

Aus der Abteilung für Hygiene und Infektionsprävention  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Aufnahmeprävalenz multiresistenter Erreger bei Patienten eines geriatrischen  
Krankenhauses in Baden-Württemberg 2015-2018

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Farhad Ahmadi  
aus Kabul

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

24. Mai 2023

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	II
Tabellenverzeichnis.....	III
1 Einleitung und Ziel der Dissertation.....	5
2 Literaturdiskussion.....	9
2.1 Resistenzen.....	9
2.2 Multiresistente Erreger.....	11
2.2.1 Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> .....	11
2.2.2 Vancomycin-resistente Enterokokken.....	12
2.2.3 Multiresistente gramnegative Bakterien.....	13
2.3 Aufnahme-/Punkt-Prävalenzen multiresistenter Erreger in Deutschland.....	16
2.3.1 Punktprävalenzen multiresistenter Erreger in Altenpflegeeinrichtungen.....	17
2.3.2 Aufnahmeprävalenzen multiresistenter Erreger in Akutkrankenhäusern.....	17
2.3.3 Aufnahmeprävalenzen multiresistenter Erreger in speziellen, nicht-geriatrischen Patientenpopulationen.....	17
3 Material und Methoden.....	19
3.1 Studiendesign.....	19
3.2 Studienpopulation.....	19
3.2.1 Einschlusskriterien.....	19
3.2.2 Ausschlusskriterien.....	19
3.3 Diagnostik der Kolonisation mit multiresistenten Erregern.....	20
3.3.1 Diagnostische Kulturverfahren für den Nachweis multiresistenter Erreger.....	20
3.4 Datenerhebung.....	22
3.5 Datenauswertung.....	23
3.6 Statistisches Design.....	24
3.6.1 Statistische Methoden.....	24
3.6.2 Fallzahlplanung.....	24
3.7 Rechtliche und ethische Aspekte.....	25
3.7.1 Deklaration von Helsinki.....	25
3.7.2 Begutachtung durch die Ethikkommission.....	25
3.7.3 Begründung zum Verzicht einer studienspezifischen Einwilligung.....	25
3.8 Datenschutzkonzept.....	25
4 Ergebnisse.....	27
4.1 Stratifizierung der Patientenpopulation des Aufnahmescreenings zu multiresistenten Erregern.....	27
4.2 Alters- und Geschlechtsverteilung der untersuchten Studienpopulation.....	28
4.3 Ergebnisse MRSA-Screening.....	30
4.4 Ergebnisse VRE-Screening.....	34
4.5 Ergebnisse MRGN-Screening.....	39

4.5.1	Verteilung der MRGN Klassifikation 3MRGN versus 4MRGN .....	43
4.5.2	Simultankolonisierung durch multiresistente Erreger .....	46
5	Diskussion .....	49
5.1	MRSA-Aufnahmeprävalenzen .....	49
5.2	VRE-Aufnahmeprävalenzen .....	51
5.3	MRGN-Aufnahmeprävalenzen .....	54
5.4	Simultan-Kolonisierung durch unterschiedliche MRE .....	59
6	Zusammenfassung .....	61
7	Ausblick .....	63
8	Literaturverzeichnis.....	64
9	Danksagung.....	72
10	Tabellarischer Lebenslauf.....	73

## Abkürzungsverzeichnis

ABS	Antibiotic Stewardship
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Networks
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
ESBL	Extended-Spectrum-Betalaktamase
KI	Konfidenzintervall
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut
MALDI-TOF-MS	Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization - Time of Flight - Mass Spectrometry
MDR	Multidrug-resistant
MRE	Multiresistente Erreger
MRGN	Multiresistente gramnegative Stäbchenbakterien
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	Methicillin-sensibler <i>Staphylococcus aureus</i>
NRZ	Nationales Referenzzentrum
PDR	Pandrug-resistant
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
WHO	Weltgesundheitsorganisation
XDR	Extensively drug-resistant

## **Abbildungsverzeichnis**

<i>Abbildung 1: Schematische Darstellung der Stratifizierung der Studienpopulation .....</i>	<i>27</i>
<i>Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der Patientenfälle nach Alter.....</i>	<i>28</i>
<i>Abbildung 3: Anteil MRSA-positiver Fälle an allen Patientenfällen nach Aufnahmejahr.....</i>	<i>31</i>
<i>Abbildung 4: Anteil MRSA-positiver Fälle an allen Patientenfällen nach Geschlecht, 2015-2018 .....</i>	<i>32</i>
<i>Abbildung 5: Anteil VRE-positiver an allen gescreenten Patientenfällen nach Aufnahmejahr, 2015-2018 .....</i>	<i>35</i>
<i>Abbildung 6: VRE-Spezies kategorisiert nach VanA/ VanB-Resistenz aufgetragen gegen den Anteil aller VRE-positiver Fälle.....</i>	<i>36</i>
<i>Abbildung 7: Anteil VRE-positiver Fälle von Männern/ Frauen, 2015-2018.....</i>	<i>37</i>
<i>Abbildung 8: Anteil MRGN-positiver Fälle aller gescreenten Patientenfälle .....</i>	<i>40</i>
<i>Abbildung 9: Anteil MRGN-positiver Fälle von Männern/ Frauen, 2015-2018 .....</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung 10: Anteil positiver Fälle 3-/4-MRGN innerhalb der gesamten gescreenten Patientenpopulation .....</i>	<i>43</i>
<i>Abbildung 11: MRGN-Erreger kategorisiert nach 3MRGN/ 4MRGN aufgetragen gegen den Anteil aller MRGN-positiver Fälle .....</i>	<i>45</i>

## **Tabellenverzeichnis**

<i>Tabelle 1: Übersicht der Antibiotika eingeteilt nach Wirkort/ Wirkmechanismus .....</i>	<i>9</i>
<i>Tabelle 2: MRGN-Klassifizierung der multiresistenten gramnegativen Erreger nach KRINKO .....</i>	<i>16</i>
<i>Tabelle 3: Patientenmerkmale der Studienpopulation .....</i>	<i>28</i>
<i>Tabelle 4: Studienpopulation nach Geschlecht und Aufnahmejahr, 2015-2018 .....</i>	<i>29</i>
<i>Tabelle 5: Studienpopulation nach Ergebnis MRSA-Screening und Aufnahmejahr .....</i>	<i>30</i>
<i>Tabelle 6: Anteil MRSA-positiv-gescreenter Patientenfälle bezogen auf Frauen/ Männer der einzelnen Jahre 2015-2018.....</i>	<i>33</i>
<i>Tabelle 7: Anteil VRE-positiver Fälle nach Erhebungsjahr .....</i>	<i>34</i>
<i>Tabelle 8: Anteil VRE-positiv-gescreenter Patientenfälle bezogen auf Frauen/ Männer der einzelnen Jahre 2015-2018.....</i>	<i>38</i>
<i>Tabelle 9: Anteil MRGN-positiver Fälle nach Erhebungsjahr.....</i>	<i>39</i>
<i>Tabelle 10: Anteil MRGN-positiv-gescreenter Patientenfälle bezogen auf Frauen/ Männer der einzelnen Jahre 2015-2018.....</i>	<i>42</i>
<i>Tabelle 11: Anteil positiver MRGN-gescreenter Fälle an allen MRGN kategorisiert in 3MRGN und 4MRGN .....</i>	<i>44</i>
<i>Tabelle 12: Anzahl (n) an simultanen Kolonisationen mit zwei MRE .....</i>	<i>46</i>
<i>Tabelle 13: Anzahl (n) an simultanen Kolonisationen mit drei MRE .....</i>	<i>48</i>

## 1 Einleitung und Ziel der Dissertation

Die Entwicklung der Antibiotikatherapie begann mit der Entdeckung des Penicillins durch Alexander Fleming im Jahre 1926 und stellt einen wichtigen Meilenstein der Medizingeschichte dar, weil Menschen nicht mehr an einfachen bakteriellen Infektionen verstorben sind (Fleming 1929).

Jedoch haben Penicilline und auch nachfolgende Antibiotika durch den vielfältigen Gebrauch und Anpassung der bakteriellen Erreger im Laufe der Zeit ihre Wirkung vermindert.

In der Regel sind bakterielle Infektionen mittels diverser Antibiotikaklassen erfolgreich therapierbar. Entwickeln die Bakterien jedoch Mechanismen, um widerstandsfähiger gegenüber Antibiotika zu werden, kann die herkömmliche medikamentöse Antibiotikatherapie nicht mehr greifen (Herdegen 2014: S.552).

Dann müssen Reservesubstanzen verwendet werden, auch wenn diese teilweise geringer wirken und häufig mehr unerwünschte Wirkungen auslösen als die Standardsubstanzen. Bakterielle Infektionserreger, die eine solche Anpassung durchlaufen, werden auch multiresistente Erreger (MRE) genannt (Schulz-Stübner et al. 2019: S.8).

In Konsequenz sterben dann Patienten an sonst therapierbaren Infektionen, weil die zur Verfügung stehenden Antibiotika nicht mehr wirken. Für das Jahr 2019 wird weltweit von 1,27 Millionen Todesfällen ausgegangen, die direkt durch MRE verursacht wurden. Bei weiteren 3,68 Millionen sind MRE zumindest mit dem Krankheitsgeschehen assoziiert (Murray et al. 2022; Schwab et al. 2018).

Die Besonderheit einiger MRE ist, dass sie einerseits relevante Infektionserreger darstellen und andererseits den menschlichen Organismus als Reservoir nutzen und besiedeln können ohne Infektzeichen auszulösen. Diese Besiedlung von MRE beim Menschen ohne Infektionsausprägung bezeichnet man als Kolonisation (Groß 2009: S.6).

Das primäre Ziel des MRE-Screenings ist das frühzeitige Erkennen der Kolonisation, da aus einer Kolonisation eine Infektion resultieren kann. Erfolgt diese Infektion durch MRE, entsteht das Risiko einer inadäquaten Behandlung aufgrund der Multiresistenz.

Mit dem Wissen der Kolonisation können bereits bei der kalkulierten Antibiotikatherapie, d. h. bevor ein Antibiotogramm zur Verfügung steht, die besonderen Resistenzrisiken des Patienten berücksichtigt werden und eine adäquate Therapie durchgeführt werden. Somit ist das MRE-assoziierte Risiko, dass die Infektion schwerer und länger verläuft, minimiert (Groß 2009: S.79).

Als sekundäres Ziel des MRE-Screenings gilt, die Hygienemaßnahmen zum Schutz anderer Patienten einzuleiten. Durch sie kann die Übertragung von MRE während des Krankenhausaufenthaltes verhindert werden und damit auch das Risiko nosokomialer Infektionen.



Innerhalb der multiresistenten Erreger zeichnen sich einige Spezies durch ihre Fähigkeit zur Kolonisation des Menschen aus. Dies bedeutet, dass der Erreger zwar als Teil der individuellen Flora präsent ist, aber keine Infektionszeichen auslöst.

Epidemiologisch erwächst hieraus die Problematik, dass die Präsenz von MRE unerkannt bleibt und die kolonisierenden Erreger sich von Individuum zu Individuum ausbreiten. Hieraus resultiert für die Betroffenen im Falle einer Infektion das Risiko eines schweren und längeren Krankheitsverlaufs (Murray et al. 2022; Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen 2017).

Die Möglichkeit herauszufinden, ob eine Kolonisation bei einem Patienten vorliegt, geschieht in der Regel durch Abstrich spezieller Kolonisationsorte, die erregerspezifisch lokalisiert sind. In Deutschland werden folgende drei große MRE-Kategorien beschrieben: der Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), der Vancomycin-resistente *Enterococcus* (VRE) und die multiresistenten gramnegativen Bakterien (MRGN).

Bei MRSA erfolgt der Abstrich über Haut oder Schleimhäute, bei VRE und MRGN aufgrund des intestinalen Reservoirs durch Rektalabstriche (KRINKO 2014; Mertz et al. 2007; KRINKO 2012; Cetinkaya, Falk, and Mayhall 2000a).

Im Anschluss an die als Standardmethode angewandte Abstrichtechnik folgt das selektive Kulturverfahren, das jeweils an die jeweilige Resistenzfrage angepasst ist (Fuchs 2014).

Die steigende Anzahl von Patienten mit MRE zählt zu den relevanten globalen Gesundheitsrisiken. Die weitreichenden Probleme einer globalen Antibiotikaresistenz wurden durch alarmierende Berichte seitens der Weltgesundheitsorganisation (WHO) bereits 2014 deutlich. Darin wird die Gefahr einer sogenannten postantibiotischen Situation erläutert, in der sogar primär komplikationslose Infektionen nicht mehr durch Antibiotika therapierbar sind (WHO 2014).

Die Infectious Diseases Society of America hat die Bezeichnung "ESKAPE" für MRE entwickelt, hierbei beinhaltet jeder einzelne Buchstabe die derzeit am bedrohlichsten eingestuften MRE: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp. (Boucher et al. 2009).

Im Jahre 2017 wurde von der WHO erstmals eine Liste von zwölf Bakterien bzw. Bakteriengruppen veröffentlicht, die in der Forschung und Entwicklung neuer Antibiotika zukünftig Priorität haben sollten (WHO 2017).

Zu den Erregern dieser Liste zählen vor allem auch Erreger des ESKAPE-Konzeptes: Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE), Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) und eine heterogene Gruppe gramnegativer Bakterien, die besondere Resistenzen beinhalten und in Deutschland unter den Begriff multiresistente gramnegative Bakterien (MRGN) zusammengefasst werden.

Die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) empfiehlt aufgrund der infektiologischen und hygienischen Risiken der MRE, dass Patienten bei stationärer Aufnahme auf MRE-Kolonisation untersucht werden. In den Empfehlungen der KRINKO sind verschiedene Risikofaktoren für MRE-Kolonisation definiert, bei deren Vorliegen ein Eingangsscreening empfohlen wird. Zu den Risikofaktoren zählen laut KRINKO bei allen der drei MRE-Gruppen vorangegangene Antibiotikatherapie, ein langer stationärer Aufenthalt oder Fremdkörper (wie z.B. Dauerkatheter) (KRINKO 2012).

Die Strategie eines Eingangsscreenings über ein zweistufiges Verfahren verfolgt das Ziel des risikobasierten Screenings: einmal anhand eines Fragebogens über vorhandene Risikofaktoren zu entscheiden, ob ein Screening durchgeführt wird. Desweiteren kann das Konzept eines generellen Aufnahmescreenings sinnvoll umgesetzt werden, wenn bei dem überwiegenden Teil der Patientenpopulation ein Risikofaktor vorliegt.

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten einer geriatrischen Fachklinik betrachtet und im Gegensatz zum risikobasierten Screening, erfolgte in den Studienjahren ein generelles Aufnahmescreening ohne vorherige Abschätzung des Risikos einer MRE-Kolonisation.

Bei Aufnahme in dieser Fachklinik beherbergen diese Patienten in der Regel mindestens einen Risikofaktor; nämlich einen stationären Aufenthalt in der Anamnese. Zusätzlich haben die geriatrischen Patienten weitere Risiken aufgrund ihrer Multimorbidität und ihrer altersbedingten trophischen Störungen der Haut, die als weitere Risikofaktoren bewertet werden (Pfister, Herndler-Brandstetter, and Grubeck-Loebenstein 2006). Daher ist es von Relevanz bei diesen Patienten zu wissen, ob das Risiko einer Infektion durch MRE durch eine bei Aufnahme bestehende Kolonisation besteht.

Aus diesem Grund ist in der Studieneinrichtung innerhalb des Studienzeitraums kein risikobasiertes, sondern ein generelles Aufnahmescreening für MRSA, VRE und MRGN durchgeführt worden.

Ziel unserer Untersuchungen ist, den Anteil der Patienten zu beschreiben, die bei Aufnahme Träger eines der o.g. MRE sind.

Die statistische Größe, mit der man diese Häufigkeit beschreibt, ist die Prävalenz. Der epidemiologische Begriff Prävalenz beschreibt das Vorkommen bzw. die Häufigkeit einer Krankheit oder eines Merkmals in einer bestimmten Population zu einem definierten Zeitpunkt (Carroll 2013).

In der vorliegenden Arbeit ist die Aufnahmeprävalenz von o.g. MRE bei Aufnahme zu einem Zeitpunkt innerhalb der ersten 72h erhoben worden. Dies beinhaltet das Vorkommen von MRE bei Patienten, die stationär aufgenommen worden sind, d.h. die mit MRE bereits vor der Aufnahme besiedelt waren. Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich von 2015 bis 2018.

Im Gegensatz dazu wird in der Literatur häufig im Zusammenhang mit MRE-Prävalenzen bei der geriatrischen Population die Punktprävalenz, auch Stichtagsprävalenz genannt, in z.B. Altenpflegeheimen untersucht. Diese beinhaltet alle MRE-kolonisierten Patienten an einem definierten kalendarischen Stichtag, sodass zusammengefasst alle Patienten eingeschlossen werden, d.h. diejenigen, die bereits MRE-kolonisiert in die Einrichtung gekommen sind und diejenigen, die MRE erst in der Einrichtung bis zum Stichtag erworben haben.

Das Hauptziel der vorliegenden Untersuchung war, die MRE-Prävalenz einer geriatrischen Population bei Aufnahme herauszufinden. Ein Nebenziel war anhand der Aufnahmeprävalenz festzustellen, ob geriatrische Patienten in dieser Fachklinik ein erhöhtes Risiko für multiresistente Erreger haben im Vergleich zu nicht-geriatrischen Patienten. Aus der Literatur ist bekannt, dass das Risiko für MRE-Kolonisation geschlechtsabhängig ist und auch das Phänomen der Mehrfachbesiedlung wird vereinzelt beschrieben (Sommer et al. 2021; Lai 2017). Daher war ein Nebenziel unserer Studie, diese Beobachtungen für dieses besondere Patienten Klientel nachzuvollziehen. Insgesamt sollte untersucht werden, ob sich diese Patientenpopulation von denen in der Literatur beschriebenen Populationen im Krankenhaus und in Altenpflegeeinrichtungen unterscheidet.

Die Fragestellung gibt Aufschluss zur Kolonisation mit den o.g. relevanten MRE in einem speziellen geriatrischen Patientengut, die im Zeitraum von 2015-2018 als Prävalenz bei stationärer Aufnahme in einer geriatrischen Fachklinik in Baden-Württemberg untersucht wurde.

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Resistenzen

Man unterscheidet die primäre (natürliche) und die sekundäre (erworbene) Resistenz der Bakterien. Bakterien sind evolutionsbedingt in der Lage sich ihrer Umwelt durch Mutation anzupassen (natürliche Resistenz).

Die zunehmende Exposition gegenüber verschiedenen Antibiotika erhöht den Selektionsdruck. In der Folge setzen sich die Bakterienstämme einer Spezies durch, die gegenüber den in der Exposition anwesenden Antibiotika eine zusätzliche Resistenz erworben haben.

Bakterienstämme können untereinander Resistenz-Eigenschaften über mobile genetische Elemente austauschen, z.B. über sog. Plasmide (Bhullar et al. 2012). Dieser Gentransfer kann mittels unterschiedlicher Mechanismen stattfinden: über die Ausbildung von Pili (Konjugation), über Bakteriophagen (Transduktion) oder über Aufnahme des genetischen Materials aus der Umgebung (Transformation) (DART 2020).

Die Vielzahl an verfügbaren Antibiotika können anhand ihres Wirkmechanismus in fünf Klassen eingeteilt werden und geben Aufschluss für die entwickelten Resistenzmechanismen der Bakterienstämme.

So können Antibiotika u.a. i.) in die bakterielle Zellwandsynthese, ii.) in die Nukleinsäuresynthese eingreifen, iii.) die Permeabilität der Zellmembran verändern, oder auch die iv.) bakterielle Proteinbiosynthese und andere v) bakterielle Stoffwechselwege hemmen (Tenover 2006; Reifferscheid 2021).

**Tabelle 1: Übersicht der Antibiotika eingeteilt nach Wirkort/ Wirkmechanismus**

Wirkort/ Wirkmechanismus	Antibiotikaklasse	Beispiele
Hemmstoffe der bakteriellen Zellwand-Synthese	$\beta$ -Lactam-Antibiotika	Penicilline, Cephalosporine, Peptidantibiotika
Hemmstoffe der bakteriellen DNA	Gyrase-Hemmer	Ciprofloxacin, Norfloxacin
Hemmstoffe der Plasmamembranfunktion	Polypeptidantibiotika	Daptomycin, Streptomycin
Hemmstoffe der ribosomalen Proteinbiosynthese	Bakteriostatika	Tetracykline, Makrolide und Ketolide, Lincosamide
Hemmstoffe des Folsäurestoffwechsels	Sulfonamide	Cotrimoxazol

Folgende Resistenzmechanismen der Bakterien gegenüber Antibiotika sind beschrieben:

- 1.) Produzieren die Bakterien Enzyme, wie z.B.  $\beta$ -Lactamasen, Penicillinasen (bei MRSA), Carbapenemasen (bei MRGN) oder Cephalosporinasen, können diese Enzyme gewisse Antibiotika inaktivieren. Diese genetische Information kann chromosomal oder auch über Plasmide weitergegeben werden. Zu diesen Bakterien zählen u.a. *E. coli* oder ESBL-Bildner (extended spectrum  $\beta$ -lactamase). Mittels  $\beta$ -Lactamase-Inhibitoren, wie z.B. Clavulansäure können diese Betalaktamasen wiederum gehemmt werden (Schulz-Stübner et al. 2019: S.47; Richter et al. 2019).
- 2.) Außerdem vermögen Bakterien, wie z.B. der Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*, gezielte Angriffsstrukturen der Antibiotika zu modifizieren (Ruppé, Woerther, and Barbier 2015). So kann die Veränderung des Penicillin-Binde-Proteins in PBP2a die notwendigen Peptidoglycan-Synthese-Schritte trotz der Anwesenheit von Betalactam-Antibiotika durchführen (Lim and Strynadka 2002).
- 3.) Ein anderer Resistenzmechanismus der Bakterien stellt die Modifikation von Zielstrukturen innerhalb der äußeren Bakterienmembran dar, wie z.B. veränderte Transportsysteme oder Porine; dies findet man bei gramnegativen Bakterien.
- 4.) Bei Vancomycin-resistenten *Enterokokken* vermindert die veränderte Peptidseitenkette im Peptidoglykan die Affinität des Vancomycin, sodass der Zellwandaufbau nicht blockiert werden kann.
- 5.) Eine Modifikation der ribosomalen Bindungsstelle kann das Andocken von Antibiotika erschweren oder verhindern, z.B. bei *Pseudomonas aeruginosa* beobachtet (Wright 2011).
- 6.) Andere veränderte Zielstrukturen, z.B. an der Gyrase, können zu einer Resistenz gegen Fluorchinolone führen. Eine veränderte Gyrase als Zielstruktur kann durch Fluorchinolone (Gyrase-Hemmer) nicht mehr blockiert werden, sie können somit die Replikation der Bakterien nicht mehr unterbinden.

Ein zusätzlicher Mechanismus wird in der Literatur zu bakteriellen Efflux-Pumpen beschrieben, die das Antibiotikum wieder aus den Bakterien befördern können, so dass im Bakterium keine wirksame Antibiotikakonzentration erreicht wird. Dies findet sich u. a. bei *P. aeruginosa*, Enterobakterien und *S. aureus* (Castanheira et al. 2014; Richter et al. 2019).

Untersuchungen zum Resistenzverhalten von MRE zeigen, dass häufig nicht nur Resistenzen gegenüber definierten Leitsubstanzen ausgebildet werden, sondern gegen ein breites Spektrum unterschiedlicher Antibiotikagruppen.

So wurden MRSA-Stämme entdeckt, die zusätzlich zu der Leitresistenz gegen Methicillin -

übertragen durch das *mecA*-Gen bzw. *mecC*-Gen - Ko-Resistenzen tragen gegen: Fluorchinolone, Makrolide und Clindamycin (Schulz-Stübner et al. 2019: S.50).

Auf Basis dieser Beobachtungen entstand der Begriff der Multiresistenz, der für unterschiedlichste Bakteriengattungen beschrieben ist.

## 2.2 Multiresistente Erreger

Es gibt einerseits viele Bakterien, die gegen Antibiotika resistent sind, aber keine Infektionen beim Menschen verursachen, wie z.B. der Vancomycin-resistente *Leuconostoc mesenteroides*.

Andererseits gibt es Bakterien, die Infektionen verursachen und bereits die Grundeigenschaft der Resistenz gegenüber vieler Antibiotika besitzen, wie z.B. *Stenotrophomonas maltophilia* der u.a. auch eine Carbapenem-Resistenz aufweist.

Demgegenüber sind bestimmte Bakterien häufig Auslöser für Infektionen beim Menschen und sind in der Regel durch Standardantibiotika gut zu behandeln, wie z.B. Staphylokokken oder *E. coli*. Wenn aus der Gruppe der häufigen Infektionserreger sich Subpopulationen herausbilden, die ein erweitertes Resistenzspektrum aufweisen, das in der Regel auch mehrere Antibiotikaklassen umfasst, dann spricht man von einem multiresistenten Erreger.

Viele Erreger erfüllen das Kriterium einer Multiresistenz, indem diese mit einer oder mehreren verschiedenen Resistenzeigenschaft/en vorkommen und häufig Auslöser von Infektionen beim Menschen sind.

In Deutschland und Europa stehen folgende drei Konstellationen der MRE im Vordergrund:

- 1.) Methicillin-resistenter *S. aureus*,
- 2.) Vancomycin-resistenter *Enterococcus faecium* und *Enterococcus faecalis* und
- 3.) eine heterogene Gruppe gramnegativer Stäbchenbakterien, die sowohl Enterobakterien als auch *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii* umfasst.

### 2.2.1 Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus aureus* gehört zur Gattung der Staphylokokken, und sind fakultativ anaerobe Haufenkokken (Fuchs 2014: 66).

Der Erreger gilt als fakultativ-pathogenes Bakterium und besiedelt bei bis zu 50% der Menschen natürlicherweise passager die Haut, wie z.B. Achsel, Leiste und Perineum, aber auch die Schleimhäute, bevorzugt den Nasenvorhof und Rachen, wo er auch monatelang persistieren kann. Zusätzlich können chronische oder offene Hautwunden leicht kolonisiert werden (Gatermann 2020b: 251; Groß 2013: 44). *S. aureus* kann schwere Weichteil- und

Knocheninfektionen oder auch nosokomiale Pneumonien auslösen.

Eine Übertragung von MRSA erfolgt direkt oder indirekt als Kontakt- und Schmierinfektion (Gatermann 2020b).

Durch das Zusammenwirken verschiedener Virulenzfaktoren können *S. aureus* pathogene Auswirkungen auf das Immunsystem haben. Das Enzym Koagulase aktiviert den letzten Schritt der Gerinnungskaskade oder exprimierte Oberflächenproteine verhindern die Adhäsion, sodass die Phagozytose durch eine immunkompetente Abwehr nicht stattfinden kann (Fuchs 2014). Auch die Teichonsäuren und Lipoteichonsäuren in der Zellwand zählen zu exogenen Pyrogenen, die eine starke Zytokin-Ausschüttung als Immunreaktion im Organismus auslösen können (Hof and Dörries 2014; Groß 2013).

Die Leitresistenz des Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* ist die gegen das im Namen enthaltene Methicillin, einem typischen  $\beta$ -Lactamantibiotikum. Methicillin wurde aufgrund seiner Toxizität von dem stabileren und besser lagerbaren Oxacillin im klinischen Gebrauch abgelöst. Die Resistenz des MRSA bezieht sich auf alle  $\beta$ -Lactam-Antibiotika und entsteht durch die Produktion spezieller Penicillin-bindender Proteine (PBP2a) der Bakterien, die schließlich eine sehr geringe Affinität zu diesen Betalaktam-Antibiotika haben. Dieses PBP2a wird durch das *mecA*-Gen kodiert (Apfalter 2003). Zusätzlich zu der genannten Leitresistenz können Resistenzen gegen Fluorchinolone, Makrolide oder Clindamycin bestehen (Schulz-Stübner et al. 2019: S.50).

Als Mittel der Wahl für die Therapie bei der sensiblen Variante des *Staphylococcus aureus* (MSSA) werden penicillinasefeste Penicilline, 1. Generation-Cephalosporine oder inhibitorgeschützte Penicilline angewendet. Bei MRSA sind Kombinationen von Glykopeptiden mit Rifampicin, mit Clindamycin oder Gentamicin, mit Fosfomycin oder Fusidinsäure (je nach Antibiogramm) indiziert. Linezolid kann als Monotherapie eingesetzt werden (orale bzw. i.v. Applikation möglich).

Die Kolonisationsdiagnostik erfolgt mittels Abstrichs von Haut und Schleimhäuten. Zu den typischen Abstrichlokalisationen zählen die Nasenvorhöfe, die Axillen, die Leisten oder die Bauchhaut. Hautveränderung unterschiedlichster Genese sind Risikoorte für eine MRSA-Besiedelung, beispielsweise Wunden, Eintrittspforten intravenöser Zugänge oder Shuntsituationen (KRINKO 2014; Mertz et al. 2007; KRINKO 2012; Cetinkaya, Falk, and Mayhall 2000a).

### 2.2.2 Vancomycin-resistente Enterokokken

Enterokokken sind grampositive Kettenkokken, fakultativ anaerob und natürliche Besiedler des menschlichen Intestinums.

Sie können Auslöser von Infektionen in Form von Harnwegsinfektionen, Cholezystitis, Cholangitis, Katheter-assoziierte Infektionen sein und bei hochimmunsupprimierten Patienten Endokarditis, Peritonitis und Sepsis auslösen (Gatermann 2020a: 281).

Eine Besonderheit von Enterokokken ist ihre bereits vorhandene intrinsische (natürliche) Resistenz gegenüber einiger antimikrobieller Substanzen, was die Therapiemöglichkeiten bei Infektion einschränken, insbesondere bei *E. faecium* (Groß 2013: 56).

Die klinisch relevante Vancomycinresistenz bezieht sich auf zwei Enterokokkenspezies: *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium* (Gatermann 2020a; Cetinkaya, Falk, and Mayhall 2000b). Diese zwei Spezies unterscheiden sich in ihrer natürlichen, primären Resistenz. So ist *E. faecalis* in der Regel Ampicillin-sensibel und *E. faecium* ist in der Regel resistent gegen Ampicillin (Lester et al. 2008).

Aufgrund des massiven Glycopeptidselektionsdrucks der letzten Jahrzehnte kam es 1988 zum Nachweis Vancomycin-resistenter Enterokokken (meist *E. faecium*, sehr selten <1% *E. faecalis*). Man unterscheidet mittlerweile sechs verschiedene Arten der Vancomycinresistenz bei VRE. Klinisch und epidemiologisch relevant sind die Typen VanA und VanB (Mutters NT 2013).

VanA beinhaltet eine Resistenz *in vitro* gegen Vancomycin und Teicoplanin. und VanB führt zu einer Resistenz *in vitro* gegen Vancomycin und zu einer Sensibilität *in vitro* gegenüber Teicoplanin (Holmes et al. 2013). Die Vancomycinresistenz ist vor allem bei *E. faecium* zu finden (Top et al. 2007). Die ARS (Antibiotika-Surveillance) beschreibt für Deutschland einen beständig niedrigen Anteil von VRE faecalis an allen *E. faecalis*-Isolaten <0,7% (2008-2019), aber einen beinahe vierfachen Anstieg des bereits höher liegenden Anteils an *E. faecium*-Isolaten von 7,4% (2008) auf 25,6% (2019).

Vermittelt durch Gencluster können diese Resistenzen sowohl zwischen Enterokokken als auch zwischen Enterokokken und anderen Bakterienarten übertragen werden (Klare et al. 2017; Apfalter 2003).

Eine Kolonisationsdiagnostik für das Vorliegen von VRE wird durch Rektalabstriche und nachfolgende selektive Kulturverfahren ermittelt (KRINKO 2014; Mertz et al. 2007; KRINKO 2012; Cetinkaya, Falk, and Mayhall 2000a).

### 2.2.3 Multiresistente gramnegative Bakterien

Diese heterogene Gruppe verschiedener Erregerspezies gramnegativer Stäbchenbakterien mit Multiresistenz wird durch die Sammelbezeichnung MRGN in Deutschland zusammengefasst. Hierunter zählen zwei wesentliche Gruppen. Einmal *Enterobacteriaceae* wie z.B. *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp.; zum anderen *Acinetobacter baumannii* und *Pseudomonas aeruginosa*.



Das typische Reservoir gramnegativer Bakterien ist im menschlichen Intestinum zu finden (KRINKO 2012). Sie sind häufig Auslöser von Harnwegsinfektionen, beatmungsassoziierten Pneumonien, Wundinfektionen oder Sepsis (Suerbaum, Hornef, and Karch 2020).

Vor allem die Produktion von Betalactamasen ist verantwortlich für die Resistenz gramnegativer Bakterien gegenüber Betalactam-Antibiotika. Diese Betalactamasen werden nach ihrem Hydrolysespektrum zugeordnet in Penicillinasen, Cephalosporinasen und Carbapenemasen, wobei Penicillinasen nur Penicillin, die Cephalosporinasen sowohl Penicilline als auch Cephalosporine und die Carbapenemasen zusätzlich alle weiteren Betalaktam-Antibiotika inaktiveren können (Valenza 2019).

Bei der Resistenz gegenüber Carbapenemen spielt zusätzlich zur Bildung der Carbapenemasen der Untergang bzw. das Fehlen bestimmter Proteinkanäle in der äußeren Membran (Porine) oder einer Überstimulation der Effluxsysteme eine bedeutende Rolle. So besteht ein Zusammenhang bei *P. aeruginosa* mit dem Verlust des Porins OprD, das zu einer verminderten Permeabilität der äußeren Membran und einer einhergehenden Imipenemresistenz führt (Valenza, 2019).

Eine vermehrte Expression des Effluxsystems MexAB-OprM kann zu einem verstärkten Transport eines Antibiotikums aus der Zelle heraus führen, was man bei einer Meropenemresistenz beobachtet hat (Castanheira et al. 2014; Richter et al. 2019).

Zusätzlich können Gramnegative eine Resistenz gegen Fluorchinolone (z.B. Ciprofloxacin) entwickeln. Die chromosomal lokalisierte Resistenz gegenüber Fluorchinolonen kann durch eine Veränderung der Zielstrukturen/-moleküle, wie die DNA-Gyrase und Topoisomerase IV, oder durch die Überstimulation des Effluxsystems verursacht werden. Enterobakterien können gegenüber Fluorchinolonen Low-level-Resistenzgene besitzen, die sich wieder auf den Plasmiden befinden (Ruppé, Woerther, and Barbier 2015).

Die Kolonisationsdiagnostik erfolgt mittels Abstrichtechnik rektal, von chronischen Wunden/ Hautveränderungen, von Eintrittspforten von Sonden und Kathetern (z.B. Tracheostoma) und wird anhand selektiver Kulturverfahren analysiert (KRINKO 2012).

Damit die gramnegativen Bakterien auch international in Studien zu Epidemiologie, Infektionen und Therapie verglichen werden können, hat sich eine Gruppe internationaler Experten des ECDC (European Centre for Disease and Prevention and Control) und der CDC (Centers for Disease Control and Prevention) gebildet.

Sie führten eine internationale Terminologie ein, die erworbene Resistenzprofile u.a. bei *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii* und *Pseudomonas aeruginosa* beschreiben (Magiorakos et al. 2012).

MDR (multidrug-resistant) wurde als erworbene Resistenz gegen mindestens einen Wirkstoff aus drei oder mehr antimikrobiellen Kategorien definiert. So stellen fünf Tabellen ausführlich und komplex die Antibiotikaklassen dar, die spezifisch den Erregern zugeordnet sind.

XDR (extensively drug-resistant) bedeutet bei *Enterobacteriaceae*, dass das Isolat für mindestens einen Wirkstoff in allen bis auf 2 oder weniger Antibiotika in Tabelle 2 resistent ist. Wenn *Enterobacteriaceae* gegen alle in Tabelle 2 aufgeführten Antibiotika resistent sind, liegt ein pandrug-resistant-(PDR) Bakterium vor (Magiorakos et al. 2012).

Diese komplexe Einordnung des ECDC und der CDC ist für die wissenschaftliche Betrachtung notwendig und hilfreich, aber für den Klinikalltag nur bedingt praktikabel. Daher hat in Deutschland die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut (KRINKO) als Herausgeberin regelmäßig aktualisierter Empfehlungen eine gesonderte Einteilung der in dem Begriff *ESKAPE*-enthaltenen gramnegativen Erreger etabliert (KRINKO 2012).

Das Ziel dieser Klassifikation ist, dem Kliniker eine Einordnung der Resistenzsituation zu ermöglichen, die auf der klinisch-mikrobiologischen Routinediagnostik basiert.

Diese enthält die Identifizierung des Erregers und das zugehörige Antibiogramm, dessen Testsubstanzen die klinische Anwendung widerspiegeln: Penicilline mit besonderer Wirksamkeit im gramnegativen Bereich, Cephalosporine der dritten Generation, Carbapeneme sowie Fluorchinolone.

Die in drei Stufen beschriebene erworbene Resistenz der gramnegativen Bakterien zeigt Resistenzen gegen folgende Leitsubstanzen

- 1.) Resistenz gegen Piperacillin,
- 2.) Resistenz gegen Cefotaxim/ Ceftazidim und
- 3.) Resistenz gegen Imipenem/ Meropenem.

Jede dieser Antibiotikagruppen ist durch eine Leitsubstanz definiert, die regelhaft im Antibiogramm der klinischen Diagnostik vertreten ist (*Tabelle 2*)

**Tabelle 2: MRGN-Klassifizierung der multiresistenten gramnegativen Erreger nach KRINKO**

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	Entero- bacteriaceae		Pseudomonas aeruginosa		Acinetobacter spp.	
		3- MRGN	4- MRGN	3- MRGN	4- MRGN	3- MRGN	4- MRGN
Acylureidopenicilline	Piperacillin	R	R	Nur eine der 4 Anti- biotika- gruppen wirksam	R	R	R
Cephalosporine der 3./4. Generation	Cefotaxim und/ oder Ceftazidim	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

(R= resistent / I= intermediär, sensibel bei erhöhter Dosierung / S= sensibel bei normaler Dosierung)

Für die Einordnung nach KRINKO ist entscheidend, welche Antibiotikaklassen bei den Erregern noch eingesetzt werden können.

Nach KRINKO besteht eine Multiresistenz für gramnegative Stäbchen, wenn mindestens gegenüber 3 von 4 Antibiotikaklassen eine Resistenz vorliegt (Gastmeier 2016; KRINKO 2012), woraus sich der Begriff 3MRGN und 4MRGN ableitet.

### 2.3 Aufnahme-/Punkt-Prävalenzen multiresistenter Erreger in Deutschland

Die untersuchte Häufigkeit von kolonisierten Patienten bei Aufnahme wird in der statistischen Größe Prävalenz angegeben. Ein Nebenziel der vorliegenden Arbeit ist, die Aufnahmeprävalenzen mit anderen aus der Literatur bekannten Prävalenzen in Deutschland zu vergleichen.

Betrachtet man die Prävalenz multiresistenter Erreger in der Literatur bezogen auf die untersuchte Patientenpopulation, findet man in der Regel Punkt-Prävalenzen v.a. in Untersuchungen zu Alten- und Pflegeeinrichtungen. Die Aufnahmeprävalenz ist auch eine Punktprävalenz, die sich im Gegensatz zur Punktprävalenz nicht auf einen kalendarischen Zeitpunkt bezieht, sondern auf einen bestimmten Lebenszeitpunkt jedes Studienteilnehmers, nämlich den der stationären Aufnahme (Dreier, Kramer, and Stark 2012). Hieraus folgt, dass in der Punktprävalenz sowohl bei Aufnahme kolonisierter Patienten diejenigen enthalten sind als auch die Patienten, die in der Einrichtung MRE bis zum Stichtag erworben haben.

Die in der Literatur beschriebenen Aufnahmeprävalenzen beziehen sich in der Regel auf Akutkrankenhäuser. Die darin untersuchte Patientenpopulation ist im Alter gestreut und nicht speziell auf geriatrische Patienten beschränkt. Diese sind meistens anteilig innerhalb der untersuchten Patientenpopulation vertreten, je nachdem welche Fachabteilung untersucht wird. Ein weiterer Aspekt ist, dass in der Regel viele Prävalenzstudien vor dem in dieser Arbeit untersuchten Studienzeitraum liegen.

### 2.3.1 Punktprävalenzen multiresistenter Erreger in Altenpflegeeinrichtungen

Die Punktprävalenz in Altenheimen und Pflegeeinrichtungen wurde meist an einem kalendarischen Stichtag innerhalb eines Screenings auf verschiedene multiresistente Erreger erhoben.

In den Jahren 2011-2013 in Deutschland werden folgende Spannbreiten an Punktprävalenzen für multiresistente Erreger beschrieben: für MRSA bei 5-10%, für VRE bei 0-3% und für ESBL (3-MRGN) bei 4-27% (Becker and Diel 2017; Heudorf et al. 2014; Ruscher et al. 2014). Diese Arbeiten wurden vor dem hier untersuchten Studienzeitraum angefertigt.

Eine aktuellere Studie von Sommer et al. (2021) gibt für die Jahre 2017/18 folgende Punktprävalenzen in einem Altenpflegeheim Sachsen an: MRSA 2,0%, VRE 0,4% und MRGN 7,2%.

### 2.3.2 Aufnahmeprävalenzen multiresistenter Erreger in Akutkrankenhäusern

Die Aufnahmeprävalenz bezieht sich auf die Häufigkeit MRE-besiedelter Patienten bei stationärer Aufnahme in einem definierten diagnostischen Zeitfenster.

Die Aufnahmeprävalenzen MRE-kolonisierter Patienten in Akutkrankenhäusern in Deutschland werden in den Jahren 2014-2018 wie folgt beschrieben: MRSA 1,4 -2%, VRE 1-5,7%, 3-MRGN 5 -10% (Raschpichler et al. 2020; Boldt et al. 2018; Sommer et al. 2021; Bui 2021).

### 2.3.3 Aufnahmeprävalenzen multiresistenter Erreger in speziellen, nicht-geriatrischen Patientenpopulationen

In der Literatur sind in der Regel nicht speziell geriatrische Patienten bei stationärer Aufnahme untersucht. Man findet zu einzelnen Fachabteilungen Prävalenzstudien. Unten aufgeführt sind als Beispiele die untersuchte Patientenpopulation innerhalb deutscher Intensivstationen und neurologischer Rehabilitationszentren in Deutschland.

Im Rahmen der KISS (Krankenhaus Infektions-Surveillance System) sind im Jahr 2013/14 Aufnahmeprävalenzen von 341 Intensivstationen aus 274 Krankenhäusern in Deutschland erhoben worden, die sowohl chirurgische, internistische und interdisziplinäre Fachbereiche abdecken: MRSA 1,4% Patienten, MRGN 1,3% Patienten, VRE 0,24% Patienten (Maechler et al. 2015).

Von insgesamt 16 neurologischen Rehabilitationszentrum in Deutschland wurden 754 Patienten im März 2014 bei Aufnahme auf MRE gescreent. Das Alter der untersuchten Patientenpopulation betrug 68 Jahre  $\pm$  14,8 Jahre; die Aufnahmeprävalenz von VRE betrug 2,1 % (21/ 754), von MRSA 7 % (53/ 754) und ESBL 12,6 % (95/ 754) (Rollnik et al. 2017).

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

Die vorliegende Studie untersuchte in einem definierten, retrospektiven Zeitraum an einem Standort eine eingegrenzte Studienpopulation und ist daher als monozentrische, retrospektive epidemiologische Kohortenstudie einzuordnen.

Gegenstand der Studie war die Aufnahmeprävalenz für MRE, d.h. für multiresistente gramnegative Keime (MRGN), vancomycinresistente Enterokokken (VRE) und methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) in einem geriatrischen Krankenhaus in Baden-Württemberg im Zeitraum von 01.01.2015 bis 31.10.2018.

### **3.2 Studienpopulation**

#### **3.2.1 Einschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden alle Patientenfälle, die in dem definiertem Studienzeitraum 01.01.2015 bis 31.10.2018 in der Fachklinik für Geriatrie AGAPLESION BETHANIEN KRANKENHAUS HEIDELBERG aufgenommen wurden.

Zu der ausgewählten Studienpopulation zählten ausschließlich geriatrische Patienten, deren Kolonisationsstatus bezogen auf MRSA, VRE und MRGN anhand von Screening-Abstrichen untersucht wurde.

Eingeschlossen wurden nur Fälle mit Screening im Zeitfenster von Aufnahmetag (Tag 1) bis Tag 3 ab Aufnahme. Dieses Zeitfenster entspricht den KRINKO-Empfehlungen, nur Nachweise in diesem Intervall als vor dem aktuellen Aufenthalt erworben zu bewerten.

Bei Untersuchungen im späteren Verlauf kann ein nosokomialer Erwerb von MRE im aktuellen Aufenthalt nicht mehr sicher ausgeschlossen werden (KRINKO 2020). Diese Festlegung lehnt an die Kriterien eines nosokomialen Nachweises, die definiert sind, dass der Nachweis frühestens der Tag 3 des Krankenhausaufenthaltes ist.

#### **3.2.2 Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen wurden Fälle ohne vorliegendes MRE-Screening. Weiterhin ausgeschlossen wurden Fälle mit Screening-Untersuchungen, deren Erstdurchführung später als Tag 3 des Aufenthalts stattfanden. Ausschlaggebend für diese Eingrenzung ist das Datum, an dem das Screening durchgeführt wurde, nicht das Datum der Erstellung des mikrobiologischen Befundes.

### 3.3 Diagnostik der Kolonisation mit multiresistenten Erregern

Das Krankenhaus AGAPLESION BETHANIEN KRANKENHAUS HEIDELBERG hat kein hauseigenes mikrobiologisches Labor, sondern arbeitet mit einem externen, akkreditiertem Einsendelabor zusammen.

Die mikrobiologischen Befunde dieses externen Labors werden in das Krankenhausinformationssystem patientenbezogen abgelegt, sodass retrospektiv nachverfolgt werden kann, wann die Diagnostik durchgeführt wurde, wann der Laboreingang erfolgt ist und wann sowie mit welchen Befundergebnissen der Befund durch das Labor erstellt und an das Krankenhaus zurückgeführt wurde.

Die mikrobiologische Diagnostik erfolgt in Form einer Abstrichdiagnostik und orientiert sich an der Empfehlung der KRINKO. So gibt es je nach Erreger eine definierte Abstrichlokalisation. (KRINKO 2005).

In dieser Untersuchung wurden im Eingangsscreening zunächst Abstriche aller aufgenommenen Patienten auf MRSA von Nase und Rachen, bei VRE und MRGN rektal durchgeführt.

Hatten die Patienten besondere Hautveränderungen (z.B. chronische Wunden, Ulcera, Dekubitus, Gangrän, Nekrosen) oder potentielle Erregereintrittspforten (z.B. Dauerkatheter, zentraler Venenkatheter, peripherer Venenkatheter, Magensonde) sind diese in das Screening mit aufgenommen worden.

Die mikrobiologische Diagnostik wurde mittels standardisierter selektiver Kulturverfahren durchgeführt.

#### 3.3.1 Diagnostische Kulturverfahren für den Nachweis multiresistenter Erreger

##### 3.3.1.1 MRSA-Nachweis

Der BBL™ CHROMagar™ MRSA II ist ein Selektiv- und Indikatormedium.

Alle *S. aureus*-Stämme besitzen das Enzym Phosphatase. Dieses Enzym führt durch das im MRSA-Agar enthaltene Chromogen zu einer malvefarbenen Färbung.

Eine Antibiotikamischung unterdrückt die Begleitflora und die MSSA-Stämme im Wachstum.

Bei Anforderung MRSA-Aufnahme-Screening Kultur oder MRSA-Kultur wird eine MRSA-Agar-Platte beimpft, über Nacht bei  $36 \pm 1$  °C inkubiert und nach 18-24 Std. abgelesen und befundet.

Die Ergebnisbewertung des MRSA-II-Agars erfolgt:

Negativ: kein Wachstum oder Wachstum von weißen Kolonien → KMRSA= kein Wachstum von MRSA

Positiv: malvefarbene Kolonien → Koagulase pos. → Verdacht auf MRSA → Bestätigung und weiteres Vorgehen fallabhängig

Die Bestätigung erfolgt dann am MALDI-TOF-MS (Abkürzung für "Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization - Time of Flight - Mass Spectrometry"), ein System zur Identifizierung von Mikroorganismen mittels Massenspektrometrie, erneuter Identifizierung und nachfolgender Resistenzbestimmung.

### 3.3.1.2 VRE-Nachweis

Die VRESelect™-Platte ist ein chromogenes Selektivmedium zum Nachweis und zur Differenzierung von *E. faecium* und *E. faecalis* mit erworbener Vancomycin-Resistenz (VRE). Die Platte enthält einen antibiotischen und antimykotischen Zusatz sowie Vancomycin (8 µg/L). Die Selektivmischung hemmt das Wachstum der meisten gramnegativen und grampositiven Keime sowie von Hefen und Schimmelpilzen.

Dies ermöglicht: spezifische und selektive Anzucht von VRE, den Direktnachweis und Differenzierung von *E. faecium* und *E. faecalis* durch charakteristische Färbung der Kolonien

*E. faecium*: pinkfarbene Färbung der Kolonien

*E. faecalis*: blaue Färbung der Kolonien

Die Bestätigung erfolgt dann am MALDI-TOF-MS.

### 3.3.1.3 MRGN-Nachweis

Zur Einteilung als 3- bzw. 4MRGN werden 4 Antibiotika-Klassen mit jeweils ein oder zwei Antibiotika betrachtet:

- Penicilline           Leitsubstanz: Piperacillin
- Cephalosporine    Leitsubstanzen: Cefotaxim, Ceftazidim
- Carbapeneme       Leitsubstanzen: Imipenem, Meropenem
- Chinolone           Leitsubstanz: Ciprofloxacin

Zu 3MRGN zählen gramnegative Stäbchen mit Resistenzen gegenüber 3 der 4 Antibiotikaklassen. 4MRGN besitzen Resistenzen gegenüber allen 4 Antibiotikaklassen oder mit Nachweis einer Carbapenemase.

Der Biplatte CHROMagar™ KPC/ ESBL ist ein chromogenes Selektivmedium für ESBL-bildende Enterobacterales und der Chromagar CPE dient der Identifizierung von Carbapenemase-bildenden Keimen und wird bei der Anforderung 4MRGN eingesetzt.

Der CPE Chromagar enthält eine Antibiotikamischung, die ein selektives Wachstum von Cephalosporin-resistenten bzw. von Carbapenemase-resistenten Enterobacteriaceae ermöglicht. Zusätzlich sind zwei chromogene und ein nicht chromogenes Substrat enthalten,



die eine direkte Identifizierung der häufigsten Cephalosporin-resistenten/ Carbapenemase-resistenten Enterobacterales ermöglichen:

*E. coli*: spontane rosa bis hellviolette Färbung

*Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Citrobacter*: blaue bis blau-grüne oder violette Färbung.

*Proteus, Providencia, Morganella*: farblos bis gelbbraun bis zu blassblauen Kolonien, umgeben von braunen Höfen

Bei Wachstum von gramnegativen Stäbchen auf den Selektiv-Agar-Nährböden wird eine automatisierte Resistenzbestimmung mittels Vitek-2 und bei Bedarf eine Keimdifferenzierung durchgeführt mittels MALDI-TOF-MS.

Die Protokollierung der Ergebnisse erfolgt durch Bewertung der Antibiotika als S (sensibel), I (intermediär) oder R (resistent) im Befund.

### 3.4 Datenerhebung

Der gesamte Krankenhausaufenthalt der Studienteilnehmer ist in einer elektronischen Krankenhausakte des Krankenhausinformationssystems ORBIS des AGAPLESION BETHANIEN KRANKENHAUS HEIDELBERG patientenbezogen anhand von Patientennummern und Fallidentifikationsnummern dokumentiert. Diese Dokumentation dient als eine Quelle der Primärdaten für die Studie. Sie beinhalten u.a. Aufnahme datum, Entlassdatum und Geschlecht.

Das Studienkrankenhaus verfügt nicht über ein eigenes mikrobiologisches Labor. Es beauftragt ein für diese Diagnostik akkreditiertes Einsendelabor.

Die an das Krankenhaus zurückübermittelten Befunde des mikrobiologischen Labors beinhalten u.a. Fallnummer, Entnahmedatum und mikrobiologische Ergebnisse des MRE-Aufnahmescreenings.

Bei der Zusammenführung der Daten aus dem Krankenhausinformationssystem ORBIS und den mikrobiologischen Daten mussten diese zunächst auf Übereinstimmung und Richtigkeit überprüft und bereinigt werden. Für die deskriptive Auswertung wurde das Programm STATA (STATA Corp. 2019. Stata Statistical Software: Release 16. College Station, Texas: Stata Corp. LLC) verwendet. Die graphische Darstellung der Balkendiagramme erfolgte mittels GraphPadPrism-Software 9.0 (GraphPad Software, San Diego, CA 92108).

Es wurden zwei Datenquellen herangezogen:

- 1.) die elektronische Patientenakte aus dem Krankenhausinformationssystem ORBIS und
- 2.) die mikrobiologischen Daten, die durch das Labor generiert werden, wo die Diagnostik durchgeführt wurde.

Die Daten aus der elektronischen Patientenakte (1.) enthielten: Name, Vorname, Geschlecht, Geburtsdatum, Fallidentifikationsnummer, Aufnahmezeitpunkt und Entlassungszeitpunkt. Die Daten des betreuenden mikrobiologischen Labors (2.) beinhalteten: Name, Vorname, Geburtsdatum, Fallidentifikationsnummer, Entnahmedatum, den Erreger als Negativbefund (d.h. „kein Nachweis von“ des jeweiligen Erregers) oder den Erreger als Positivbefund, das heißt der Erregername mit dazugehörigen Antibiogramm wurde aufgeführt.

### 3.5 Datenauswertung

Die Daten aus den beiden Quellen wurden auf Basis der jeweiligen Fallidentifikationsnummer in Microsoft Excel 2010 zusammengeführt. Bei fehlender oder fehlerhafter Fallnummer zu einem mikrobiologischen Befund wurden patientenbezogene Daten, wie Name, Vorname, Geburtsdatum zu Hilfe genommen, um den Befund einem Patientenaufenthalt zuzuordnen. Nach der Zusammenführung wurden die Daten pseudonymisiert, indem Name, Vorname, Geburtsdatum des Patienten entfernt wurden, und nur unter Verwendung von errechnetem Alter zum Zeitpunkt der Entnahme, Geschlecht und Fallnummer ausgewertet.

Die Daten werden nach dem Abschluss des Forschungszwecks anonymisiert.

Bei Mehrfachaufenthalten eines Patienten innerhalb des beobachteten Studienzeitraumes wurde jeder im Krankenhausinformationssystem aufgeführte Patientenfall separat betrachtet, unabhängig davon, ob Voraufenthalte innerhalb oder außerhalb des Studienzeitraums bestanden.

Bei der Berechnung des Vorkommens von 3 und 4MRGN in 4.5.1 wird jeder MRE als ein Fall gezählt, d.h. liegen zwei unterschiedlich positive MRGN-Nachweise eines Patienten vor, wird dies als zwei separate Fälle gewertet, weil dies für den Patienten zwei unabhängige Risiken einer der Kolonisation nachfolgenden Infektion darstellt.

Die Aufnahmeprävalenz wird jeweils als Anteil der Patientenfälle im interessierenden Zeitraum berechnet, bei dem jeweils für die MRE-Kategorien MRSA, VRE und MRGN ein positives Ergebnis des Aufnahmescreenings vorlag.

Für die MRE-Kategorie MRGN wurden die Aufnahmeprävalenzen ggf. zusätzlich für verschiedene Erregerspezies berechnet. Diese Auswertung wurde mit Hilfe der Software Stata SE durchgeführt.

Änderungen in der jährlichen Aufnahmeprävalenz im Studienzeitraum werden statistisch auf Trend untersucht.

## 3.6 Statistisches Design

### 3.6.1 Statistische Methoden

Summenstatistiken wurden als Anteil (kategorische Variablen) oder als Median mit Interquartilsintervall (nicht normalverteilte kontinuierliche Variablen) präsentiert.

Die Aufnahmeprävalenz wurde jeweils als Anteil der Patientenfälle, bei dem für die MRE-Kategorien MRSA, VRE und MRGN ein positives Ergebnis des Aufnahmescreenings vorlag, an allen Patientenfällen im interessierenden Zeitraum, d.h. sowohl im Gesamtstudienzeitraum sowie jährlich, einschl. 95%-Konfidenzintervall (KI) beschrieben.

Für die MRE-Kategorie MRGN wurden die Aufnahmeprävalenzen zusätzlich für einzelne Erregerspezies berechnet. Änderungen in der jährlichen Aufnahmeprävalenz im Studienzeitraum wurden anhand des Chi-Quadrat-Tests auf linearen Trend untersucht.

Zusätzlich zur deskriptiven Statistik wurde eine explorative Datenanalyse zur Identifikation möglicher Risikofaktoren für MRE-Kolonisation durchgeführt, wie z.B. Alter, Geschlecht.

Für die Untersuchung der Stärke einer Assoziation zwischen Patientencharakteristika und MRE-Kolonisationsstatus wurde der Chi-Quadrat-Test für kategorische Variablen eingesetzt. In diesem Zusammenhang resultierende p-Werte haben nur deskriptiven Charakter und wurden nicht mit einem festen Signifikanzniveau verglichen.

### 3.6.2 Fallzahlplanung

Da es sich um eine retrospektive Datenanalyse handelt, wurde aus praktischen Gründen keine formale Fallzahlplanung durchgeführt. Ausgehend von etwa 3000 Patienten/ Jahr gingen wir überschlagsmäßig von ca. 11 000 Fällen im Studienzeitraum aus.

Bei an der publizierten Literatur orientierten erwarteten Aufnahmeprävalenzen von jeweils 15% für MRGN und VRE bzw. 2% für MRSA in der gesamten Studienpopulation (Zeitraum 2015-2018) waren 95%-KIs von jeweils 14,3-15,7% bzw. 1,7-2,3% zu erwarten.

Für die jährliche Auswertung waren 95%-KIs von 13,7-16,3% für MRGN und VRE bzw. 1,5-2,5% für MRSA zu erwarten.

Auf Basis dieser Schätzungen wurde die Fallzahl als ausreichend für die geplanten Auswertungen erachtet.

## **3.7 Rechtliche und ethische Aspekte**

### **3.7.1 Deklaration von Helsinki**

Die Untersuchung wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki in ihrer aktuellen Fassung durchgeführt.

### **3.7.2 Begutachtung durch die Ethikkommission**

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg hat dem Forschungsvorhaben am 30.3.22 zugestimmt (Zeichen S-220/2022).

Diesem Votum hat sich die Ethikkommission der Landesärztekammer Hessen in einem Zweitvotum am 9.5.22 angeschlossen (Vorgangsnummer 2022-2950-zvBO).

### **3.7.3 Begründung zum Verzicht einer studienspezifischen Einwilligung**

Der Krankenhausaufnahmevertrag (Version 2015) des AGAPLESION BETHANIEN KRANKENHAUS HEIDELBERG beinhaltet eine generelle Zustimmung für die Verwendung der medizinischen Daten für die wissenschaftliche Auswertung in pseudonymisierter Form.

Da die retrospektive Auswertung der Patientendaten zum Zeitpunkt ihrer Erhebung noch nicht absehbar war, erfolgte keine separate Aufklärung und Einwilligung zum Zweck dieser Studie.

Es wurde darauf verzichtet, die Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten nachträglich einzuholen, da dies einen unverhältnismäßigen Aufwand bedeutet hätte. Der Aufwand einer prospektiven Durchführung der Studie hätte nicht im Verhältnis zum erwarteten Nutzen der Ergebnisse gestanden. Darüber hinaus wäre der Erfolg der Recherche aktueller Kontaktdaten von Patienten und Patientinnen, die 2015-2018 teilweise bereits hochbetagt waren, fraglich gewesen.

## **3.8 Datenschutzkonzept**

Die Namen der Patienten und alle anderen vertraulichen Informationen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und den Bestimmungen der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) sowie des Landes- bzw. Bundesdatenschutzgesetzes (LDSG bzw. BDSG).

Eine Weitergabe von Patientendaten erfolgte nicht. Dritte erhielten keinen Einblick in Originalunterlagen.

Im Rahmen der Standardbetreuung innerhalb des Konzerns hatte die zuständige Hygienikerin Zugriff auf die für die Durchführung der Studie erforderlichen Primärdaten der Patienten des AGAPLESION BETHANIEN KRANKENHAUS HEIDELBERG im elektronischen Krankenhausinformationssystem, dem sie die erforderlichen Patientenfalldaten entnehmen konnte.

Die mikrobiologischen Daten stellte das die Klinik versorgende mikrobiologische Labor als passwortgeschützte Datei auf einem passwortgeschützten mobilen Datenträger zur Verfügung, der der Hygienikerin übergeben wurde.

Die Zusammenführung, Auswertung und elektronische Speicherung der Daten wurde ausschließlich auf einem geschützten Server von AGAPLESION HYGIENE durchgeführt.

Zugriff auf die auf dem o.g. Server gespeicherten Studiendaten hatten nur die für die Datenauswertung verantwortlichen Personen. Alle Schritte der Datenerhebung und -auswertung wurden in einer Umgebung durchgeführt, die allen Datenschutzmaßnahmen der Zentralen IT des AGAPLESION Konzerns unterliegt.

Nach Abschluss der Datenauswertung liegen die pseudonymisierten Daten fünf Jahre gespeichert vor. Der nicht pseudonymisierte Datensatz wurde mit Abschluss der Pseudonymisierung vom Server gelöscht.

Die Zuordnung der pseudonymisierten Daten zu konkreten Personen ist nur anhand einer elektronischen Liste möglich, die auf einen Datenträger gebrannt in einem verschlossenen Schrank bei AGAPLESION HYGIENE, Institut für Hygiene und Umweltmedizin (AGAPLESION FRANKFURTER DIAKONIEKLINIKEN, Wilhelm-Epstein-Str. 4, 60431 Frankfurt) getrennt von den Studienunterlagen aufbewahrt ist. Diese ist nur der für die Datenauswertung verantwortlichen Person zugänglich. Eine Entschlüsselung erfolgt nicht.

Die Studienleitung hat alle angemessenen Schritte unternommen, um den Schutz der Daten gemäß der deutschen Datenschutzgrundverordnung zu gewährleisten. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert und Dritte erhalten keinen Einblick in personenbezogene Originalunterlagen.

## 4 Ergebnisse

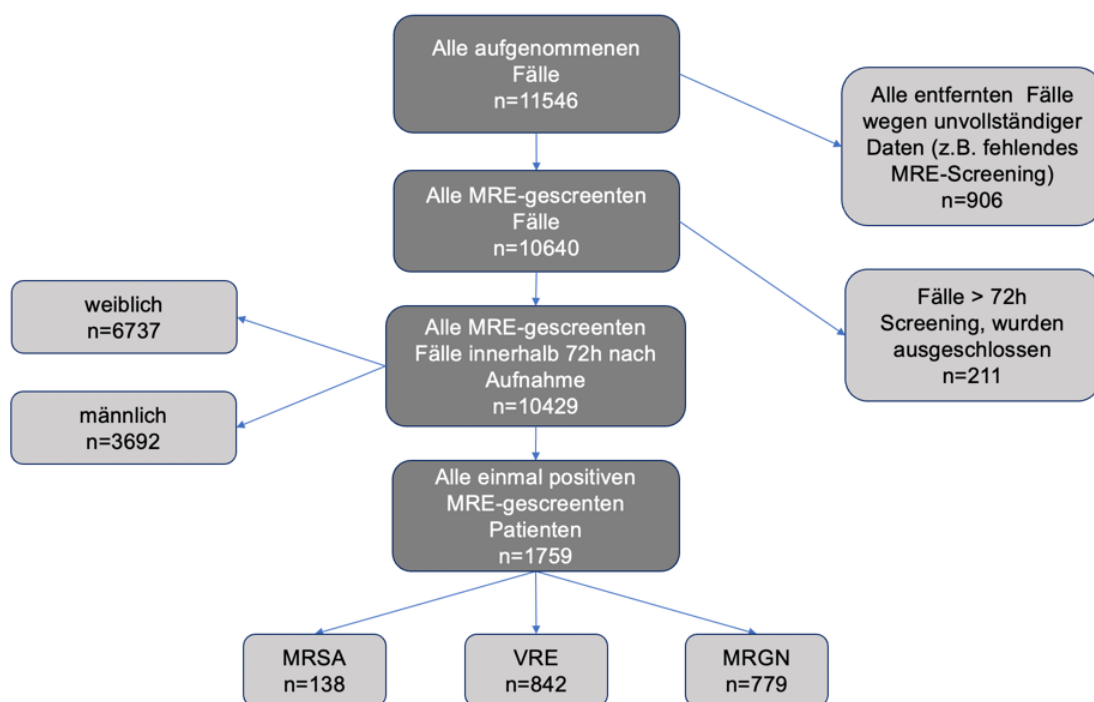
### 4.1 Stratifizierung der Patientenpopulation des Aufnahmescreenings zu multiresistenten Erregern

Im Zeitraum von Januar 2015 bis Oktober 2018 wurden 11546 Fälle in der geriatrischen Fachklinik AGAPLESION BETHANIEN KRANKENHAUS HEIDELBERG aufgenommen. 906 der Fälle wurden aufgrund unvollständiger Daten, fehlender Aufnahmescreenings und fehlerhafter Datenübertragung ausgeschlossen. Weitere 211 Fälle wurden ausgeschlossen, weil die MRE-Diagnostik später als 72h nach Aufnahme durchgeführt wurde.

Schließlich wurde von den insgesamt 11546 Fälle 10429 (90,3%) innerhalb der 72h nach Aufnahme ein MRE-Screening (MRSA, VRE, MRGN) nach Protokoll durchgeführt.

Die schematische Darstellung der eingeschlossenen Fälle für die Prävalenzdiagnostik ist in *Abbildung 1* nachzuvollziehen.

Von der in der Prävalenzauswertung berücksichtigten Patientenpopulation sind 6737 (64,6%) weiblich und 3692 (35,4%) männlich.



*Abbildung 1: Schematische Darstellung der Stratifizierung der Studienpopulation*

## 4.2 Alters- und Geschlechtsverteilung der untersuchten Studienpopulation

Die Alters- und Geschlechtsverteilung der Studienpopulation ist in der *Tabelle 3* dargestellt.

Das Alter der getesteten Fallpatienten betrug 54 Jahre – 104 Jahre (Median: 80 Jahre, Interquartilsintervall 77- 88 Jahre, *Abbildung 2*).

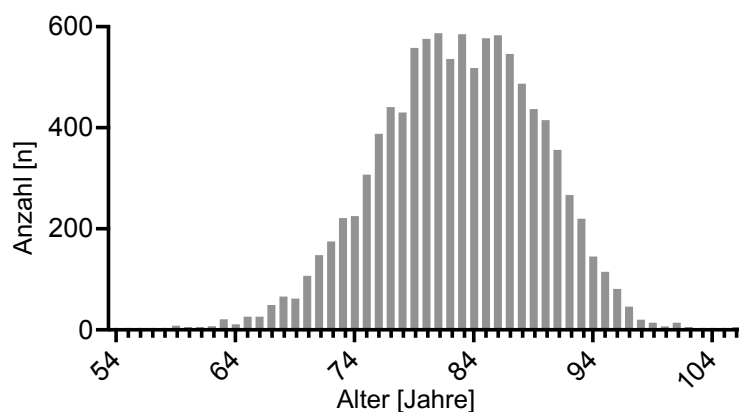
**Tabelle 3: Patientenmerkmale der Studienpopulation**

Untersuchte Studienpopulation	
n=10 429	
Alter	Jahre
Mittelwert	80
Standardabweichung	± 15,4
Skala	54 – 103
Alterskategorie	n (%)
< 75 Jahre	1165 (11,2%)
> 75 Jahre	9264 (88,8%)
Geschlecht	n (%)
Weiblich	6737 (64,6%)
Männlich	3692 (35,4%)

Die Altersverteilung der relevanten Patientenpopulation zeigt eine Skala mit einem Minimum von 54 Jahren (jüngster Fallpatient) und einem Maximum von 106 Jahren (ältester Fallpatient); der Mittelwert liegt bei 80 Jahren. Das 1. Quartil zeigt, dass 25 % der Studienteilnehmer jünger als 77 Jahre alt sind und etwa 75% sind jünger als 88 Jahre (Quartilsabstand: 11).

Der Medianwert der untersuchten Population liegt bei 80 Jahren

Dargestellt ist die Altersverteilung der geriatrischen Patientenpopulation in *Abbildung 2*.



**Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der Patientenfälle nach Alter**

Die Geschlechterverteilung von Männern und Frauen in den einzelnen Jahren 2015-2018 ist in *Tabelle 4* aufgeführt.

Die Verteilung von Männern und Frauen während des gesamten Studienzeitraumes ist fast gleichbleibend. Frauen sind während des gesamten Zeitraumes 2015-2018 mehr vertreten (61,6%-67%, Tabelle 4).

**Tabelle 4: Studienpopulation nach Geschlecht und Aufnahmejahr, 2015-2018**

Erhebungsjahr	Fallzahl gesamt [n]	Männer	Frauen	Männer	Frauen
		Fallzahl [n]	Fallzahl [n]	Anteil [%]	Anteil [%]
2015	2693	890	1803	33,05	66,95
2016	2772	989	1783	35,68	64,32
2017	2698	942	1756	34,91	65,09
2018	2266	871	1395	38,44	61,56
<b>Insgesamt</b>	<b>10429</b>	<b>3692</b>	<b>6737</b>	<b>35,4</b>	<b>64,6</b>



### 4.3 Ergebnisse MRSA-Screening

Die *Tabelle 5* stellt alle jährlich von 2015-2018 gescreenten Fälle und davon den Anteil MRSA-positiver getesteter gegenüber.

Der Gesamtzeitraum wird abschließend in der letzten Zeile berücksichtigt.

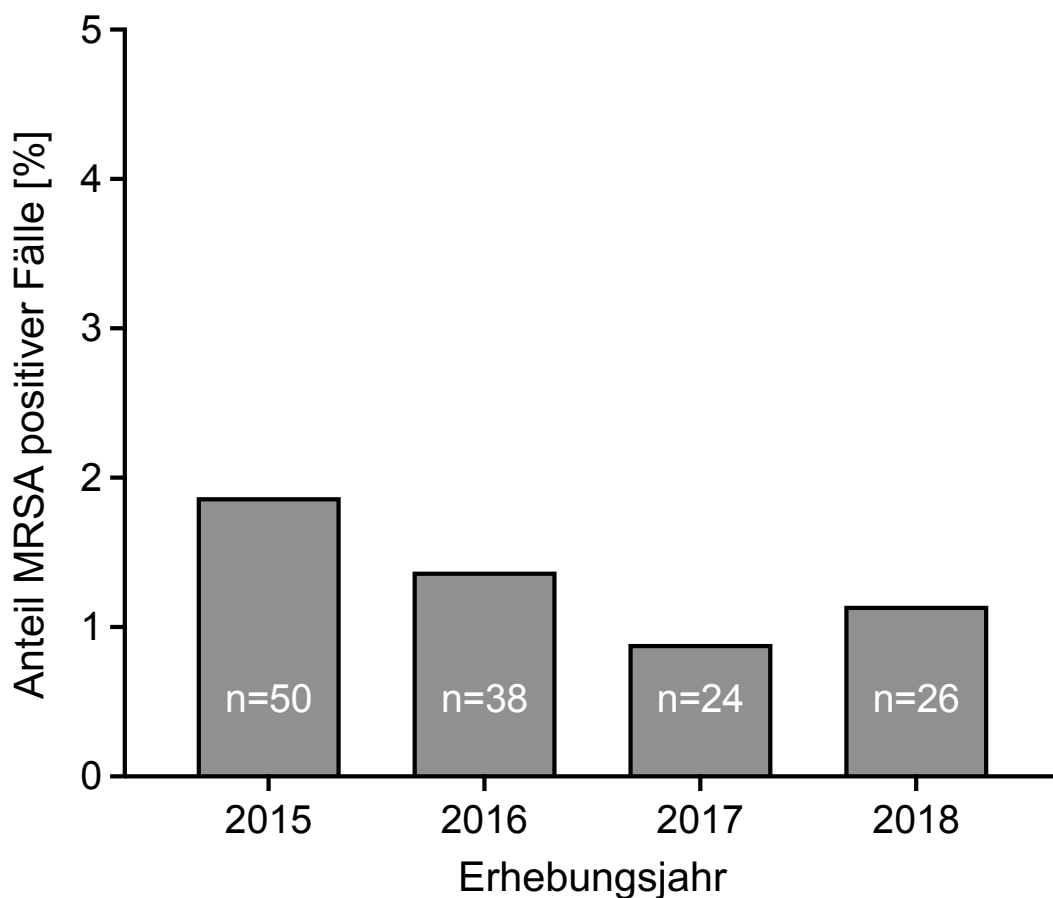
Der Anteil MRSA-positiv gescreenter an allen Fällen bei Aufnahme betrug im gesamten Zeitraum 1,3% (95%-KI: 1,1-1,5%) und schwankte zwischen 1,9% (95%-KI: 1,4-2,4%) im Jahr 2015 und 0,9% (95%-KI: 0,5-1,2%) im Jahr 2017 (Chi-Quadrat-Test auf linearen Trend  $p < 0,01$ , *Tabelle 5*, *Abbildung 3*).

Das angegebene Konfidenzintervall, das den Wert 0 nicht einbezieht, trifft eine Aussage über unsere erhobene Datenqualität zur MRSA-Aufnahmeprävalenz, die mit dem Wert 1,3% angegeben ist.

***Tabelle 5: Studienpopulation nach Ergebnis MRSA-Screening und Aufnahmejahr***

Erhebungsjahr	Fallzahl [n]	MRSA positive Fälle	
		Anzahl [n]	Anteil [%]
2015	2674	50	1,87
2016	2772	38	1,37
2017	2706	24	0,89
2018	2277	26	1,14
<b>Insgesamt</b>	<b>10429</b>	<b>138</b>	<b>1,32</b>

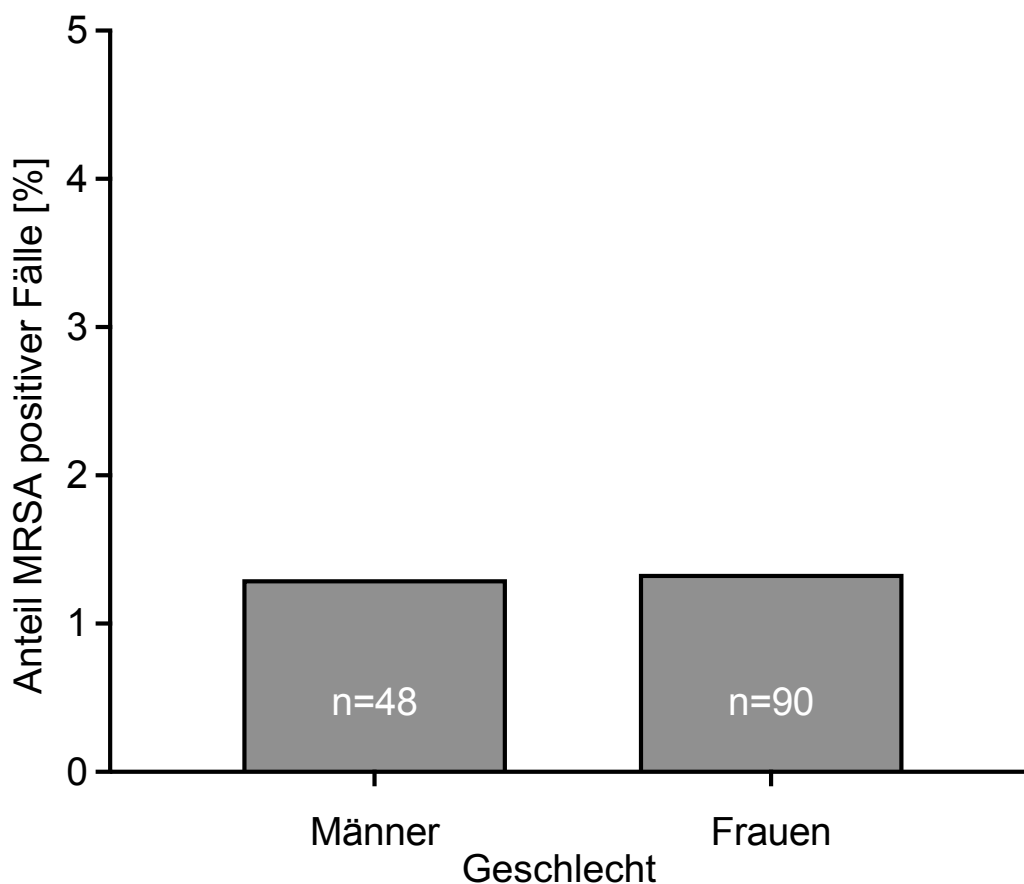
In *Abbildung 3* werden die in der *Tabelle 5* aufgeführten Ergebnisse zur Verteilung von MRSA in der gescreenten Patientenpopulation graphisch in Form eines Balkendiagramms dargestellt. Aufgetragen sind der Anteil MRSA-positiv gescreenter Fälle gegen die Jahre, in denen die Daten erhoben worden sind. Da die prozentualen Anteile der MRSA-positiv getesteten Fälle unter 5% liegen, fällt die Skalierung der y-Achse zur vereinfachten Darstellung von 0-5% aus. Innerhalb der Balken sind zur Übersicht die absolute Zahl  $n$  der positiv-gescreenten Fälle aufgeführt. Zu sehen ist ein Abfall des Anteils MRSA-positiv-gescreenter Fälle bis zum Jahr 2017 mit einem darauffolgenden leichten Anstieg im Folgejahr 2018.



**Abbildung 3:** Anteil MRSA-positiver Fälle an allen Patientenfällen nach Aufnahmejahr

In *Abbildung 4* ist die Verteilung des Anteils MRSA-positiv gescreenter Fälle von Männern und Frauen graphisch in Form eines Balkendiagramms dargestellt. Die Geschlechterverteilung in *Tabelle 4* der gesamten Studienpopulation zeigt, dass Frauen (64,6%) einen fast doppelt so hohen Anteil einnehmen als Männer (35,4%).

Die absoluten Zahlen  $n$  innerhalb der Balken zeigen bei den Frauen einen höheren numerischen Wert. Insgesamt erkennt man allerdings keinen Unterschied zwischen dem Anteil MRSA-positiv getesteter Frauen (1,3%, 95%-KI: 0,5- 3,1%) zu Männern (1,3%, 95%-KI: 0,5- 3,1%).



**Abbildung 4:** Anteil MRSA-positiver Fälle an allen Patientenfällen nach Geschlecht, 2015-2018

In *Tabelle 6* sind die Verteilung der Männer und Frauen bezogen auf die MRSA-positiv-gescreenten Fälle dargestellt.

In den Jahren 2015 bis 2017 ist kaum ein Unterschied zwischen MRSA-positiv gescreenter Männer und Frauen zu erkennen (1,8% vs. 1,9%, 1,3% vs. 1,4% und 0,85% vs. 0,9%). Im Jahr 2018 ist der Anteil der MRSA-positiv-gescreenten Männer leicht höher als der Anteil der Frauen (1,26% vs. 1,08%).

Insgesamt erkennt man einen Abfall von 2015 bis 2018 sowohl bei dem Anteil MRSA-positiv-gescreenter Männer als auch bei den Frauen (Männer: von 1,8% 2015 auf 1,26% 2018; Frauen: von 1,89% 2015 auf 1,08% 2018).

***Tabelle 6: Anteil MRSA-positiv-gescreenter Patientenfälle bezogen auf Frauen/ Männer der einzelnen Jahre 2015-2018***

Erhebungsjahr	Männer Fallzahl [n]	Frauen Fallzahl [n]	MRSA-positive Fälle			
			Männer		Frauen	
			Anzahl [n]	Anteil [%]	Anzahl [n]	Anteil [%]
2015	890	1803	16	1,80	34	1,89
2016	989	1783	13	1,31	25	1,4
2017	942	1756	8	0,85	16	0,91
2018	871	1395	11	1,26	15	1,08
<b>Insgesamt</b>	<b>3692</b>	<b>6737</b>	<b>48</b>	<b>1,30</b>	<b>90</b>	<b>1,34</b>

#### 4.4 Ergebnisse VRE-Screening

Die *Tabelle 7* stellt alle jährlich (von 2015-2018) gescreenten Fälle und davon den Anteil VRE-positiv-getesteter Fälle gegenüber.

Der Gesamtzeitraum wird abschließend in der letzten Zeile berücksichtigt. In der Tabelle sind die beiden Spezies *E. faecium* und *E. faecalis* als VRE zusammengefasst.

Der Anteil VRE-positiv gescreenter Studienteilnehmer bei Aufnahme betrug im gesamten Zeitraum 8,1% (95%-KI: 7,6-8,7%) und zeigte einen Anstieg von 3,9% (95%-KI: 3,2-4,7%) im Jahr 2015 auf 12% (95%-KI: 10,7-13,3%) im Jahr 2018 (Chi-Quadrat-Test auf linearen Trend  $p < 0.0000001$ , *Tabelle 7*, *Abbildung 5*).

***Tabelle 7: Anteil VRE-positiver Fälle nach Erhebungsjahr***

Erhebungsjahr	Fallzahl [n]	VRE- positive Fälle	
		Anzahl [n]	Anteil [%]
2015	2674	104	3,89
2016	2772	232	8,36
2017	2706	232	8,57
2018	2277	274	12,03
<b>Insgesamt</b>	<b>10429</b>	<b>842</b>	<b>8,07</b>

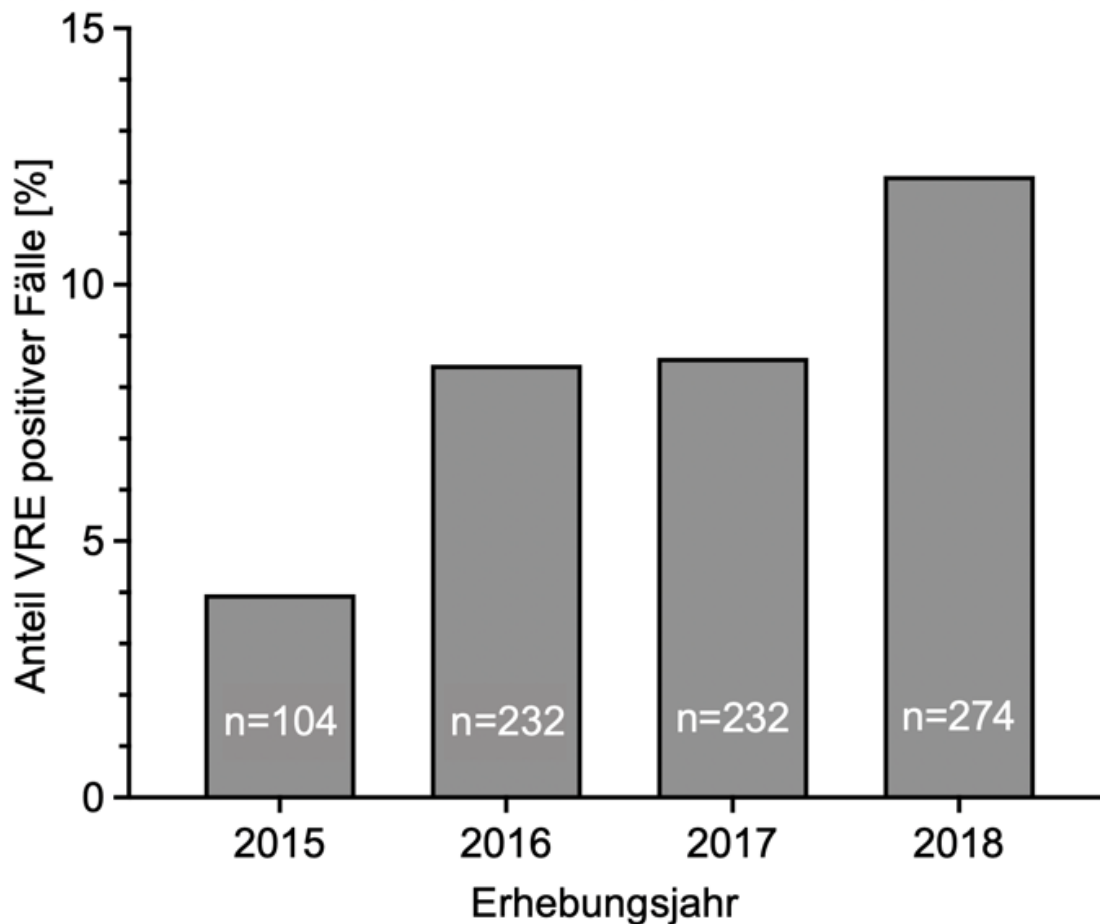
In *Abbildung 5* werden die oben aufgeführten Ergebnisse zur Verteilung von VRE in der gescreenten Patientenpopulation graphisch in Form eines Balkendiagramms dargestellt.

Aufgetragen sind der Anteil VRE-positiv gescreenter Patientenfälle gegen die Jahre, in denen die Daten erhoben worden sind.

Da die prozentualen Anteile der VRE-positiv getesteten Fälle unter 15% liegen, fällt die Skalierung der y-Achse zur vereinfachten Darstellung von 0-15% aus.

Innerhalb der Balken sind zur Übersicht die absolute Zahl n der positiv-gescreenten Fälle aufgeführt.

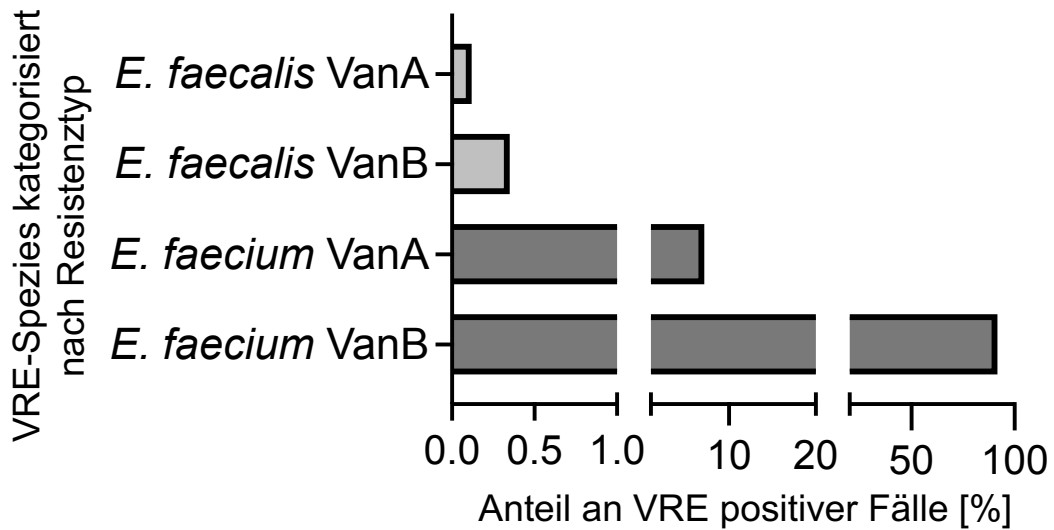
Zu sehen ist ein zweifacher Anstieg des Anteils VRE-positiv-gescreenter Fälle von 3,9% im Jahr 2015 auf 8,5% in den Jahren 2016/17 mit einem darauffolgenden Anstieg im Folgejahr 2018 auf 12%.



**Abbildung 5:** Anteil VRE-positiver an allen gescreenten Patientenfällen nach Aufnahmejahr, 2015-2018

In *Abbildung 6* sind die zwei VRE-Spezies *E. faecium* und *E. faecalis* nach Resistenztyp VanA und VanB kategorisiert und gegen den Anteil aller VRE-positiver Fälle aufgetragen.

Der Anteil von *E. faecium* an allen positiv auf VRE gescreenten Patientenfällen überwiegt mit 99,5%, davon stellt VanB den größten Anteil an allen VRE (92,3%). *E. faecalis* ist mit einem Anteil von 0,5% von allen VRE vertreten.

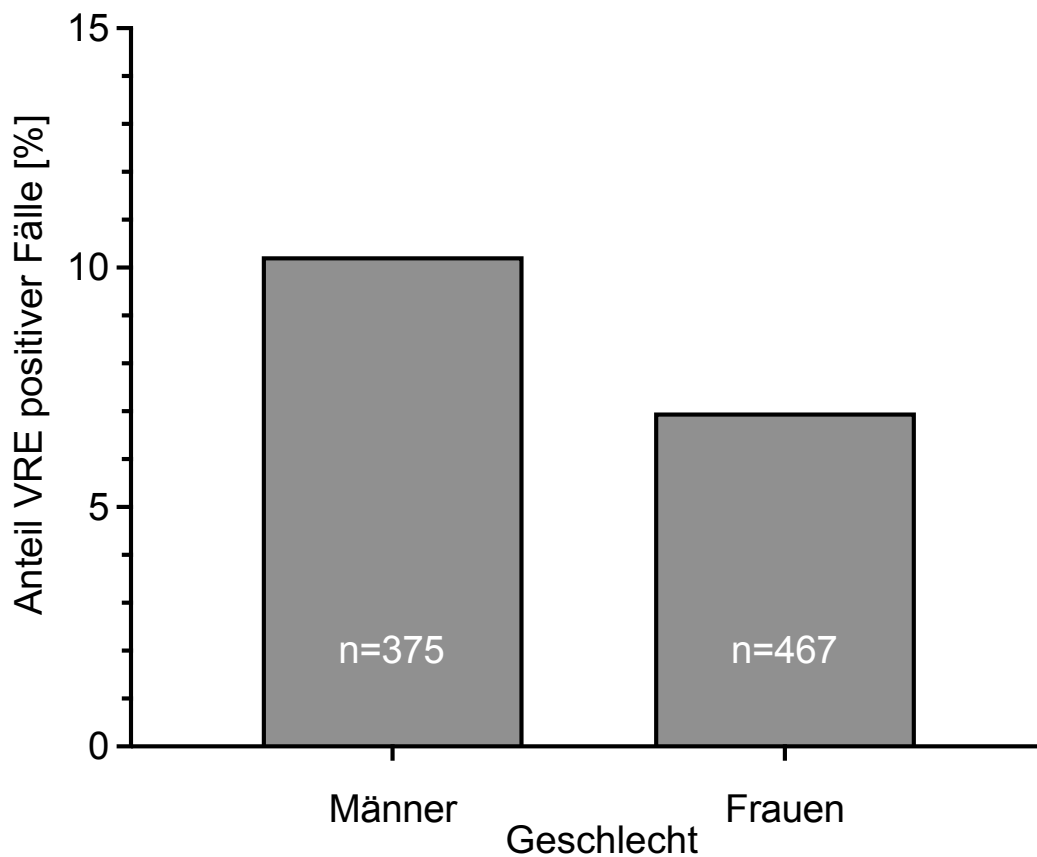


**Abbildung 6:** VRE-Spezies kategorisiert nach VanA/ VanB-Resistenz aufgetragen gegen den Anteil aller VRE-positiver Fälle

In *Abbildung 7* ist die Verteilung des Anteils VRE-positiv-gescreenter Fälle von Männern und Frauen graphisch in Form eines Balkendiagramms dargestellt.

Die absoluten Zahlen  $n$  innerhalb der Balken zeigen bei den Frauen einen höheren Wert ( $n=467$ ) als bei den Männern ( $n=375$ ), hierbei ist die Verteilung der Frauen und Männer innerhalb der gescreenten Gesamtpopulation zu berücksichtigen (s. *Tabelle 3*).

Berechnet man den Anteil VRE-positiv-gescreenter Patientenfälle, liegt dieser bei den Männern mit 10,2% (95%-KI: 8-12,2%) höher als bei Frauen, bei denen der Anteil bei 6,9% (95%-KI: 5,2-8,6%) liegt (Chi-Quadrat-Test  $p < 0,00001$ , *Abb. 6*).



**Abbildung 7: Anteil VRE-positiver Fälle von Männern/ Frauen, 2015-2018**



In *Tabelle 8* sind die Verteilung der Männer und Frauen bezogen auf die VRE-positiv-gescreenten Fälle dargestellt.

Darin wird ein Anstieg der VRE-positiven Anteile sowohl bei Männern als auch bei den Frauen im gesamten Zeitraum sichtbar. Bei den Frauen von 3,4% im Jahr 2015 auf 10,5% im Jahr 2018, bei den Männern von 4,8% im Jahr 2015 auf 14,7% im Jahr 2018.

Der Anteil VRE-positiv gescreenter Frauen fällt in jedem erhobenen Jahr geringer aus als bei den Männern, z.B. 2017: 7,3% vs. 11%.

***Tabelle 8: Anteil VRE-positiv-gescreenter Patientenfälle bezogen auf Frauen/ Männer der einzelnen Jahre 2015-2018***

Erhebungsjahr	Männer Fallzahl [n]	Frauen Fallzahl [n]	VRE-positive Fälle			
			Männer		Frauen	
			Anzahl [n]	Anteil [%]	Anzahl [n]	Anteil [%]
2015	890	1803	43	4,83	61	3,38
2016	989	1783	100	10,11	132	7,4
2017	942	1756	104	11,04	128	7,29
2018	871	1395	128	14,7	146	10,47
<b>Insgesamt</b>	<b>3692</b>	<b>6737</b>	<b>375</b>	<b>10,16</b>	<b>467</b>	<b>6,93</b>

#### 4.5 Ergebnisse MRGN-Screening

Die *Tabelle 9* stellt alle jährlich von 2015-2018 gescreenten Patientenfälle und davon den Anteil MRGN-positiv getesteter gegenüber.

Der Gesamtzeitraum wird abschließend in der letzten Zeile berücksichtigt.

Diese Tabelle fasst alle MRGN-Kategorien und Erregerarten der MRGN zusammen.

Der Anteil MRGN-positiv gescreenter Patientenfälle bei Aufnahme beträgt im gesamten Zeitraum 7,5% (95%-KI 7-8%) und schwankte jährlich zwischen 6,3% (95%-KI 5,9-6,8%) im Jahr 2017 bis 8,2% (95%-KI 7,2-9,2%) im Jahr 2016 (Chi-Quadrat-Test auf linearen Trend  $p=0,23$ , *Tabelle 9*, *Abb.8*).

***Tabelle 9: Anteil MRGN-positiver Fälle nach Erhebungsjahr***

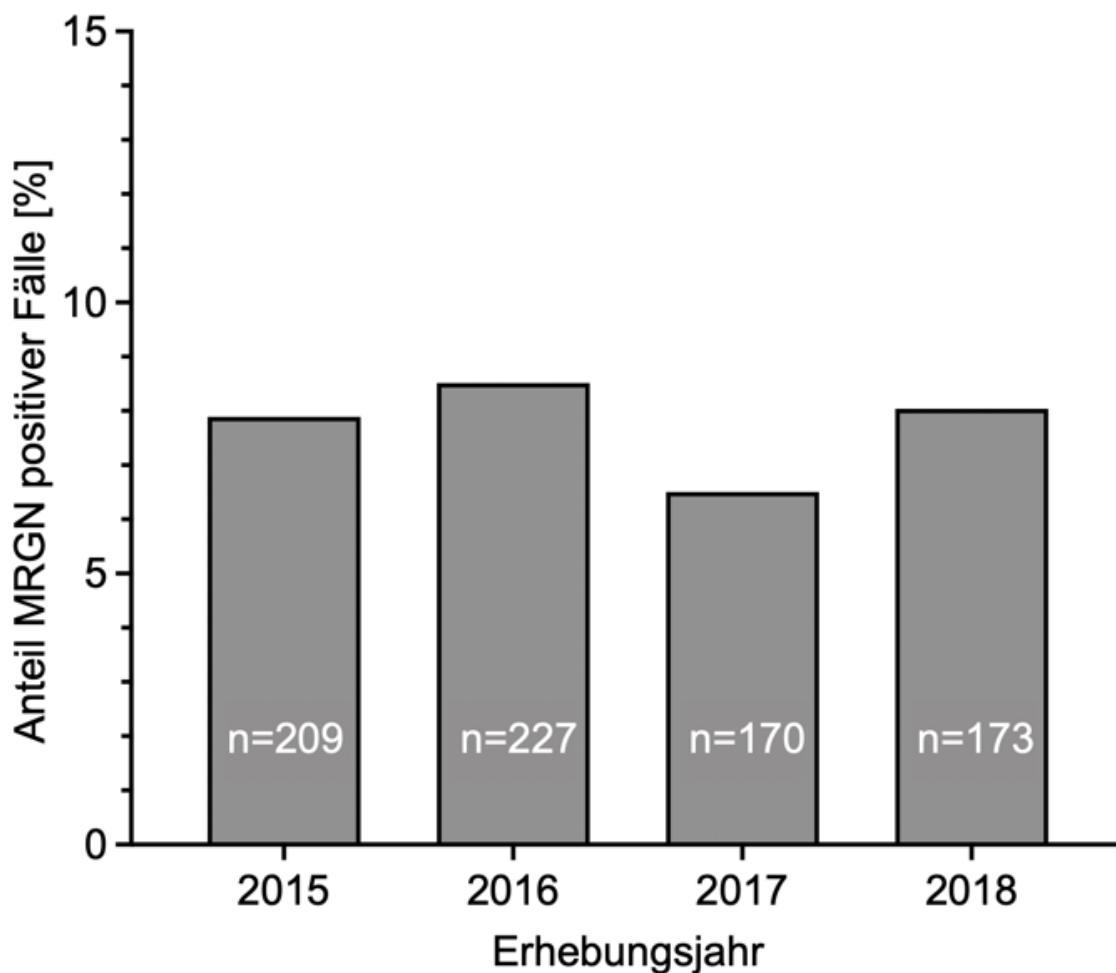
Erhebungsjahr	Fallzahl [n]	MRGN-positiv Fälle	
		Anzahl [n]	Anteil [%]
2015	2674	209	7,82
2016	2772	227	8,19
2017	2706	170	6,28
2018	2277	173	7,6
<b>Insgesamt</b>	<b>10429</b>	<b>779</b>	<b>7,47</b>

In *Abbildung 8* werden die oben aufgeführten Ergebnisse zur Verteilung von MRGN in der gescreenten Patientenpopulation graphisch in Form eines Balkendiagramms dargestellt. Aufgetragen sind der Anteil MRGN-positiv gescreenter Patientenfälle gegen die Jahre, in denen die Daten erhoben worden sind.

Da die prozentualen Anteile der MRGN-positiv getesteten Fälle unter 15% liegen, wird eine Skalierung der y-Achse zur vereinfachten Darstellung von 0-15% verwendet.

Innerhalb der Balken sind zur Übersicht die absolute Zahl  $n$  der positiv-gescreenten Fälle aufgeführt.

Zu sehen sind Schwankungen innerhalb eines Niveaus im Anteil VRE-positiv-gescreenter Fälle von 6,3% im Jahr 2017 bis 8,2% im Jahr 2016.

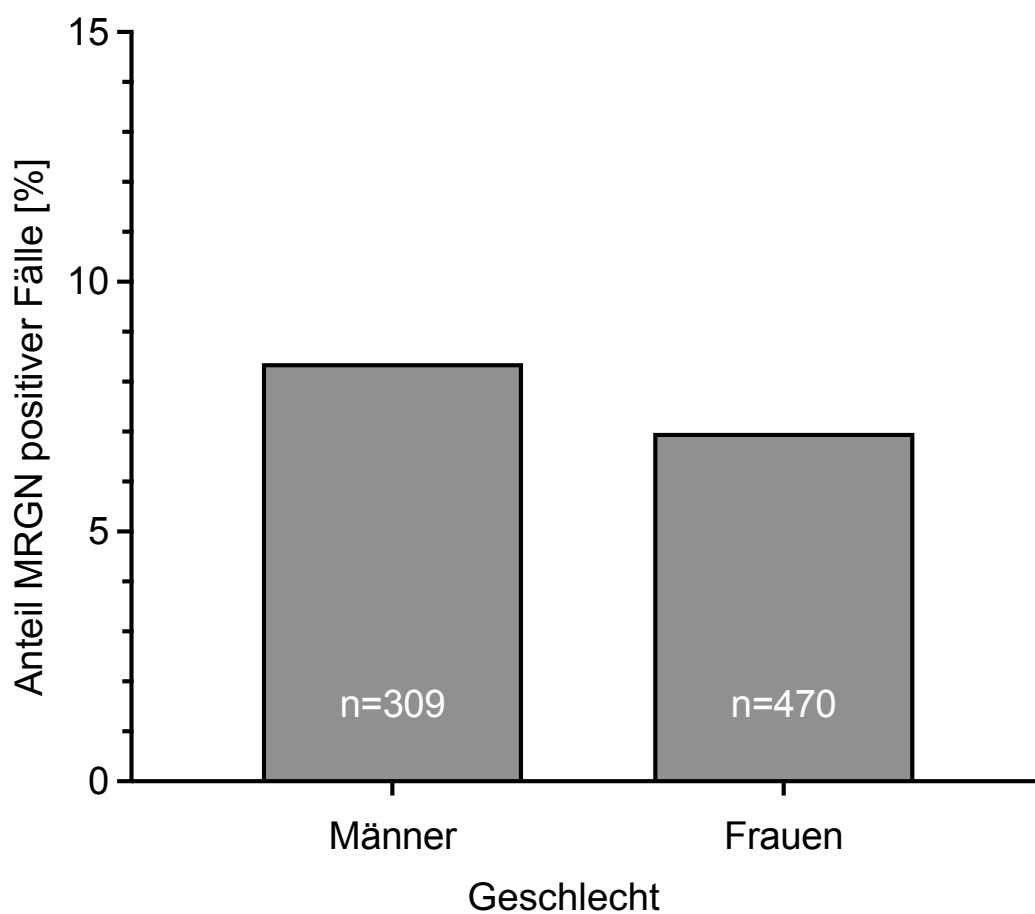


*Abbildung 8: Anteil MRGN-positiver Fälle aller gescreenten Patientenfälle*

In *Abbildung 9* ist die Verteilung des Anteils MRGN-positiv-gescreenter Fälle von Männern und Frauen graphisch in Form eines Balkendiagramms dargestellt.

Die absoluten Zahlen  $n$  innerhalb der Balken zeigen bei den Frauen einen höheren Wert ( $n=470$ ) als bei den Männern ( $n=309$ ), hierbei ist die Verteilung der Frauen und Männer in *Tabelle 3* innerhalb der gescreenten Gesamtpopulation zu berücksichtigen.

Im Balkendiagramm ist ein höherer Anteil MRGN-positiv-gescreenter Männer 8,4% (95%-KI: 6,5-10,3%) zu erkennen, bei Frauen liegt der Anteil bei 6,9 % (95%-KI: 5,1-8,7%, Chi-Quadrat-Test  $p < 0,01$ , *Abb. 8*).



**Abbildung 9:** Anteil MRGN-positiver Fälle von Männern/ Frauen, 2015-2018

In *Tabelle 10* sind die Verteilung der Männer und Frauen bezogen auf die MRGN-positiv-gescreenten Fälle dargestellt.

Darin wird ein gleichbleibendes Niveau der MRGN-positiven Anteile sowohl bei Männern als auch bei den Frauen im gesamten Zeitraum sichtbar.

Der Anteil MRGN-positiv gescreenter Frauen fällt in jedem erhobenen Jahr geringer aus als bei den Männern, z.B. 2017: 5,8% vs. 7,2%.

***Tabelle 10: Anteil MRGN-positiv-gescreenter Patientenfälle bezogen auf Frauen/ Männer der einzelnen Jahre 2015-2018***

Erhebungsjahr	Männer Fallzahl [n]	Frauen Fallzahl [n]	MRGN-positive Fälle			
			Männer		Frauen	
			Anzahl [n]	Anteil [%]	Anzahl [n]	Anteil [%]
2015	890	1803	80	8,99	129	7,15
2016	989	1783	91	9,2	136	7,63
2017	942	1756	68	7,22	102	5,81
2018	871	1395	70	8,04	103	7,38
<b>Insgesamt</b>	<b>3692</b>	<b>6737</b>	<b>309</b>	<b>8,37</b>	<b>470</b>	<b>6,98</b>

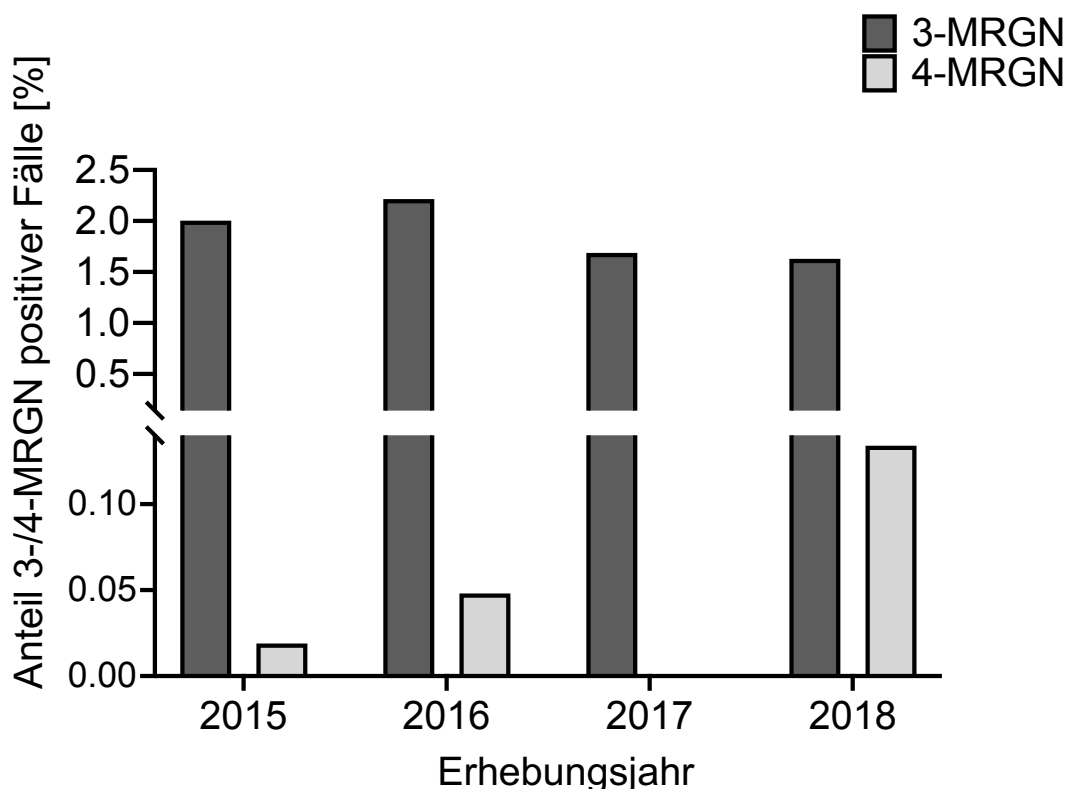
#### 4.5.1 Verteilung der MRGN Klassifikation 3MRGN versus 4MRGN

In *Abbildung 10* werden die in *Tabelle 11* aufgeführten Ergebnisse zu der Verteilung von 3- und 4MRGN in der gesamten gescreenten Patientenpopulation graphisch in Form eines Balkendiagramms dargestellt.

Aufgetragen sind der Anteil 3- und 4MRGN-positiv-gescreenter Fälle an allen gescreenten Patienten gegen die Jahre 2015-2018, in denen die Daten erhoben worden sind.

Da die prozentualen Anteile der 3MRGN-positiv getesteten Fälle unter 2,5% und bei 4MRGN-positiv getesteter Fälle unter 0,2% liegen, fällt die Skalierung der y-Achse zur vereinfachten Darstellung zweiteilig von 0-0,14% und von 0,14-2,5% aus.

Zu erkennen ist eine sinkende Tendenz von 3MRGN von 2,2% (95%-KI: 1,9-2,5%) im Jahr 2016 auf 1,6% (95%-KI: 1,4-1,8%) im Jahr 2018 (Chi-Quadrat-Test auf linearen Trend  $p=0,18$ ) und ein Anstieg von 4MRGN von 0,01% (95%-KI: 0,009- 0,03) im Jahr 2015 auf 0,13% (95%-KI: 1-1,5%) im Jahr 2018 (Chi-Quadrat-Test auf linearen Trend  $p<0,0005$ , *Abb. 10, Tab. 11*).



**Abbildung 10: Anteil positiver Fälle 3-/4-MRGN innerhalb der gesamten gescreenten Patientenpopulation**

Die *Tabelle 11* stellt alle jährlich (von 2015-2018) gescreenten Fälle und davon den Anteil 3- und 4MRGN-positiver getesteter gegenüber. Der Gesamtzeitraum wird abschließend in der letzten Zeile berücksichtigt. Diese Tabelle berücksichtigt die einzelnen Kategorien von MRGN, nämlich 3- und 4MRGN.

Die Zahlen der *Tabelle 11* zeigen einen fallenden Anteil 3MRGN-positiv-gescreenter Fälle an allen MRGN von 99% im Jahr 2015 auf 92,4% im Jahr 2018 und eine Zunahme des Anteils 4MRGN-positiv-gescreenter Fälle an allen MRGN von 1% im Jahr 2015 auf 7,6% im Jahr 2018.

***Tabelle 11: Anteil positiver MRGN-gescreenter Fälle an allen MRGN kategorisiert in 3MRGN und 4MRGN***

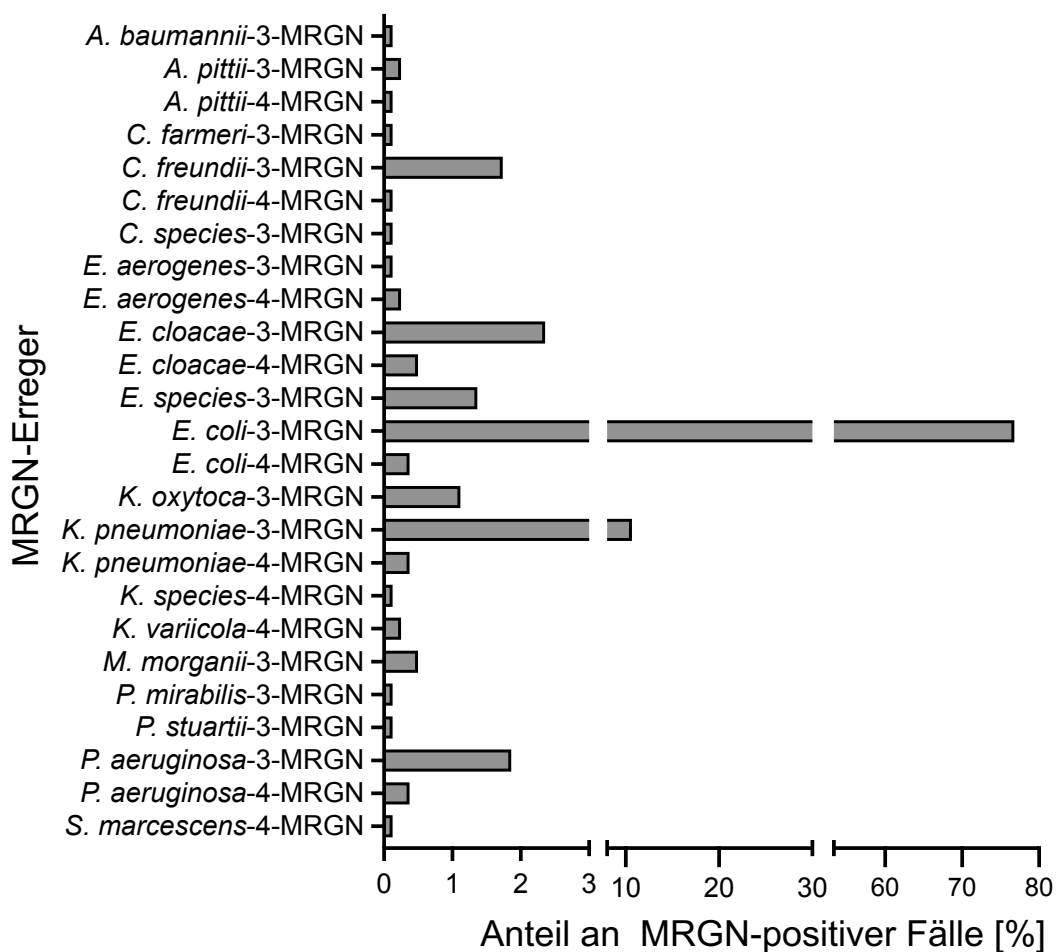
Erhebungsjahr	Alle Fälle	3MRGN		4MRGN	
	Anzahl [n]	Anzahl/ Anteil [n] / [%]	Anteil an MRGN gesamt [%]	Anzahl/ Anteil [n] / [%]	Anteil an MRGN gesamt [%]
2015	2676	209 (7,81)	99,05	2 (0,07)	0,95
2016	2782	231 (8,3)	99,14	2 (0,07)	0,86
2017	2711	176 (6,49)	100	0	0
2018	2287	170 (7,43)	92,39	14 (0,61)	7,6
<b>Insgesamt</b>	<b>10456</b>	<b>786 (7,51)</b>	<b>97,4</b>	<b>21 (0,2)</b>	<b>2,6</b>

Die vorliegende untersuchte Erregerpopulation zu MRGN zeigt im Gegensatz zu MRSA und VRE ein breit gefächertes Spektrum, dass die Komplexität dieser heterogenen Gruppe multiresistenter gramnegativer Bakterien kennzeichnet.

In der *Abbildung 11* sind die in der Studie gefundenen MRGN-Erregerspezies dargestellt. MRGN ist kategorisiert nach 3- und 4MRGN aufgetragen gegen den Anteil an MRGN-positiver Fälle, dargestellt in graphischer Form eines Balkendiagramms.

Über 90% der in der Studie der gefundenen MRGN-Erreger zählen zu 3MRGN. Hierbei imponieren folgende drei der 3MRGN-Erreger am stärksten: *Escherichia coli* mit 76,7%, *Klebsiella pneumoniae* 10,7% und *Enterobacter cloacae* 2,4%.

Die am geringsten vertretenen MRGN-Erreger sind 4MRGN. Darunter sind die drei häufigsten 4MRGN-Erreger: *Enterobacter cloacae* 0,5%, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa* mit je 0,4%.



**Abbildung 11: MRGN-Erreger kategorisiert nach 3MRGN/ 4MRGN aufgetragen gegen den Anteil aller MRGN-positiver Fälle**



#### 4.5.2 Simultankolonisierung durch multiresistente Erreger

In der Auswertung der mikrobiologischen Befunde konnte für n=160 Fälle eine simultane Besiedlung mit mehreren unterschiedlichen multiresistenten Erregern nachgewiesen werden. Dies entspricht 9,1% aller MRE-positiv gescreenten Patientenfälle und einem Anteil von 1,5% (95%-KI: 1,3-1,7%) an allen gescreenten Patienten

Diese Nachweise betrafen sowohl MRE aus einer Kategorie als auch Kombinationen unterschiedlicher MRE-Kategorien, beispielweise Nachweise von MRSA in Kombination mit VRE und/ oder MRGN.

In *Tabelle 12* sind alle simultan aufgetretenen Kombinationen zwei verschiedener MRE-Kolonisationen aufgeführt.

Die Anzahl (*n*) der betroffenen Personen ist in absoluten Zahlen dargestellt.

Am häufigsten wurden Fälle mit der simultanen Besiedlung in Kombination von VRE + 3MRGN (n=96) detektiert.

Die simultane Besiedlung mit zwei unterschiedlichen 3-MRGN-Spezies (n=16) oder in Kombination 3MRGN und MRSA (n=14) oder MRSA und VRE (n=11) folgt am zweithäufigsten.

Insgesamt wurde diese Simultankolonisierung mit zwei verschiedenen MRE bei 8,2% (n=145) aller MRE-positiv-gescreenten Patientenfälle (n=1759) nachgewiesen. Dies macht einen Anteil von 1,4% aller gescreenten Patientenfälle aus.

**Tabelle 12: Anzahl (*n*) an simultanen Kolonisationen mit zwei MRE**

Simultane Kolonisation mit zwei MRE	Anzahl [n]
<b>VRE + 3MRGN</b>	<b>96</b>
- <i>E. faecium</i> (VRE, VanB-gen) + <i>E. coli</i> (3MRGN)	62
- <i>E. faecium</i> (VRE, VanB-gen) + <i>K. pneumoniae</i> (3MRGN)	10
- <i>E. faecium</i> (VRE, VanA-gen) + <i>E. coli</i> (3MRGN)	8
- <i>E. faecium</i> (VRE, VanB-gen) + <i>E. cloacae</i> (3MRGN)	6
- <i>E. faecium</i> (VRE, VanB-gen) + <i>P. aeruginosa</i> (3MRGN)	3
- <i>E. faecium</i> (VRE, VanB-gen) + <i>K. oxytoca</i> (3MRGN)	2
- <i>E. faecium</i> (VRE, VanB-gen) + <i>C. freundii</i> (3MRGN)	2
- <i>E. faecium</i> (VRE, VanB-gen) + <i>E. species</i> (3MRGN)	1
- <i>E. faecium</i> (VRE, VanA-gen) + <i>P. aeruginosa</i> (3MRGN)	1
- <i>E. faecium</i> (VRE, VanB-gen) + <i>M. morgani</i> (3MRGN)	1

<b>3MRGN + 3MRGN</b>	<b>16</b>
- <i>E. coli</i> (3MRGN) + <i>K. pneumoniae</i> (3MRGN)	9
- <i>E. cloacae</i> (3MRGN) + <i>E. species</i> (3MRGN)	1
- <i>E. coli</i> (3MRGN) + <i>P. aeruginosa</i> (3MRGN)	2
- <i>E. species</i> (3MRGN) + <i>E. coli</i> (3MRGN)	1
- <i>E. cloacae</i> (3MRGN) + <i>K. pneumoniae</i> (3MRGN)	1
- <i>C. freundii</i> (3MRGN) + <i>E. species</i> (3MRGN)	1
- <i>E. coli</i> (3MRGN) + <i>P. mirabilis</i> (3MRGN)	1
<b>MRSA + 3MRGN</b>	<b>14</b>
- <i>E. coli</i> (3MRGN) + <i>S. aureus</i> (MRSA)	8
- <i>K. pneumoniae</i> (3MRGN) + <i>S. aureus</i> (MRSA)	3
- <i>C. freundii</i> (3MRGN) + <i>S. aureus</i> (MRSA)	1
- <i>K. oxytoca</i> (3MRGN) + <i>S. aureus</i> (MRSA)	1
- <i>P. stuartii</i> (3MRGN) + <i>S. aureus</i> (MRSA)	1
<b>MRSA + VRE</b>	<b>11</b>
- <i>E. faecium</i> (VRE, VanB-gen) + <i>S. aureus</i> (mrsa)	10
- <i>E. faecalis</i> (VRE, VanB-gen) + <i>S. aureus</i> (mrsa)	1
<b>VRE + 4MRGN</b>	<b>5</b>
- <i>E. faecium</i> (VRE, VanB-gen) + <i>P. aeruginosa</i> (4MRGN)	1
- <i>E. faecium</i> (VRE, VanA-gen) + <i>K. pneumoniae</i> (4MRGN)	1
- <i>E. faecium</i> (VRE, VanB-gen) + <i>C. freundii</i> (4MRGN)	1
- <i>E. faecium</i> (VRE, VanB-gen) + <i>E. cloacae</i> (4MRGN)	1
- <i>E. faecium</i> (VRE, VanB-gen) + <i>E. aerogenes</i> (4 MRGN)	1
<b>VRE-VanB + VRE-VanA</b>	<b>3</b>
- <i>E. faecium</i> (VRE, VanB-gen) + <i>E. faecium</i> (VRE, VanA-gen)	3

In *Tabelle 13* sind alle simultan aufgetretenen Kombinationen drei verschiedener MRE-Kolonisationen aufgeführt.

Die Anzahl (*n*) der betroffenen Personen ist in absoluten Zahlen dargestellt.

Die Simultanbesiedlung mit drei verschiedenen MRE wurde bei 0,8% (*n*=14) aller MRE-positiv-gescreenten Patientenfälle (*n*=1759) nachgewiesen. Dies entspricht einem Anteil von 0,1% aller gescreenten Patienten.

Am häufigsten wurden Fälle mit der simultanen Besiedlung in Kombination von VRE + 3MRGN+3MRGN (*n*=5) detektiert.

Darauf folgt die simultane Besiedlung mit drei unterschiedlichen MRE in Kombination von MRSA+VRE+3MRGN (*n*=3) oder in Kombination VRE+3MRGN+4MRGN (*n*=3, *Tabelle 13*).

**Tabelle 13: Anzahl (*n*) an simultanen Kolonisationen mit drei MRE**

Simultane Kolonisation mit drei MRE	Anzahl [ <i>n</i> ]
<b>VRE + 3MRGN + 3MRGN</b>	<b>5</b>
- <i>E. faecium</i> (VRE, VanB-gen) + <i>E. cloacae</i> (3MRGN) + <i>E. species</i> (3MRGN)	1
- <i>E. faecium</i> (VRE, VanB-gen) + <i>E. cloacae</i> (3MRGN) + <i>K. pneumoniae</i> (3MRGN)	1
- <i>E. faecium</i> (VRE, VanB-gen) + <i>K. pneumoniae</i> (3MRGN) + <i>K. pneumoniae</i> (3MRGN)	1
- <i>E. faecium</i> (VRE, VanB-gen) + <i>C. farmer</i> (3MRGN) + <i>C. freundii</i> (3MRGN)	1
- <i>E. faecium</i> (VRE, VanB-gen) + <i>K. pneumoniae</i> (3MRGN) + <i>P. aeruginosa</i> (3MRGN)	1
<b>MRSA + VRE + 3MRGN</b>	<b>3</b>
- <i>E. faecium</i> (VRE, VanB-gen) + <i>E. coli</i> (3MRGN) + <i>S. aureus</i> (MRSA)	2
- <i>E. faecium</i> (VRE, VanB-gen) + <i>K. pneumoniae</i> (3MRGN) + <i>S. aureus</i> (MRSA)	1
<b>VRE + 3MRGN + 4MRGN</b>	<b>3</b>
- <i>E. faecium</i> (VRE, VanA-gen) + <i>K. pneumoniae</i> (3MRGN) + <i>K. pneumoniae</i> (4MRGN)	1
- <i>E. faecium</i> (VRE, VanB-gen) + <i>E. cloacae</i> (3MRGN) + <i>K. variicola</i> (4MRGN)	1
- <i>E. faecium</i> (VRE, VanB-gen) + <i>E. cloacae</i> (3MRGN) + <i>K. pneumoniae</i> (4MRGN)	1
<b>MRSA + 3MRGN + 3MRGN</b>	<b>1</b>
- <i>E. coli</i> (3MRGN) + <i>K. pneumoniae</i> (3MRGN) + <i>S. aureus</i> (MRSA)	1
<b>VRE-VanA + VRE-VanB + 3MRGN</b>	<b>1</b>
- <i>E. faecium</i> (VRE, VanB-gen) + <i>E. faecium</i> (VRE, VanA-gen) + <i>K. pneumoniae</i> (3MRGN)	1
<b>3MRGN + 3MRGN + 3MRGN</b>	<b>1</b>
- <i>C. species</i> (3MRGN) + <i>E. coli</i> (3MRGN) + <i>K. oxytoca</i> (3MRGN)	1

## 5 Diskussion

Gegenstand der vorliegenden Dissertation ist die Untersuchung der Aufnahmeprävalenz der drei multiresistenten Erreger MRSA, VRE und MRGN.

Die in der vorliegenden Studie aufgeführten MRE-Aufnahmeprävalenzen einer geriatrischen Fachabteilung sind nach meiner Kenntnis erstmalig aufgeführt und können in Teilen mit bereits bestehenden Studien über MRE-Aufnahmeprävalenzen in Kliniken oder MRE-Punkt-Prävalenzen in Altenpflegeheimen und Langzeitpflegeeinrichtungen verglichen werden.

Eine aktuelle Kenntnis der Prävalenzen multiresistenter Keime stellt eine wichtige Voraussetzung dar, um adäquate Hygienemaßnahmen und antiinfektive Behandlungsstrategien nach den Grundsätzen des Antibiotic-Stewardship (ABS) erfolgreich entwickeln und umsetzen zu können.

Geriatrische Patienten zählen unter anderem zu den Patientengruppen, die einem besonders hohen Risiko für die Kolonisation mit MRE ausgesetzt sein können, da sie häufiger Kontakt zu den Gesundheitseinrichtungen haben aufgrund gehäufte zusätzlicher Diagnosen in ihrer Anamnese und von Ko- bzw. Multimorbidität betroffen sind, was auch als „Frailty“ (Vulnerabilität) von geriatrischen Fachgesellschaften beschrieben wird (Sieber 2007).

Das Alter wird in diversen Studien in der Literatur als ein möglicher Risikofaktor erläutert, sodass MRE vor allem auch in Altenpflegeheimen vermehrt vorzufinden sind (Manzur et al. 2008; Casas et al. 2007; Raschpichler et al. 2020).

### 5.1 MRSA-Aufnahmeprävalenzen

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen eine sinkende Tendenz der MRSA-Aufnahmeprävalenz in dem Zeitraum von 2015 - 2018, von 1,9% im Jahr 2015 auf 1,1% im Jahr 2018 (s. *Tabelle 5*).

Raschpichler et al. (2020) untersuchten die MRSA-Aufnahmeprävalenz innerhalb von zwei Zeiträumen in Südostniedersachsen in Krankenhäusern der Maximalversorgung: einmal in zwei Krankenhäusern in Braunschweig über 2 Wochen im Jahr 2013; und nachfolgend über einen sechsmonatigen Zeitraum beginnend von September 2015 bis März 2016 in einem Krankenhaus in Wolfsburg.

Sie beschreiben eine Gesamtaufnahmeprävalenz von 2% (n=2065 Patienten). Dieser Wert ist vergleichbar mit den durch uns beobachteten Aufnahmeprävalenzen im Jahr 2015 von 1,9% (s. *Tabelle 5*). Die Aufnahmeprävalenzen für das Jahr 2016 in unserer Studie lag mit 1,4% deutlich niedriger.

Die Aufnahmescreenings in der Untersuchung der Arbeitsgruppe Raschpichler et al. erfolgten bei Patienten im Alter von 59-89 Jahren mit einem ermittelten Median von 74 Jahre.

Diese Altersspanne unterscheidet sich zu unserer beobachteten geriatrischen Population, die bei 54-106 Jahre liegt, mit einem Median von 80 Jahren (s. *Abbildung 2*). Diese unterschiedlichen Altersstrukturen sind durch den Faktor der Klinikart zu erklären, denn Raschpichler et al. untersuchten das Patienten Klientel eines Akutkrankenhauses, welches eine jüngere Altersstruktur im Vergleich zur vorliegenden Studie beinhaltet.

In ihren Untersuchungen zur Punktprävalenz bei MRSA im Jahr 2017 berichtet die Arbeitsgruppe Sommer et al. altersgruppen-bezogene Unterschiede.

In der Altersgruppe 60-69 Jahre wird die höchste MRSA-Punktprävalenz von 2,5% beschrieben, die in den steigenden Altersgruppen abfällt auf 1,8% bei den 70-79jährigen und auf 0,7% bei den 80-89jährigen. Diese Prävalenzwerte sind vereinbar mit den Werten 0,9% (2017) und 1,1% (2018) (s. *Tabelle 5*) bezogen auf unsere untersuchte geriatrische Patientenpopulation.

Im Zeitraum von 08/2017 bis 12/2018 beobachtet die Arbeitsgruppe Sommer et al. (2021) eine Punktprävalenz im Krankenhaus in Sachsen von 1,4%.

Die Aufnahmeprävalenz von MRSA in der vorliegenden Untersuchung liegt im Jahr 2017 bei 0,9% und steigt im Folgejahr 2018 minimal auf 1,1% an (s. *Tabelle 5*). Diese niedrigeren Werte im Vergleich zu der erhobenen Punktprävalenz von Sommer et al. könnten durch den unterschiedlichen Prävalenzbezug zu erklären sein. Die Punktprävalenz umfasst sowohl die Aufnahmeprävalenzen als auch die nach Aufnahme erworbenen Kolonisationsprävalenzen bis zum Zeitpunkt der Untersuchung.

Höhere MRSA-Punktprävalenzen sind in Altenpflegeheimen zu finden.

In Hamburg beschreiben Peters et al. (2017) in einem einjährigen Studienzeitraum von 2014 - 2015 von 19 Altenpflegeheimen MRSA-Punktprävalenzen von 5,5% (von n=422 Bewohnern) und Heudorf et al. beobachten eine fast doppelt so hohe Punktprävalenz von 9,2% (von n=184 Bewohnern) in Frankfurt im Jahr 2012.

Diese Daten wurden vor unserem Studienzeitraum erhoben und umfassen als Punktprävalenz zusätzlich zur Aufnahmeprävalenz die bis zum Zeitpunkt der Untersuchung erworbenen MRSA-Besiedlungen. Sie sind daher nur bedingt mit den vorliegenden Aufnahmeprävalenzen vergleichbar (Heudorf et al. 2014; Peters et al. 2017).

Auch in klinisch-diagnostischen Materialien wird eine abnehmende Entwicklung beobachtet. So berichtet das European Antimicrobial Surveillance Network innerhalb Europas und auch für Deutschland, dass 2008 der MRSA-Anteil <10-25% und 2019 bei <5-10% lag. Die sinkende Tendenz der MRSA-Prävalenz bzw. MRSA-Aufnahmeprävalenz in Krankenhäusern, aber auch in Pflegeeinrichtungen der letzten Jahre sieht man sowohl im nationalen als auch internationalen Vergleich. Das epidemiologische Bulletin 40/2021 vom RKI berichtet ebenfalls von einer moderat rückläufigen Tendenz der Fallzahlen von MRSA (Rober-Koch-Institut 2021).

Wie in *Tabelle 6* dargestellt liegt die Fallzahl von MRSA-Nachweisen bei Frauen über der Anzahl der Nachweise bei Männern. Bei Bezug auf die Geschlechteranteile der Studienpopulation zeigt sich kein Unterschied zwischen Männer und Frauen.

Der hohe Anteil in Form von 64,6% der weiblichen Teilnehmer innerhalb der gesamten Studienpopulation wird ähnlich auch in der Literatur berichtet.

Becker et Diel (2017) beschreiben eine Präsenz der Frauen von 63,6% bezogen auf die Gesamtpopulation; Sommer et al. (2021) untersuchten aus der Gesamtpopulation 57,8% Frauen und Peters et al. (2017) zeigen einen Frauenanteil von 80%.

Eine genaue Geschlechterverteilung beim MRSA-Screening zeigt auch in der Literatur keinen relevanten Unterschied bei den MRSA-Anteilen von Frauen und Männern ohne detaillierte Wertangabe (Sommer et al. 2020, Ruscher et al. 2014). In Übereinstimmung mit diesen Publikationen ist auch in der vorliegenden Dissertation kein Unterschied bei den MRSA-Aufnahmeprävalenzen (1,3%) zwischen Männern und Frauen erkennbar (s. *Tabelle 6*).

## 5.2 VRE-Aufnahmeprävalenzen

Die VRE-Aufnahmeprävalenz der vorliegenden Untersuchung zeigt eine Zunahme innerhalb des beobachteten Studienzeitraums von 3,9% im Jahr 2015 auf 8,4% im Jahr 2016 bis zu 12% im Jahr 2018 (s. *Tabelle 7*). Untersuchungen zur Aufnahmeprävalenz von VRE im durch die vorliegende Arbeit untersuchten Zeitraum sind derzeit zur geriatrischen Patientenpopulation nicht publiziert.

Die Literaturangaben sind sehr unterschiedlich und zeigen ein inhomogenes Verteilungsmuster der VRE-Aufnahmeprävalenzen.

Die Arbeitsgruppe Bui et al. (2021) beschreiben eine VRE-Aufnahmeprävalenz der Charité, einem Universitätskrankenhaus mit drei Standorten in Berlin, von 1,2% (n = 48/ 4013) in den Jahren 2014/15 (2014: 0,8% und 2015: 1,5%). Sie untersuchten im Gegensatz zu uns in Akutkrankenhäusern der Maximalversorgung und beschreiben die VRE-Aufnahmeprävalenzen in Altersgruppen. Zu sehen ist bei den über 75jährigen eine VRE-Aufnahmeprävalenz von 1,3%.

Die Altersstrukturen-bezogene Punktprävalenz der Studie von Sommer et al. ist in der Altersgruppe der 60-69-Jährigen mit 4,3% am höchsten und nimmt mit zunehmender Altersklasse ab. Die VRE-Punktprävalenz der 70-79jährigen beträgt 2,3%.

Diese Werte sind deutlich niedriger verglichen zu unseren erhobenen Daten im Jahr 2015. Die VRE-Aufnahmeprävalenz liegt 2015 bei 3,9% bzw. 2017 bei 8,6% und 2018 bei 12% (s. *Tabelle 7*).

Die Punktprävalenz umfasst sowohl die Aufnahme- als auch Erwerbsprävalenz während des

Aufenthalts, sodass ein höherer Wert erwartbar ist. Doch erkennt man in unserer Untersuchung fast doppelt so hohe Prävalenzen im Vergleich zur Studie von Sommer et al.

Die Studien unterscheiden sich in der Einrichtungsart, Akutkrankenhaus versus geriatrische Fachklinik, und in der Altersstruktur der Studienpopulation, gekennzeichnet durch den Altersmedian. Bui et al. berichten von einem Median von 64 Jahren, während in der vorliegenden Studie ein Altersmedian von 80 Jahren (s. *Abbildung 2*) ermittelt wird. Hieraus resultieren unterschiedliche Prävalenzen, wie von Sommer et al. für VRE von 5,7% und 1,4% für VRE in Sachsen beschrieben sind (Sommer et al. 2021).

Eine Ursache für die niedrigen Daten aus den o.a. Studien in Berlin und Sachsen könnte im inhomogenen Verteilungsmuster von VRE innerhalb Deutschlands begründet sein.

Im Jahr 2007 ist der Begriff „VRE-Gürtel“ in Deutschland vom Nationalen Referenzzentrum (NRZ) eingeführt worden, der ein verstärktes VRE-Vorkommen in Mitteldeutschland und Nordrhein-Westfalen beschreibt (Klare et al. 2017).

Die o.a. Prävalenzstudien und Daten sind teilweise sehr divergierend und weisen im Vergleich zu dieser Studie eher niedrigere Prävalenzdaten auf. Selbst innerhalb Deutschlands scheint sich ein heterogenes Verteilungsmuster von VRE-Prävalenzen abzubilden. So wird im Norden Deutschlands eine niedrigere VRE-Prävalenz mittels VRE-Isolate festgehalten als in den südlichen Bundesländern (Markwart et al. 2019; Gastmeier et al. 2014).

Anhand von Daten aus der Infektionserfassung des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) und der Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) wird für klinisch-diagnostische Materialien ebenfalls ein geographisches Muster der VRE-Verteilungen beschrieben

Laut epidemiologischem Bulletin des RKI (2019) ist in Deutschland ein Anstieg von *E. faecium* an allen VRE *faecium* vor allem im Südwesten Deutschlands zu beobachten. Dies wird durch die hohen Prävalenz-Werte der vorliegenden Studie in Heidelberg bestätigt (s. *Tabelle 7*).

Des Weiteren beschreiben Brunke et al. im epidemiologischen Bulletin 2019 einen Anstieg von VRE-Isolaten an *E. faecium*-Isolaten in Deutschland in den Jahren 2012-2017, was sich in unseren VRE-Aufnahmeprävalenzen ebenfalls widerspiegelt (s. *Abbildung 6*). Daten der ARS (Antibiotika-Resistenz-Surveillance) am RKI zu klinisch-diagnostischen Materialien mit VRE zeigen, dass seit 2014 der Anteil an VRE *E. faecium* von 11,2% auf 26,1% im Jahr 2017 angestiegen ist (Weber 2021; Werner et al. 2020).

Der Anstieg speziell von Hospital-assoziierten VanA und VanB-positiven *E. faecium*-Stämmen in Deutschland wird seit Mitte 2003 beobachtet (I. Klare 2012). Die Einsendungen an das Nationale Referenzzentrum (NRZ) zeigen 2016 erstmals eine Umkehr zu einem höheren Anteil VanB-positiver *E. faecium* Isolate an allen VRE im Vergleich zum Jahr 2015, in dem der VanA-positiv *E. faecium*-Anteil noch größer war (Klare et al. 2017). Eine retrospektive Analyse der

Paul-Ehrlich-Gesellschaft in den Jahren 2010, 2013 und 2016 zeigte ebenfalls eine Verschiebung von VanA-Typ-Resistenz zur VanB-Typ-Resistenz aller gesammelten VRE-Genome und eine Prävalenz bestimmter Stammtypen wie ST117. Die Umkehr des Verhältnisses VanA:VanB von 1:4 auf 4:1 wird im direkten Vergleich der NZR-Einsendungen von 2009 zu 2019 sichtbar (Werner et al. 2020).

Die Ursache des aktuellen Anstiegs von VanB *E. faecium* ist noch unklar. Es wurden Hypothesen über potenzielle Reservoirs außerhalb des Krankenhauses z.B. in der Tierhaltung, in Lebensmitteln oder der Bevölkerung aufgestellt. Auch der Selektionsdruck durch Einsatz von Antibiotika bleibt Gegenstand der Diskussion (Werner et al. 2020). Ein weiterer Ansatz soll untersuchen, ob VanB-Gencluster bei anaeroben Darmbesiedlern vorherrschen und eine VanB-Resistenz bei krankenhausesassoziierten *E. faecium*-Stämmen ermöglichen (Marvaud, Mory, and Lambert 2011; Knight Daniel et al. 2016).

Auch die Daten der vorliegenden Arbeit zeigen einen überwiegenden Anteil VanB-positiver *E. faecium* Abstriche (91,7% von allen VRE), der im Vergleich zum VanA-positiven *E. faecium* etwa 10fach höher ist (Abbildung 6).

Ein Ergebnis der vorliegenden Untersuchung zeigt einen höheren Anteil VRE-positiver Männer von allen getesteten Männern, welcher 10,2% aller Fälle beträgt und bei den Frauen 6,9% (Tabelle 8).

Bezogen auf die Geschlechterverteilung bei VRE-Prävalenzen, stellen Sommer et al. (2021) eine signifikante Korrelation zum männlichen Geschlecht und VRE-Prävalenz dar (Sommer et al. 2021). Die Arbeitsgruppe Lai et al. (2017) zeigt in Hong Kong einen VRE-Anteil von 5,7% bei den Männern und 3,6% bei den Frauen (Lai 2017).

Eine fast gleiche Verteilung der VRE-Aufnahmeprävalenzen unter Männern und Frauen beschreibt Bui et al. (2021) mit 0,6% bei den Männern und 0,5% bei den Frauen (Bui 2021). Eine Erklärung für ein vermehrtes VRE-Vorkommen bei Männern wird in den genannten Studien nicht näher erörtert. Die Ursache für das vermehrte Vorkommen von VRE verursachten Blutstrominfektionen wird aktuell in einer Metaanalyse diskutiert (Correa-Martínez, Schuler, and Kampmeier 2021). So können Sexualhormone, speziell Testosteron Entzündungen und Gewebeschäden verstärken. Auch der Einfluss auf die immunmodulatorische Funktion, kodiert durch das X-Chromosom über mikroRNA wird beschrieben (Correa-Martínez, Schuler, and Kampmeier 2021; Fischer et al. 2015).



### 5.3 MRGN-Aufnahmeprävalenzen

MRGN wird anhand der Empfindlichkeit gegenüber definierten Leitantibiotika in die Klassen 3MRGN und 4MRGN unterteilt. Insgesamt liegt die Prävalenz von 3MRGN deutlich über der Prävalenz von 4MRGN (KRINKO 2012).

4MRGN sind aufgrund ihrer ausgeprägten Resistenz bezüglich der Therapierbarkeit betroffener Patienten von besonderer Relevanz.

Im Gegensatz zu MRSA, der eine Spezies repräsentiert, und VRE, die zwei Spezies umfassen, handelt es sich bei MRGN um eine übergreifende Klassifikation. Unter dem Begriff MRGN finden sich Enterobakterien, *Pseudomonas aeruginosa* aus der Gruppe der Nonfermenter sowie Erreger des *Acinetobacter baumannii*-Komplexes.

Die häufigsten Erreger der MRGN-Population in der vorliegenden Arbeit gehören alle zur Klasse der 3MRGN (s. *Abbildung 11*): *Escherichia coli* – 3MRGN mit einem Anteil von 76,8%, *Klebsiella pneumoniae* – 3MRGN mit einem Anteil von 10,7% aller MRGN. Mit Abstand sind dann unter 5%-Anteile weitere MRGN-Erreger aufgeführt: *Enterobacter cloacae* – 3MRGN (2,4%), *Pseudomonas aeruginosa* – 3MRGN (1,9%), *Citrobacter freundii* – 3MRGN (1,7%). Die restlichen aufgeführten MRGN-Erreger liegen unter 1%.

Als häufigste 4MRGN-Erreger bezogen auf alle MRGN-Nachweise beobachteten wir *Enterobacter cloacae* mit 0,5% und *Escherichia coli* mit 0,4%.

Hamprecht et al. (2016) berichten über ein ähnliches 3MRGN-Erregerspektrum (Hamprecht et al. 2016). : *E. coli* zeigt darin einen Anteil von 79,1% aller MRGN, *K. pneumoniae* 8,7%, gefolgt von *Enterobacter* 2,7% und *Citrobacter* 4,8%. Boldt et al. (2018) untersuchten ebenfalls die Verteilung der einzelnen Erreger zu 3MRGN-Erreger mit dieser Rangfolge: *E. coli* 82,1%, *K. pneumoniae* 7,9%, *Enterobacter* 5,6%, *Citrobacter* 3%, *Klebsiella oxytoca* 0,9% und *Hafnia alvei* 0,2%.

Auch Sommer et al. (2021) zeigen, dass *E. coli*-3MRGN mit einem Anteil von 84,3% aller 3MRGN-Nachweise am häufigsten isoliert wurde, gefolgt von *K. pneumoniae*-3MRGN mit einem Anteil von 31,5% aller 3MRGN-Nachweise.

Die erhobenen Daten der vorliegenden Dissertation ergeben eine gemittelte Aufnahmeprävalenz der zusammengefassten MRGN in einem geriatrischen Krankenhaus der Region Heidelberg in einem Zeitraum von 2015 – 2018 von 7,5% von insgesamt 10429 getesteten geriatrischen Patienten (s. *Tabelle 9*).

Die Entwicklung von den Gesamt-MRGN über den o.g. Beobachtungszeitraum hält sich auf einem ähnlichen Niveau mit minimalen Schwankungen, wobei 2017 die niedrigste Aufnahmeprävalenz von 6,3% und 2016 die höchste Aufnahmeprävalenz von 8,2% verzeichnet ist (s. *Abbildung 8*).

Bezogen auf die einzelnen Kategorien, zeigt 3MRGN einen minimal rückläufigen bzw. stagnierenden Trend.

Die KRINKO-Einteilung in 3- und 4MRGN findet man in der Literatur nicht explizit, doch werden darin Surrogatkriterien herangezogen, die eine Vergleichbarkeit mit der jeweiligen MRGN-Klasse ermöglichen. Das Kriterium der Resistenz gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen beschreibt in der ATHOS-Studie am ehesten Erreger der KRINKO-Klassifikation 3MRGN. Das Kriterium der Carbapenemresistenz findet in der Literatur u.a. bei Katchanov et al. (2018) Verwendung und ermöglicht eine Vergleichbarkeit mit der 4MRGN-Klasse.

Innerhalb der größten deutschlandweiten Aufnahmeprävalenzstudie zu Drittgenerations-Cephalosporin-resistenten Enterobakterien, die sog. ATHOS-Studie, erfassen unterschiedliche Arbeitsgruppen mit spezifischen Autoren eine gemittelte 3MRGN-Aufnahmeprävalenz von 2014/15 an insgesamt sechs Universitätskliniken innerhalb Deutschlands von 9,5% (Hamprecht et al. 2016; Boldt et al. 2018).

Die Arbeitsgruppe Boldt et al. (2018) erfasst innerhalb der ATHOS-Studie eine Aufnahmeprävalenz von Drittgenerations-Cephalosporin resistenten Enterobakterien innerhalb von zwei Zeiträumen, einmal von Mai – September 2014 und darauf folgend von April – September 2015 in der Charité (Universitätsklinikum) in Berlin. Von insgesamt 4013 Patienten im Alter von 50-73 Jahren wurden 10,3% (n=415) bei Aufnahme positiv auf 3MRGN gescreent. Diese Prävalenz liegt höher im Vergleich zu unseren Daten von 7,9% im Jahr 2015 (s. *Tabelle 9*).

Zusätzlich erstellen Boldt et al. (2018) eine Einteilung der Altersklassen und beschreiben in der Altersgruppe 66-75 Jahre einen Anteil positiver Testungen von 25,8%, bei den über 75jährigen sinkt dieser Anteil auf 18,3%.

Diese 3MRGN-Aufnahmeprävalenzen sind fast dreifach bzw. doppelt so hoch wie unsere erhobenen 3MRGN-Prävalenzen von 2015, die bei 7,9% liegen.

Der Altersmedian dieser untersuchten Patientenpopulation beträgt 62 Jahre und stellt eine deutlich jüngere Altersstruktur dar im Vergleich zu unserem geriatrischen Patientenklientel. Eine Annahme, dass sich bei Boldt et al. ein Trend in der jüngeren Patientenpopulation mit höheren 3MRGN-positiven Anteilen zeigt, könnte die niedrigere Aufnahmeprävalenz unserer älteren Patientenpopulation erklären.

Auch die Studieneinrichtungen unterscheiden sich: Akutkrankenhaus der Maximalversorgung versus geriatrische Fachklinik.

Im Rahmen der ATHOS-Studie werden weitere folgende Aufnahmeprävalenzen von Drittgenerations-Cephalosporin-resistenten Enterobakterien beschrieben.

Köln und Berlin (s. o.) zeigen die höchste Aufnahmeprävalenz von > 11 % und München und Lübeck die niedrigste Aufnahmeprävalenz < 7 % (Hamprecht et al. 2016). Die ATHOS-Studie zeigt regionale Unterschiede in der Verteilung und dem Vorkommen von 3MRGN innerhalb Deutschlands. Patienten, die in Krankenhäusern in Ost- oder Westdeutschland aufgenommen wurden, weisen laut Hamprecht et al. (2016) eine signifikant höhere Kolonisierungsrate der Drittgenerations-Cephalosporin-resistenten Enterobakterien auf als Patienten, die in einem Krankenhaus im Norden, Südosten oder Südwesten aufgenommen wurden.

Laut epidemiologischen Bulletin (31/ 2019) gab es für das Jahr 2018 vermehrt Einsendungen von MRGN-Isolaten in das Nationale Referenzzentrum (NRZ) aus folgenden Bundesländern: Nordrhein-Westfalen, Berlin, Baden-Württemberg, Sachsen und Hessen. Die teilnehmenden Kliniken an der ATHOS-Studie befinden sich auch in den genannten Bundesländern. Die Ursache für das vermehrte Aufkommen in den genannten geographischen Gebieten wurde meines Wissens bisher nicht beschrieben.

Zusätzlich kategorisieren Hamprecht et al. (2016) die Prävalenzdaten in Altersgruppen. Der Altersmedian dieser Studie ist bei 62 Jahren. In den Altersgruppen 66-75 Jahre und > 75 Jahre liegen die Aufnahmeprävalenzen bei 9,7%, die höchste 3MRGN-Aufnahmeprävalenz mit 10,5% ist bei den <45jährigen angesiedelt.

Die 3MRGN-Aufnahmeprävalenz im Jahr 2015 der vorliegenden Dissertation beträgt 7,8% und ist im unteren Bereich der deutschlandweiten ATHOS-Studie angesiedelt. Die Annahme der geographischen Unterschiede kann damit bestätigt werden, da Heidelberg im Südwesten Deutschlands liegt und nach ATHOS-Studie zu der Region mit niedrigen 3MRGN-Vorkommen zählt.

Weitere Unterschiede der vorliegenden Studie im Vergleich zur ATHOS-Studie können in der Altersstruktur der untersuchten Populationen begründet sein; der Median liegt in der Studie von Hamprecht et al. bei 62 Jahre versus 80 Jahre in der vorliegenden Studie. Dies spiegelt sich in der Einrichtung wider, die Gegenstand der Untersuchung ist, Akutkrankenhaus der Maximalversorgung versus geriatrische Fachklinik.

Die Punktprävalenzstudie von Sommer et al. (2021) beschreibt in Krankenhäusern eine Punktprävalenz von 5,6% bei 3MRGN. Die Altersgruppen-bezogenen Punktprävalenzen sind in der Alterskategorie der 80-89jährigen mit 7,1% und in der Gruppe der >90jährigen mit 7,5% am höchsten.

Diese altersbezogenen Punktprävalenzen sind vergleichbar mit den erhobenen MRGN-Aufnahmeprävalenzen unserer geriatrischen Patienten im Jahr 2017 mit 6,3% und im Jahr 2018 mit 7,6% (s. *Tabelle 9*).

Obwohl die Punktprävalenz Aufnahme und Erwerb bis zur Untersuchung berücksichtigt, fällt die Punktprävalenz in der Sommerstudie niedriger aus. Man erkennt aber einen Trend der >80 Jahre alten Population, die höhere Punktprävalenzen >7% aufzeigen und einen Trend in der

Gruppe der 50-59-Jährigen, die eine 3MRGN-Prävalenz von 6,1% aufzeigen.

Insgesamt ist die Altersstruktur der Untersuchung von Sommer et al. mit einem Durchschnittsalter von 69 um etwa 10 Jahre jünger als unsere untersuchte geriatrische Population (Altersdurchschnitt 80 Jahre).

Die erörterten Literaturangaben zu 3MRGN-Aufnahme- bzw. Punktprävalenzen der älteren Patienten eines Akutkrankenhauses liegen zusammenfassend in einem ähnlichen Bereich zu den erhobenen Daten der untersuchten geriatrischen Patientenpopulation.

Die Klasse 4MRGN kommt zwar deutlich seltener in der Anzahl vor, ist aber aufgrund der besonders ausgeprägten Resistenz für den einzelnen Patienten relevant.

Die Prävalenzen von 4MRGN-Erregern liegen zwar deutlich niedriger im Vergleich zu 3MRGN, zeigen jedoch einen steilen Anstieg von 2015 zu 2018 (s. *Tabelle 11*), während 3MRGN etwas um ein Niveau onduliert.

Insgesamt wurden in 0,2% aller Fälle und 2,6% aller MRGN-Erreger der RKI Klassifikation 4MRGN nachgewiesen. Als häufigste 4MRGN-Erreger bezogen auf alle MRGN beobachteten wir *Enterobacter cloacae* mit 0,5%, *Escherichia coli* mit 0,4%, *Klebsiella pneumoniae* mit 0,4% und *Pseudomonas aeruginosa* mit 0,4% (s. *Abbildung 11*).

Bei Hamprecht et al. (2016) sind 4MRGN in 1,2% aller MRGN-positiven Patienten detektiert worden (n=6), darunter zählen *K. pneumoniae* 0,5%, *Klebsiella oxytoca* 0,2%, *Enterobacter* 0,2% und *Citrobacter* 0,2% (Hamprecht et al. 2016).

Das Vorkommen von 4MRGN in der Aufnahmeprävalenzstudie von Boldt et al. liegt mit 5 Nachweisen bei 1,2%, davon sind folgende Erreger detektiert: *E. coli* 0,6%, *Enterobacter* 4,2%, *Citrobacter* 1,7% (Boldt et al. 2018).

Ein etwas anderes Verteilungsspektrum der häufigsten 4MRGN-Erreger werden in der Hamburger Studie von Katchanov et al. (2018) beschrieben, die jedoch anteilig von allen 4MRGN-Erregern errechnet sind: *Pseudomonas aeruginosa* (55,5%), *Enterobacteriaceae* (37%) und *A. baumannii* (15,1%). Unsere Daten zeigen einen deutlich geringeren Anteil von *Pseudomonas aeruginosa* 14,6% bezogen auf die Gesamtheit aller 4MRGN. *Enterobacter cloacae* tritt am häufigsten unter allen 4MRGN-Erregern in unserer Arbeit auf und verzeichnet einen Anteil von 19% bezogen auf alle 4MRGN.

Das Vorkommen von 4MRGN in der Punktprävalenzstudie von Sommer et al. liegt mit 2 Nachweisen bei 0,1% sehr viel niedriger, darunter ist einmal der Erreger *Klebsiella pneumoniae* und *Escherichia coli* detektiert worden (Sommer et al. 2021).

Die RKI-Klassifikation beschreibt i. d. R. das Kriterium der Carbapenemresistenz eines Erregers als 4MRGN. Betrachtet man auf Basis dieser Annahme die Aufnahmeprävalenzstudie von Katchanov et al. (2018), kann diese als Literaturvergleich herangezogen werden (Katchanov et al. 2018).

In Hamburg-Eppendorf erhob diese Studie in einem risikoadaptierten Screening eine

Aufnahmeprävalenz von „Carbapenem-resistent MDR-GNB“ in einem Akutkrankenhaus der Maximalversorgung von 0,22% für den Zeitraum September 2015 bis August 2016.

Die 4MRGN-Aufnahmeprävalenzen der vorliegenden Untersuchung liegen im Jahr 2015 bei 0,08% niedriger und im Jahr 2016 bei 0,2%; dies liegt nahe an dem in der Hamburg-Studie beschriebenen Wert von 0,22%.

Der Altersmedianwert in dieser Studie befindet sich bei 58 Jahren, sodass auf eine jüngere Patientenpopulation geschlossen werden kann im Vergleich zu unserer geriatrischen Patientenpopulation versus Altersmedian 80 Jahre, s. *Abbildung 2* (Katchanov et al. 2018).

Die Aufnahmeprävalenzstudie von Boldt et al. erfasst eine 4MRGN-Aufnahmeprävalenz in Form von zusätzlicher Carbapenemresistenz der Enterobakterien von 0,13% (n=5) für 2014/2015. Hierbei wird ein zweiter Beobachtungszeitraum im Jahr 2014 mit eingeschlossen, sodass diese Prävalenz höher im Vergleich zu den vorliegenden Daten von 2015 bei 0,08% liegt.

Weitere 4MRGN-Aufnahmeprävalenzstudien von Akutkrankenhäusern bzw. speziell geriatrischen Fachkliniken innerhalb Deutschlands zu den Jahren 2017 und 2018 sind meines Wissens noch nicht publiziert.

Die Prävalenz von 4MRGN wird im EARS-Net anhand klinisch-diagnostischer Materialien mittels Blutkulturen und Liquorflüssigkeit bestimmt. Für den Zeitraum von 2015-2018 werden 4MRGN als Carbapenem-resistente *E. coli* europaweit <1% geschätzt, außer in Frankreich und Griechenland >1-5%. Für 4MRGN *K. pneumoniae* ist die Verteilung innerhalb Europas gestreuter, sodass Deutschland, England oder auch Niederlande bei <1% liegt, aber z.B. Griechenland bei <50% liegt.

Für 3MRGN als Drittgenerations-Cephalosporin-resistente *E. coli* liegen die Werte innerhalb Europas höher, z.B. in Italien bei >25-50% und in Deutschland bei >10-25%, haben sich aber zu 2014 kaum verändert (ECDC 2019).

Dies bestätigt einmal die in der vorliegenden Untersuchung numerisch noch selten vorkommenden 4MRGN. Zum anderen ist auch in unseren erhobenen Daten ein stagnierender Trend der 3MRGN-Aufnahmeprävalenz im Beobachtungszeitraum 2015-2018 zu erkennen.

Bezogen auf das aktuelle klinisch-diagnostische Geschehen innerhalb Deutschlands hat das NRZ im Rahmen des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) in den Jahren 2017 bis 2021 Erregerstatistiken aus Blutkulturen von allen Krankenhausstationen erhoben. Darunter fanden sich unter den Top 5 u.a. für Harnwegsinfektionen (HWI) *E.coli* und auch *K.pneumoniae* als häufigste Erreger. 3MRGN *E.coli* zeigt einen Anteil von 3,8% von allen *E.coli* (43,6%) bezogen auf HWI. 3MRGN *K.pneumoniae* hatte bei HWI einen Anteil von 1,2% von allen *K.pneumoniae* (16,9%) (NRZ 2022).

Die Verteilung der Gesamt-MRGN unter Männern und Frauen zeigt in unserer geriatrischen Population ähnlich wie bei VRE einen etwas höheren Anteil MRGN-positiv gescreenter Männer, der bei 8,4% aller Fälle liegt im Vergleich zu den Frauen, die einen Anteil von 6,9% aller Fälle haben (s. *Tabelle 10*).

Boldt et al. (2018) beschreiben ebenfalls bei Männern mit 5,8% mehr MRGN-Nachweise aller Patientenfälle im Vergleich zu den Frauen, die einen Anteil von 4,5% aller Patientenfälle haben.

Diese Tendenz wird durch die Arbeitsgruppe Hamprecht et al. (2016) bestärkt, indem Männer zu 5,6% von der Gesamtpopulation MRGN-positiv gescreent worden sind und Frauen einen Anteil von 4,9% von allen Patientenfällen verzeichnen. Eine Korrelation zum Geschlecht wird in den Studien nicht erörtert.

#### 5.4 Simultan-Kolonisierung durch unterschiedliche MRE

In *Tabelle 12* und *13* sind die in den mikrobiologischen Befunden nachgewiesenen Fälle für eine simultane Besiedlung unterschiedlicher multiresistenter Erreger aufgeführt; 1,5% aller gescreenten Patienten.

Diese Nachweise betreffen sowohl MRE aus einer gemeinsamen Kategorie als auch Kombinationen unterschiedlicher MRE-Kategorien beispielweise Nachweise von MRSA in Kombination mit VRE und/oder MRGN.

Hierbei kommt besonders häufig die Doppelbesiedlung von VRE und 3MRGN ( $n=96$ ) vor. Die simultane Besiedlung mit zwei unterschiedlichen 3MRGN-Spezies ( $n=16$ ) oder in Kombination 3MRGN und MRSA ( $n=14$ ) oder MRSA und VRE ( $n=11$ ) folgt am zweithäufigsten.

Die Simultanbesiedlung von drei verschiedenen MRE ( $n=14$ ) ist deutlich seltener als die Besiedlung mit zwei verschiedenen MRE ( $n=145$ ).

Am häufigsten sind Fälle mit der simultanen Besiedlung in Kombination von VRE+3MRGN+3MRGN ( $n=5$ ) detektiert.

Darauf folgt die simultane Besiedlung mit drei unterschiedlichen MRE in Kombination von MRSA+VRE+3MRGN ( $n=3$ ) oder in Kombination VRE+3MRGN+4MRGN ( $n=3$ ).

Die simultane Kolonisierung durch mehrere MRE werden in nicht vielen Studien erwähnt. Sommer et al. (2021) zeigen 0,5% aller Teilnehmer eine Doppelbesiedlung von 3MRGN und MRSA oder von 3MRGN kombiniert mit VRE.

In einer weiteren Untersuchung der Arbeitsgruppe Hamprecht et al. (2016) sind in 0,4% Patientenfällen bezogen auf alle Patientenfälle zwei verschiedene Drittgenerations-Cephalosporin-resistente *Enterobacteriaceae* detektiert.

Eine ähnlich komplexe Aufschlüsselung der einzelnen Erregerkombinationen wie in *Tabellen*

12 und 13 aufgeführt, ist in den o.a. Literaturstellen und meines Wissens auch in weiterer Literatur nicht zu finden.

Die Simultanbesiedlung in der vorliegenden Untersuchung kommt mit 1,5% bezogen auf alle Patientenfälle dreimal häufiger vor als die in den in der Literatur erwähnten Mehrfachbesiedlungen.

Somit beschreibt die Simultanbesiedlung in der vorliegenden Untersuchung ein relevantes Risiko der untersuchten Patientenpopulation und unterscheidet sich zu anderen Patientenpopulationen, beispielsweise den Patienten im Akutkrankenhaus.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass fast 10% der MRE-positiv-gescreenten geriatrischen Patientenpopulation ausgehend von einer Simultankolonisation das Risiko einer Infektion mit zwei oder mehr MRE tragen.

Die Besiedlung eines MRE kann die Besiedlung durch einen weiteren fördern. Eine Studie zeigt, dass die Besiedlung des Darms mit VRE eine Prädisposition für die Besiedlung mit MRSA bei der Aufnahme auf Intensivstation und während des Aufenthalts darstellt (Papadimitriou-Olivgeris et al. 2015).

## 6 Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation untersucht die Aufnahmeprävalenzen multiresistenter Erreger bei Patienten einer geriatrischen Fachklinik. Im Zeitraum von 2015 bis 2018 wurde ein generelles Aufnahmescreening für MRSA, VRE und MRGN durchgeführt. Ziel war die MRE-Last bei Aufnahme zu erfassen, die Anteile der unterschiedlichen MRE zu bestimmen und Besonderheiten der geriatrischen Patientenpopulation zu beschreiben.

Vergleichbare Studien zu MRE-Aufnahmeprävalenzen, vor allem in der geriatrischen Altersstruktur, waren in Form von Punktprävalenzen von Altenpflegeheimen oder Aufnahmeprävalenzen von Akutkrankenhäusern mit Altersklasseneinteilung zu finden.

Die Ergebnisse dieser Dissertation zeigen einen Abfall der MRSA-Aufnahmeprävalenz von 1,9% im Jahr 2015 auf 1,1% im Jahr 2018.

In dem Zeitraum 2017/18 sind in der Literatur ähnliche Punktprävalenzen in der Altersgruppe der 70-79jährigen von 1,8% und bei den 80-89jährigen von 0,7% beschrieben (Sommer et. al 2020).

Andere Studien zeigen, dass sich die Population von Altenpflegeheimen sich zu der untersuchten Patientenpopulation der geriatrischen Fachklinik unterscheidet. Dies ist an den deutlich höheren Punktprävalenzen in Altenpflegeheimen in vergleichbaren Zeiträumen zu erkennen (Heudorf et al. 2014; Peters et al. 2017).

Bei der VRE-Aufnahmeprävalenz zeichnet sich in der vorliegenden Arbeit ein Anstieg der VRE-Aufnahmeprävalenz von 4% im Jahr 2015 auf 8,4% im Jahr 2016 bis zu 12 % im Jahr 2018 ab. Die Daten in der Literatur zu entsprechenden Altersgruppen sind vergleichsweise zu der vorliegenden Untersuchung der geriatrischen Patientenpopulation niedrig. So zeigen Bui et al. (2020) Aufnahmeprävalenzen von 1,5 % im Jahr 2015 und bei über 75jährigen eine VRE-Aufnahmeprävalenz von 1,3%. Die Punktprävalenzen von Sommer et al. (2020) liegen bei 5,7% für das Jahr 2017/18.

Die unterschiedlichen Ergebnisse im Literaturvergleich können auf das heterogene geographische Verteilungsmuster von VRE zurückzuführen sein, dem sog. VRE-Gürtel. Insgesamt zeigt sich ein vergleichbar hohes Risiko einer VRE-Kolonisation in der von uns untersuchten Patientengruppe.

Die Daten zur MRGN-Aufnahmeprävalenz schwanken im Untersuchungszeitraum in einem Bereich von 6,3 - 8,2%. Im Jahr 2015 beträgt die MRGN-Aufnahmeprävalenz 7,8%, im Jahr 2016 gibt es einen Anstieg auf 8,2%, im Jahr 2017 sinkt diese auf 6,3% und im Jahr 2018 steigt es erneut an auf 7,5%.

Die Literaturangaben zu 3MRGN und 4MRGN-Aufnahme- bzw. Punktprävalenzen der entsprechenden Altersgruppe von Akutkrankenhäusern liegen zusammenfassend in einem ähnlichen Bereich zu den erhobenen Daten der untersuchten geriatrischen



Patientenpopulation.

Innerhalb der größten deutschlandweiten Aufnahmeprävalenzstudie zu Drittgenerations-Cephalosporin-resistenten Enterobakterien zeigt die ATHOS-Studie eine gemittelte 3MRGN-Aufnahmeprävalenz von 2014/15 an insgesamt sechs Universitätskliniken innerhalb Deutschlands, wobei die höchste Aufnahmeprävalenz von > 11 % in München und die niedrigste Aufnahmeprävalenz < 7 % in Lübeck vorzufinden ist (Hamprecht et al. 2016).

Das untersuchte MRGN-Erregerspektrum zeigt vor allem für 3MRGN, dass *E. coli* mit einem Anteil von 76,8% und *K. pneumoniae* mit einem Anteil von 10,7% als häufigster Vertreter in der MRGN-Population vorkommen.

Dieses MRGN-Erregerspektrumsgefälle ist auch in der Literatur zu beobachten.

Die Daten der Aufnahmeprävalenzstudie von Hamprecht et al. zeigen: *E. coli* mit einem Anteil von 79,1% aller MRGN, *K. pneumoniae* 8,7% und auch Boldt et al. (2018) beschreiben eine ähnliche 3MRGN-Erreger Verteilung: *E. coli* 82,1%, *K. pneumoniae* 7,9%.

Bei VRE und MRGN ist eine höhere Aufnahmeprävalenz unter den Männern festgestellt worden im Vergleich zu Frauen, wobei numerisch gesehen der Anteil der Frauen höher ist, aber die Gesamtpopulation der Patienten in der untersuchten Altersgruppe fast doppelt so viele Frauen beinhaltet.

Ein Ergebnis zeigt einen höheren Anteil VRE-positiver Männer mit 10,2% als Frauen mit 6,9% von allen Patientenfällen. Bezogen auf die Geschlechterverteilung bei VRE-Prävalenzen, konnten die Studien von Sommer et al. (2021) und Lai (2017) ebenfalls eine Korrelation zu dem männlichen Geschlecht und der VRE-Besiedlung festhalten. Eine fast gleiche Verteilung der VRE-Aufnahmeprävalenzen unter Männern und Frauen beschreiben Bui et al. (2021).

Der Anteil MRGN-positiv gescreenter Männer ist bei 8,4% im Vergleich zu den Frauen bei 6,9% bezogen auf die Gesamtpopulation beschrieben. Diese Tendenz wird durch die Arbeitsgruppe Hamprecht et al. (2016) und Boldt et al. (2018) bestätigt.

Somit zeigen Männer ein erhöhtes Kolonisationsrisiko für VRE und MRGN sowohl in der untersuchten geriatrischen Patientenpopulation als auch bei den Patienten im Akutkrankenhaus.

Die Simultankolonisierung mehrerer MRE, die bei 1,5% aller MRE-gescreenten Fallpatienten vorkommt, zeigt eine besonders häufige Doppelbesiedlung von VRE und 3MRGN. In der Studie von Sommer et al. (2021) sind Doppelbesiedlungen von MRGN und MRSA oder von 3MRGN kombiniert mit VRE aufgeführt, allerdings in geringerem Umfang.

Für eine weitere Einschätzung der gesamten Situation sind weitere Daten zu erheben. Generell ist die Dringlichkeit der Eindämmung der Verbreitung multiresistenter Erreger sowohl

in der Politik als auch in der Bevölkerung zu kommunizieren und gilt es für diese Thematik verstärkt zu sensibilisieren.

Die Studie zeigt, dass die untersuchte geriatrische Patientenpopulation der geriatrischen Fachklinik im Vergleich zu entsprechenden Altersgruppen aus Akutkrankenhäusern ein ähnliches Risiko für die Kolonisierung von MRSA und MRGN tragen. Das Risiko für die Kolonisierung mit VRE scheint in der untersuchten geriatrischen Patientenpopulation deutlich höher zu sein als in der entsprechenden Altersgruppe aus dem Akutkrankenhaus, was möglicherweise auch auf die regionalen Unterschiede der VRE-Vorkommen zurückzuführen sein kann.

Das männliche Geschlecht scheint eine Rolle für das erhöhte Kolonisationsrisiko mit VRE und MRGN in der untersuchten geriatrischen Patientenpopulation wie auch in der Patientenpopulation des Akutkrankenhauses innezuhaben.

Die Simultanbesiedlung in der vorliegenden Untersuchung beschreibt ein relevantes Risiko der untersuchten geriatrischen Patientenpopulation und unterscheidet sich zu der Patientenpopulation im Akutkrankenhaus.

Unsere Daten zeigen, dass der fast dreifach so hohe Anteil von 1,5% der untersuchten geriatrischen Patientenpopulation im Vergleich zur Patientenpopulation im Akutkrankenhaus das Risiko einer MRE-Infektion für ein zwei oder mehrere MRE tragen.

## **7 Ausblick**

Es hat sich gezeigt, dass die Kolonisation mit multiresistenten Erregern ein relevantes und nicht seltenes Risiko für die geriatrischen Patienten darstellt. Dies rechtfertigt die Vorgehensweise des Hauses ein generelles Screening für MRE durchzuführen. Dies betrifft insbesondere MRSA, VRE und 3MRGN.

Die zwar zahlenmäßig geringer vertretenen, aber ansteigenden 4MRGN stellen eine gefährdende Entwicklung für diese Patientengruppe dar. Daher sind eine Beobachtung und weitere Untersuchungen der 4MRGN-Situation in Zukunft notwendig.

Die Studie konnte aufzeigen, dass in fast 10 % der MRE-Fälle nicht nur das Risiko für einen, sondern für zwei oder mehrere MRE besteht, was unabhängige und akkumulierte Risiken darstellt. Dies bedarf vermehrter klinischer Aufmerksamkeit und erfordert eine breitere Erkenntnisgrundlage, um betroffene Patienten im Infektionsfall adäquat und erfolgreich behandeln zu können.

## 8 Literaturverzeichnis

- Apfalter, P. 2003. '[MRSA/MRSE-VISA/GISA/VRSA-PRP-VRE: current gram positive problem bacteria and mechanism of resistance, prevalence and clinical consequences]', *Wien Med Wochenschr*, 153: 144-7.
- Becker, Jürgen, and Roland Diel. 2017. 'Screening for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a residence home for elderly in Germany', *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 12: 3.
- Bhullar, Kirandeep, Nicholas Waglechner, Andrew Pawlowski, Kalinka Koteva, Eric D. Banks, Michael D. Johnston, Hazel A. Barton, and Gerard D. Wright. 2012. 'Antibiotic Resistance Is Prevalent in an Isolated Cave Microbiome', *PLoS One*, 7: e34953.
- Boldt, Anne-Cathérine, Frank Schwab, Anna M Rohde, Axel Kola, Minh Trang Bui, Nayana Martin, Marina Kipnis, Christin Schröder, Rasmus Leistner, and Miriam Wiese-Posselt. 2018. 'Admission prevalence of colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae and subsequent infection rates in a German university hospital', *PLoS One*, 13: e0201548.
- Boucher, Helen W., George H. Talbot, John S. Bradley, John E. Edwards, David Gilbert, Louis B. Rice, Michael Scheld, Brad Spellberg, and John Bartlett. 2009. 'Bad Bugs, No Drugs: No ESCAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America', *Clinical infectious diseases*, 48: 1-12.
- Bui, Minh Trang 2021. 'Prevalence and risk factors of colonisation with vancomycin-resistant *Enterococci faecium* upon admission to Germany's largest university hospital', *German Medical Science*, Vol. 16.
- Carroll, Linda. 2013. 'Prevalence.' in Marc D. Gellman and J. Rick Turner (eds.), *Encyclopedia of Behavioral Medicine* (Springer New York: New York, NY).
- Casas, Irma, Nieves Sopena, Maria Esteve, Maria Dolores Quesada, Isabel Andrés, Lourdes Matas, Silvia Blanco, Maria Luisa Pedro-Botet, Montse Caraballo, Vicente Ausina, and Miquel Sabrià. 2007. 'Prevalence of and Risk Factors for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Carriage at Hospital Admission', *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 28: 1314-17.
- Castanheira, Mariana, C. Mills Janet, J. Farrell David, and N. Jones Ronald. 2014. 'Mutation-Driven  $\beta$ -Lactam Resistance Mechanisms among Contemporary Ceftazidime-Nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from U.S. Hospitals', *Antimicrob Agents Chemother*, 58: 6844-50.
- Cetinkaya, Y., P. Falk, and C. G. Mayhall. 2000a. 'Vancomycin-resistant enterococci', *Clinical Microbiology Reviews*, 13: 686-707.
- Cetinkaya, Yesim, Pamela Falk, and C. Glen Mayhall. 2000b. 'Vancomycin-Resistant Enterococci', *Clinical Microbiology Reviews*, 13: 686.

- Correa-Martínez, C. L., F. Schuler, and S. Kampmeier. 2021. 'Sex differences in vancomycin-resistant enterococci bloodstream infections-a systematic review and meta-analysis', *Biol Sex Differ*, 12: 36.
- DART. 2020. 'DART 2020 – Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch', 1. Auflage.
- Dreier, Maