhullar, K., Waglechner, N., Pawlowski, A., Koteva, K., Banks, E. D., Johnston, M. D., Barton, H. A., & Wright, G. D. (2012). Antibiotic Resistance Is Prevalent in an Isolated Cave Microbiome. *PLoS ONE*, 7(4), e34953. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034953>
- Biehl, L., Higgins, P., Wille, T., Peter, K., Hamprecht, A., Peter, S., Dörfel, D., Vogel, W., Häfner, H., Lemmen, S., Panse, J., Rohde, H., Klupp, E., Schafhausen, P., Imirzalioglu, C., Falgenhauer, L., Salmanton-García, J., Stecher, M., Vehreschild, J. J., ... Vehreschild, M. (2019). Impact of single-room contact precautions on hospital-acquisition and transmission of multidrug-resistant *Escherichia coli*: a prospective multicentre cohort study in haematological and oncological wards. *Clinical Microbiology and Infection*, 25(8), 1013–1020. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.12.029>
- Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., & Infektiologie (2011). Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. In: *GERMAP 2010 Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch*. Antiinfectives Intelligence Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische Forschung und Kommunikation mbH, Rheinbach, 1-180.
- Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. (2020). Infektionsschutzgesetz. Online unter URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/> [Stand: 20.03.2020].
- Chiang, H.-Y., Perencevich, E. N., Nair, R., Nelson, R. E., Samore, M., Khader, K., Chorazy, M. L., Herwaldt, L. A., Blevins, A., Ward, M. A., & Schweizer, M. L. (2017). Incidence and Outcomes Associated With Infections Caused by Vancomycin-Resistant *Enterococci* in the United States: Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 38(2), 203–215. <https://doi.org/10.1017/ice.2016.254>
- Conway, T., & Cohen, P. S. (2015). Commensal and Pathogenic *Escherichia coli* Metabolism in the Gut. In: *Metabolism and Bacterial Pathogenesis*. Conway, T., Cohen, P. (Hrsg.), American Society of Microbiology, Washington, DC, 343-362. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MBP->

0006-2014

- Coque, T. M., Baquero, F., & Canton, R. (2008). Increasing prevalence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. *Eurosurveillance*, 13(47). <https://doi.org/https://doi.org/10.2807/ese.13.47.19044-en>
- Cornaglia, G., Hryniewicz, W., Jarlier, V., Kahlmeter, G., Mittermayer, H., Stratchounski, L., & Baquero, F. (2004). European recommendations for antimicrobial resistance surveillance. *Clinical Microbiology and Infection*, 10(4), 349–383. <https://doi.org/10.1111/j.1198-743X.2004.00887.x>
- Dancer, S. J., Kirkpatrick, P., Corcoran, D. S., Christison, F., Farmer, D., & Robertson, C. (2013). Approaching zero: temporal effects of a restrictive antibiotic policy on hospital-acquired *Clostridium difficile*, Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing coliforms and Meticillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 41(2), 137–142. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.10.013>
- de With, K., Wilke, K., Kern, W. V., Strauß, R., Kramme, E., Friedrichs, A., Holzmann, T., Geiss, H., Isner, C., Fellhauer, M., von Ameln-Mayerhofer, A., Abele-Horn, M., Häcker, G., & Walger, P. (2018). S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. Online unter URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-001l_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2019-04.pdf [Stand: 15.05.2018].
- Desta, K., Woldeamanuel, Y., Azazh, A., Mohammad, H., Desalegn, D., Shimelis, D., Gulilat, D., Lamisso, B., Makonnen, E., Worku, A., Mannerqvist, K., Struwe, J., Aspevall, O., & Aklillu, E. (2016). High Gastrointestinal Colonization Rate with Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* in Hospitalized Patients: Emergence of Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae* in Ethiopia. *PLOS ONE*, 11(8), e0161685. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161685>
- Dethlefsen, L., Huse, S., Sogin, M. L., & Relman, D. A. (2008). The Pervasive Effects of an Antibiotic on the Human Gut Microbiota, as Revealed by Deep 16S rRNA Sequencing. *PLoS Biology*, 6(11), e280. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060280>
- Deutsches Ärzteblatt. (2015). ECDC und WHO: Antibiotika-Resistenzen und Unwissenheit weit verbreitet. *Deutsches Ärzteblatt*. Online unter URL: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/64820/ECDC-und-WHO-Antibiotika-Resistenzen-und-Unwissenheit-weit-verbreitet> [Stand:21.03.2020].
- Driks, M. R., Craven, D. E., Celli, B. R., Manning, M., Burke, R. A., Garvin, G. M., Kunches, L. M., Farber, H. W., Wedel, S. A., & McCabe, W. R. (1987). Nosocomial Pneumonia in Intubated Patients Given Sucralfate as Compared with Antacids or Histamine Type 2 Blockers. *New England Journal of Medicine*, 317(22), 1376–1382. <https://doi.org/10.1056/NEJM198711263172204>
- European Center for Disease Prevention and Control. (2014). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. In *Bulletin de la Societe Geologique de France*. ECDC, 170(2), Stockholm, 1-198. <https://doi.org/10.2900/39777>
- Frieden, T. R., Munsiff, S. S., Williams, G., Faur, Y., Kreiswirth, B., Low, D. E., Willey, B. M., Warren, S., & Eisner, W. (1993). Emergence of Vancomycin-Resistant *Enterococci* in New York City. *The Lancet*, 342(8863), 76–79. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)91285-T](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)91285-T)
- Fritzenwanker, M., Imirzalioglu, C., Herold, S., Wagenlehner, F. M., Zimmer, K.-P., & Chakraborty, T. (2018). Treatment Options for Carbapenem-Resistant

- Gram-Negative Infections. *Deutsches Aerzteblatt Online*, 115(20–21), 345–352. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0345>
- Gastmeier, P., Schroder, C., Behnke, M., Meyer, E., & Geffers, C. (2014). Dramatic increase in Vancomycin-Resistant *Enterococci* in Germany. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 69(6), 1660–1664. <https://doi.org/10.1093/jac/dku035>
- Geffers, C., & Gastmeier, P. (2011). Nosocomial Infections and Multidrug-resistant Organisms in Germany: Epidemiological data from KISS (The Hospital Infection Surveillance System). *Deutsches Aerzteblatt Online*, 108(6), 87–93. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0087>
- Goossens, H. (2003). European survey of Vancomycin-resistant *Enterococci* in at-risk hospital wards and in vitro susceptibility testing of ramoplanin against these isolates. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 51(90003), 5iii – 12. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg271>
- Graham, P. L., Begg, M. D., Larson, E., Della-Latta, P., Allen, A., & Saiman, L. (2006). Risk Factors for Late Onset Gram-Negative Sepsis in Low Birth Weight Infants Hospitalized in the Neonatal Intensive Care Unit. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 25(2), 113–117. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000199310.52875.10>
- Hahn, H., & Bockemühl, J. (2005). Enterobakterien. In: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Hahn, H., Falke, D., Kaufmann, S.H.E., Ullmann, U. (Hrsg.), 5. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 236–271. https://doi.org/10.1007/3-540-26529-5_27
- Hamprecht, A., Rohde, A. M., Behnke, M., Feihl, S., Gastmeier, P., Gebhardt, F., Kern, W. V., Knobloch, J. K., Mischnik, A., Obermann, B., Querbach, C., Peter, S., Schneider, C., Schröder, W., Schwab, F., Tacconelli, E., Wiese-Posselt, M., Wille, T., Willmann, M., ... Zweigner, J. (2016). Colonization with third-generation cephalosporin-resistant *Enterobacteriaceae* on hospital admission: prevalence and risk factors. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(10), 2957–2963. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw216>
- Hof, H., & Schlüter, D. (2019). *Enterobacterales*. In: *Medizinische Mikrobiologie*. Hof, H., Schlüter, D., & Dörries, R. (Hrsg.), 7. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 388–412. <https://doi.org/10.1055/b-006-163249>
- Hogardt, M., Proba, P., Mischler, D., Cuny, C., Kempf, V. A., & Heudorf, U. (2015). Current prevalence of multidrug-resistant organisms in long-term care facilities in the Rhine-Main district, Germany, 2013. *Eurosurveillance*, 20(26), 1–8. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2015.20.26.21171>
- Huang, T.-D., Bogaerts, P., Berhin, C., Guisset, A., & Glupczynski, Y. (2010). Evaluation of Brilliance ESBL Agar, a Novel Chromogenic Medium for Detection of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae*. *Journal of Clinical Microbiology*, 48(6), 2091–2096. <https://doi.org/10.1128/JCM.02342-09>
- Jakobsson, H. E., Jernberg, C., Andersson, A. F., Sjölund-Karlsson, M., Jansson, J. K., & Engstrand, L. (2010). Short-Term Antibiotic Treatment Has Differing Long-Term Impacts on the Human Throat and Gut Microbiome. *PLoS ONE*, 5(3), e9836. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009836>
- Jazmati, N., Jazmati, T., & Hamprecht, A. (2017). Importance of pre-enrichment for detection of third-generation cephalosporin-resistant *Enterobacteriaceae* (3GCREB) from rectal swabs. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 36(10), 1847–1851. <https://doi.org/10.1007/s10096->

017-3000-1

- Jernberg, C., Löfmark, S., Edlund, C., & Jansson, J. K. (2010). Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology*, 156(11), 3216–3223. <https://doi.org/10.1099/mic.0.040618-0>
- Kaase, M. (2012). Carbapenemasen bei gramnegativen Erregern in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 55(11–12), 1401–1404. <https://doi.org/10.1007/s00103-012-1552-x>
- Kampmeier, S., Kossow, A., Clausen, L. M., Knaack, D., Ertmer, C., Gottschalk, A., Freise, H., & Mellmann, A. (2018). Hospital acquired Vancomycin-Resistant *Enterococci* in surgical intensive care patients – a prospective longitudinal study. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 7(1), 103. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0394-1>
- Karanika, S., Karantanos, T., Arvanitis, M., Grigoras, C., & Mylonakis, E. (2016). Fecal Colonization With Extended-Spectrum β -Lactamase–Producing *Enterobacteriaceae* and Risk Factors Among Healthy Individuals: A Systematic Review and Metaanalysis. *Clinical Infectious Diseases*, 63(3), 310–318. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw283>
- Kardaś-Słoma, L., Lucet, J.-C., Perozziello, A., Pelat, C., Birgand, G., Ruppé, E., Boëlle, P.-Y., Andremont, A., & Yazdanpanah, Y. (2017). Universal or targeted approach to prevent the transmission of Extended-Spectrum β -Lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in intensive care units: a cost-effectiveness analysis. *BMJ Open*, 7(11), e017402. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017402>
- Kaspar, T., Schweiger, A., Droz, S., & Marschall, J. (2015). Colonization with resistant microorganisms in patients transferred from abroad: who needs to be screened? *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 4(1), 31. <https://doi.org/10.1186/s13756-015-0071-6>
- Klare, I., Witte, W., Wendt, C., & Werner, G. (2012). Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 55(11–12), 1387–1400. <https://doi.org/10.1007/s00103-012-1564-6>
- Klauber, J., Geraedts, M., Friedrich, J., & Wasem, J. (2016). Ambulant im Krankenhaus. In: *Krankenhaus-Report 2016*. Schattauer, Stuttgart, 407-495.
- Kresken, M., Hafner, D., & Körber-Irrgang, B. (2013). Abschlussbericht - Teilprojekt H. Epidemiologie und Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem Hospitalbereich gegenüber Antibiotika. In *Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2010*. Rheinbach: Antiinfectives Intelligence.
- Kuenzli, E., Jaeger, V. K., Frei, R., Neumayr, A., DeCrom, S., Haller, S., Blum, J., Widmer, A. F., Furrer, H., Battegay, M., Endimiani, A., & Hatz, C. (2014). High colonization rates of Extended-Spectrum β -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 Infectious Diseases*, 14(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-528>
- Leistner, R., Meyer, E., Gastmeier, P., Pfeifer, Y., Eller, C., Dem, P., & Schwab, F. (2013). Risk Factors Associated with the Community-Acquired Colonization of Extended-Spectrum β -Lactamase (ESBL) positive

- Escherichia Coli*. An Exploratory Case-Control Study. *PLoS ONE*, 8(9), e74323. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074323>
- Leverstein-van Hall, M. A., Dierikx, C. M., Stuart, J. C., Voets, G. M., van den Munckhof, M. P., van Essen-Zandbergen, A., Platteel, T., Fluit, A. C., van de Sande-Bruinsma, N., Scharinga, J., Bonten, M. J. M., & Mevius, D. J. (2011). Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains. *Clinical Microbiology and Infection*, 17(6), 873–880. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03497.x>
- Lob, S., Kazmierczak, K., Hoban, D., Badal, R., & Sahm, D. (2014). Resistance patterns among *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from four European Regions : SMART 2012-2014 Materials & Methods. Online unter URL: <http://www.ihmainc.com>. Schaumburg, IL, USA [Stand: 08.01.2021].
- Lübbert, C., Straube, L., Stein, C., Makarewicz, O., Schubert, S., Mössner, J., Pletz, M. W., & Rodloff, A. C. (2015). Colonization with Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing and Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* in international travelers returning to Germany. *International Journal of Medical Microbiology*, 305(1), 148–156. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2014.12.001>
- Maechler, F., Geffers, C., Schwab, F., Peña Diaz, L. -A., Behnke, M., & Gastmeier, P. (2017). Entwicklung der Resistenzsituation in Deutschland. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 112(3), 186–191. <https://doi.org/10.1007/s00063-017-0272-2>
- Magiorakos, A. P., Srinivasan, A., Carey, R. B., Carmeli, Y., Falagas, M. E., Giske, C. G., Harbarth, S., Hindler, J. F., Kahlmeter, G., Olsson-Liljequist, B., Paterson, D. L., Rice, L. B., Stelling, J., Struelens, M. J., Vatopoulos, A., Weber, J. T., & Monnet, D. L. (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, 18(3), 268–281. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
- Marra, A. R., Edmond, M. B., Schweizer, M. L., Ryan, G. W., & Diekema, D. J. (2018). Discontinuing contact precautions for multidrug-resistant organisms: A systematic literature review and meta-analysis. *American Journal of Infection Control*, 46(3), 333–340. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2017.08.031>
- Meyer, E., Schwab, F., Schroeren-Boersch, B., & Gastmeier, P. (2010). Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. *Critical Care*, 14(3), R113. <https://doi.org/10.1186/cc9062>
- Modi, S. R., Collins, J. J., & Relman, D. A. (2014). Antibiotics and the gut microbiota. *Journal of Clinical Investigation*, 124(10), 4212–4218. <https://doi.org/10.1172/JCI72333>
- Morris, J. G. (1995). *Enterococci* Resistant to Multiple Antimicrobial Agents, Including Vancomycin: Establishment of Endemicity in a University Medical Center. *Annals of Internal Medicine*, 123(4), 250. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-123-4-199508150-00002>
- Mutters, N. T., & Frank, U. (2013). Sources of systematic errors in the epidemiology of Vancomycin-Resistant *Enterococci*. *Infection*, 41(2), 305–310. <https://doi.org/10.1007/s15010-013-0410-6>
- Mutters, N. T., Mersch-Sundermann, V., Mutters, R., Brandt, C., Schneider-

- Brachert, W., & Frank, U. (2013). Control of the Spread of Vancomycin-Resistant *Enterococci* in Hospitals. *Deutsches Arzteblatt Online*.
<https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0725>
- Noll, I., & Eckmanns, T. (2013). ARS - Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland. *Krankenhaushygiene up2date*, 08(02), 125–138.
<https://doi.org/10.1055/s-0033-1344150>
- NRZ für Surveillance von nosokomialen Infektionen. (2012). Protokoll zur surveillance von Patienten mit multiresistenten Erregern und/oder *Clostridium difficile* assoziierter Diarrhoe auf Intensivstationen und Normalpflegestationen. Online unter URL: http://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/its/ITS_STATIONS-KISS-Erreger-Surveillance-Protokoll_v201219.pdf [Stand: 20.03.2016].
- NRZ für Surveillance von nosokomialen Infektionen. (2014). Krankenhaus-Infektion-Surveillance-System. Online unter URL: <http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/> [Stand: 21.03.2016].
- NRZ für Surveillance von nosokomialen Infektionen. (2019). NRZ - KISS. Online unter URL: https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/station/erreger/201401_201812_STATION_ROUTINEADMISSIONSCREENING_ALLPATIENTS_MRECDADRef.pdf [Stand: 20.03.2016].
- Ong, D. S. Y., Bonten, M. J. M., Safdari, K., Spitoni, C., Frencken, J. F., Witteveen, E., Horn, J., Klein Klouwenberg, P. M. C., & Cremer, O. L. (2015). Epidemiology, Management, and Risk-Adjusted Mortality of ICU-Acquired Enterococcal Bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*, 61(9), 1413–1420. <https://doi.org/10.1093/cid/civ560>
- Padiglione, A. A., Wolfe, R., Grabsch, E. A., Olden, D., Pearson, S., Franklin, C., Spelman, D., Mayall, B., Johnson, P. D. R., & Grayson, M. L. (2003). Risk Factors for New Detection of Vancomycin-Resistant *Enterococci* in Acute-Care Hospitals That Employ Strict Infection Control Procedures. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47(8), 2492–2498.
<https://doi.org/10.1128/AAC.47.8.2492-2498.2003>
- Papadimitriou-Olivgeris, M., Drougka, E., Fligou, F., Kolonitsiou, F., Liakopoulos, A., Dodou, V., Anastassiou, E. D., Petinaki, E., Marangos, M., Filos, K. S., & Spiliopoulou, I. (2014). Risk factors for enterococcal infection and colonization by Vancomycin-Resistant *Enterococci* in critically ill patients. *Infection*, 42(6), 1013–1022. <https://doi.org/10.1007/s15010-014-0678-1>
- Paul-Ehrlich-Gesellschaft. (2015). Resistenzdaten Vancomycin. Online unter URL: www.p-e-g.de/econtext/resistenzdaten. [Stand: 25.07.2016].
- Peleg, A. Y., & Hooper, D. C. (2010). Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria. *New England Journal of Medicine*, 362(19), 1804–1813.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra0904124>
- Pérez-Cobas, A. E., Artacho, A., Knecht, H., Ferrús, M. L., Friedrichs, A., Ott, S. J., Moya, A., Latorre, A., & Gosalbes, M. J. (2013). Differential Effects of Antibiotic Therapy on the Structure and Function of Human Gut Microbiota. *PLoS ONE*, 8(11), e80201. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080201>
- Pfeifer, Y., & Eller, C. (2012). Aktuelle Daten und Trends zur β -Lactam-Resistenz bei gramnegativen Infektionserregern. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 55(11–12), 1405–1409.
<https://doi.org/10.1007/s00103-012-1558-4>
- Platteel, T. N., Leverstein-van Hall, M. A., Cohen Stuart, J. W., Thijsen, S. F. T.,

- Mascini, E. M., van Hees, B. C., Scharringa, J., Fluit, A. C., & Bonten, M. J. M. (2015). Predicting carriage with Extended-Spectrum β -Lactamase-producing bacteria at hospital admission: a cross-sectional study. *Clinical Microbiology and Infection*, 21(2), 141–146. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.09.014>
- Prevel, R., Boyer, A., M'Zali, F., Cockenpot, T., Lasheras, A., Dubois, V., & Gruson, D. (2019). Extended spectrum β -lactamase producing *Enterobacterales* faecal carriage in a medical intensive care unit: Low rates of cross-transmission and infection. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 8(112). <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0572-9>
- Remschmidt, C., Schneider, S., Meyer, E., Schroeren-Boersch, B., Gastmeier, P., & Schwab, F. (2017). Surveillance of Antibiotic Use and Resistance in Intensive Care Units (SARI). *Deutsches Arzteblatt Online*, 114(50), 858–865. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0858>
- Remschmidt, C., Schröder, C., Behnke, M., Gastmeier, P., Geffers, C., & Kramer, T. S. (2018). Continuous increase of Vancomycin-Resistance in *Enterococci* causing nosocomial infections in Germany – 10 years of surveillance. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 7(1), 54. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0353-x>
- Rieg, S., Küpper, M. F., de With, K., Serr, A., Bohnert, J. A., & Kern, W. V. (2015). Intestinal decolonization of *Enterobacteriaceae* producing Extended-Spectrum β -Lactamases (ESBL): a retrospective observational study in patients at risk for infection and a brief review of the literature. *BMC Infectious Diseases*, 15(1), 475. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1225-0>
- Robert Koch-Institut. (2007). Antibiotikaverbrauch. Online unter URL: https://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/Abt1/FG13/Enterobact_3-Gen_Cephalosporinresistenz.html [Stand: 20.06.2016].
- Robert Koch-Institut. (2012). Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 55(10), 1311–1354. <https://doi.org/10.1007/s00103-012-1549-5>
- Robert Koch-Institut. (2014). Multiresistente Gram-negative Erreger. Online unter URL: https://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/Abt1/FG13/mutiresisten_mu_gram_neg_Erreger.html [Stand: 20.01.2020].
- Robert Koch-Institut. (2015). ARS - Antibiotika-Resistenz-Surveillance. Online unter URL: <https://ars.rki.de> [Stand: 20.06.2016].
- Robert Koch-Institut. (2017). Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin*, 46, 519–530. <https://doi.org/10.17886/EpiBull-2015-011.3>
- Robert Koch-Institut. (2018). Krankenhausinfektionen und Antibiotikaresistenz. Online unter URL: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Krankenhausinfektionen-und-Antibiotikaresistenz/FAQ_Liste.html [Stand: 15.11.2019].
- Robert Koch-Institut. (2019). Verbreitung, Krankheitslast, Therapieoptionen und Prävention von Infektionen mit Vancomycin-Resistenten Enterokokken. *Epidemiologisches Bulletin*, 27, 237–250. <https://doi.org/10.17886/EpiBull-2015-011.3>
- Rogers, B. A., Sidjabat, H. E., & Paterson, D. L. (2011). *Escherichia coli* O25b-ST131: a pandemic, multiresistant, community-associated strain. *Journal of*

- Antimicrobial Chemotherapy*, 66(1), 1–14.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkq415>
- Schindler, E. (2019). Betalaktamasen. Pschyrembel Online. Online unter URL: <https://www.pschyrembel.de/Betalaktamasen/K03NC>. [Stand: 13.02.2020].
- Schmitz, F.-J., & Huber, K. (2017). Bakterielle Resistenzmechanismen - Grundlagen. *www.Pfizermed.De*. Online unter URL: https://cme.medlearning.de/pfizer/bakterielle_resistenz_rez/pdf/cme.pdf [Stand: 08.01.2021].
- Schwarz, S., Loeffler, A., & Kadlec, K. (2017). Bacterial resistance to antimicrobial agents and its impact on veterinary and human medicine. *Veterinary Dermatology*, 28(1), 82–e19. <https://doi.org/10.1111/vde.12362>
- Schweickert, B., Kern, W. V., de With, K., Meyer, E., Berner, R., Kresken, M., Fellhauer, M., Abele-Horn, M., & Eckmanns, T. (2013). Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 56(7), 903–912. <https://doi.org/10.1007/s00103-013-1764-8>
- Seiffert, S. N., Hilty, M., Perreten, V., & Endimiani, A. (2013). Extended-Spectrum Cephalosporin-Resistant Gram-Negative Organisms in Livestock: An emerging problem for human health? *Drug Resistance Updates*, 16(1–2), 22–45. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2012.12.001>
- Stille, W., Brodt, H.-R., Groll, A., & Just-Nühling, G. (2005). Antibiotikatherapie. In: *Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung*. Stille, W. (Hrsg.), 11. Auflage, Schattauer, Stuttgart, 413–414.
- Sydnor, E. R. M., & Perl, T. M. (2011). Hospital epidemiology and infection control in acute-care settings. *Clinical Microbiology Reviews*, 24(1), 141–173. <https://doi.org/10.1128/CMR.00027-10>
- Tacconelli, E., Cataldo, M. A., Dancer, S. J., De Angelis, G., Falcone, M., Frank, U., Kahlmeter, G., Pan, A., Petrosillo, N., Rodríguez-Baño, J., Singh, N., Venditti, M., Yokoe, D. S., & Cookson, B. (2014). ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clinical Microbiology and Infection*, 20, 1–55. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12427>
- Talukdar, P. K., Rahman, M., Rahman, M., Nabi, A., Islam, Z., Hoque, M. M., Endtz, H. P., & Islam, M. A. (2013). Antimicrobial Resistance, Virulence Factors and Genetic Diversity of *Escherichia coli* Isolates from Household Water Supply in Dhaka, Bangladesh. *PLoS ONE*, 8(4), e61090. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061090>
- Todi, S., & Chawla, R. (2020). Antibiotic Stewardship. In *ICU Protocols: A Step-wise Approach*. Chawla, R., Todi, S. (Hrsg.). Vol. I, Springer Singapore, 505–510. https://doi.org/10.1007/978-981-15-0898-1_51
- Tumbarello, M., Treccarichi, E. M., De Rosa, F. G., Giannella, M., Giacobbe, D. R., Bassetti, M., Losito, A. R., Bartoletti, M., Del Bono, V., Corcione, S., Maiuro, G., Tedeschi, S., Celani, L., Cardellino, C. S., Spanu, T., Marchese, A., Ambretti, S., Cauda, R., Viscoli, C., & Viale, P. (2015). Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(7), 2133–2143. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv086>
- UKSH. (2020). Klinik für Kinder- und Jugendmedizin - Über uns. Online unter URL: <https://www.uksh.de/paediatric-luebeck/Wir+über+uns/Über+uns-p-20.html> [Stand: 10.03.2020].

- Valenza, G., Nickel, S., Pfeifer, Y., Eller, C., Krupa, E., Lehner-Reindl, V., & Höller, C. (2014). Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* as Intestinal Colonizers in the German Community. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(2), 1228–1230. <https://doi.org/10.1128/AAC.01993-13>
- Vehreschild, M., Lemmen, S., Fätkenheuer, G. (2018). Vancomycin-Resistente Enterokokken (VRE): Ein Grund zur Isolierung? *Deutsches Aerzteblatt Online*, 115(14), 27–28. <https://doi.org/10.3238/PersInfek.2018.07.09.004>
- Wendt, C., Lin, D., & von Baum, H. (2005). Risk Factors for Colonization with Third-Generation Cephalosporin-Resistant *Enterobacteriaceae*. *Infection*, 33(5–6), 327–332. <https://doi.org/10.1007/s15010-005-5045-9>
- Wendt, Constanze, Rüden, H., & Edmond, M. (1998). Vancomycin-Resistente Enterokokken. *Deutsches Aerzteblatt*, 95(25), 1604–1611.
- Werner, G., Coque, T. M., Hammerum, A. M., Hope, R., Hryniewicz, W., Johnson, A., Klare, I., Kristinsson, K. G., Leclercq, R., Lester, C. H., Lillie, M., Novais, C., Olsson-Liljequist, B., Peixe, L. V., Sadowy, E., Simonsen, G. S., Top, J., Vuopio-Varkila, J., Willems, R. J., ... Woodford, N. (2008). Emergence and spread of vancomycin resistance among *enterococci* in Europe. *Euro surveillance : bulletin européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 13(47), 1–11. <https://doi.org/10.2807/ese.13.47.19046-en>
- Wilkinson, K. M., Winstanley, T. G., Lanyon, C., Cummings, S. P., Raza, M. W., & Perry, J. D. (2012). Comparison of Four Chromogenic Culture Media for Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*. *Journal of Clinical Microbiology*, 50(9), 3102–3104. <https://doi.org/10.1128/JCM.01613-12>
- Willems, R. J. L., Top, J., van Santen, M., Robinson, D. A., Coque, T. M., Baquero, F., Grundmann, H., & Bonten, M. J. M. (2005). Global Spread of Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from Distinct Nosocomial Genetic Complex. *Emerging Infectious Diseases*, 11(6), 821–828. <https://doi.org/10.3201/1106.041204>
- Woerther, P.-L., Burdet, C., Chachaty, E., & Andremont, A. (2013). Trends in Human Fecal Carriage of Extended-Spectrum-Lactamases in the Community: Toward the Globalization of CTX-M. *Clinical Microbiology Reviews*, 26(4), 744–758. <https://doi.org/10.1128/CMR.00023-13>
- Woerther, P.-L., Andremont, A., & Kantele, A. (2017). Travel-acquired ESBL-producing *Enterobacteriaceae*: impact of colonization at individual and community level. *Journal of Travel Medicine*, 24(suppl_1), S29–S34. <https://doi.org/10.1093/jtm/taw101>
- World Health Organization. (2017a). Guidelines for the prevention and control of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. Online unter URL: <https://www.who.int/infection-prevention/publications/guidelines-cre/en/> [Stand: 22.06.2018].
- World Health Organization. (2017b). Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Online unter URL: <https://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> [Stand: 18.06.2018].
- World Health Organization. (2018a). Antibiotic resistance. Online unter URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance> [Stand: 22.01.2020].

- World Health Organization. (2018b). Antimicrobial resistance. Online unter URL: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> [Stand: 04.04.2019].
- Young, B. E., Lye, D. C., Krishnan, P., Chan, S. P., & Leo, Y. S. (2014). 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 Infectious Diseases*, *14*(1), 298. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-298>
- Zhou, X., García-Cobos, S., Ruijs, G. J. H. M., Kampinga, G. A., Arends, J. P., Borst, D. M., Möller, L. V., Holman, N. D., Schuurs, T. A., Bruijnesteijn van Coppenraet, L. E., Weel, J. F., van Zeijl, J. H., Köck, R., Rossen, J. W. A., & Friedrich, A. W. (2017). Epidemiology of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *E. coli* and Vancomycin-Resistant *Enterococci* in the Northern Dutch–German Cross-Border Region. *Frontiers in Microbiology*, *8*(OCT), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01914>
- Zhou, Y., Wu, X., Zhang, J., Tao, X., Deng, Z., Hu, Y., Li, M., Yang, X., Wang, M., & Yang, Z. (2015). High Prevalence of CTX-M β -Lactamases in *Enterobacteriaceae* from Healthy Individuals in Guangzhou, China. *Microbial Drug Resistance*, *21*(4), 398–403. <https://doi.org/10.1089/mdr.2014.0201>
- Zwielehner, J., Lassl, C., Hippe, B., Pointner, A., Switzeny, O. J., Remely, M., Kitzweger, E., Ruckser, R., & Haslberger, A. G. (2011). Changes in Human Fecal Microbiota Due to Chemotherapy Analyzed by TaqMan-PCR, 454 Sequencing and PCR-DGGE Fingerprinting. *PLoS ONE*, *6*(12), e28654. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028654>

Danksagung

Ich habe auf dem Weg zu dieser Arbeit von vielen Seiten Unterstützung erfahren und möchte mich an dieser Stelle bei all den Menschen bedanken.

Mein besonderer Dank geht an Herrn Prof. Dr. med. Johannes Knobloch, der mich an dieses interessante Thema herangeführt und es mir vertrauensvoll zur Erstellung meiner Dissertation überlassen hat. Vor allem danke ich ihm für seine große Geduld und dass er nie aufgehört hat, an mich zu glauben. Seine ruhige und hilfsbereite Art waren von unschätzbarem Wert für mich und haben mich immer wieder motiviert. Ohne seine Unterstützung sowohl im praktischen als auch wissenschaftlichen Teil wäre diese Arbeit nicht zu Stande gekommen.

Herrn Prof. Dr. Werner Solbach danke ich für die Möglichkeit, die vorliegende Arbeit am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universität zu Lübeck zu erstellen und dass mir so viel Vertrauen entgegengebracht wurde, ich mich frei im Labor bewegen konnte und meine Arbeit selbständig durchführen durfte.

Darüber hinaus möchte ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Labors bedanken, die mir bei Fragen jeglicher Art mit Rat und Tat zur Seite standen und mir immer freundliche Unterstützung geboten haben.

Ein besonderer Dank geht an Birgit Obermann, die mich als Teil der ATHOS-Arbeitsgruppe vor allem in der Einarbeitungsphase und während der Datenerhebung kompetent unterstützt hat und mir bei Fragen immer zur Seite stand. Ihre positive und bestärkende Art hat mich immer wieder aufs Neue motiviert.

Ebenso möchte ich meinem Ehemann danken, der mir immer den Rücken freihält und mich unterstützt, wo er nur kann, sei es durch stundenlanges Spazieren gehen mit unseren Söhnen oder beim Korrekturlesen einer Dissertation.

Mein allerherzlichstes Dankeschön geht an meine Mama, die mir nicht nur das Studium ermöglicht hat, sondern nie den Glauben an mich verliert und mir immer zur Seite steht und mich unterstützt.

Meine Familie hat mich durch alle Höhen und Tiefen, die während der Fertigstellung dieser Arbeit auftraten, begleitet, ertragen und motiviert. Ohne ihren Zuspruch hätte ich diese Arbeit nie beenden können.

Abschließend bedanke ich mich hochachtungsvoll bei allen Patientinnen und Patienten, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen; wohlwissend, dass sie zu dem Zeitpunkt gewiss andere Sorgen hatten.

Lebenslauf

„Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.“

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: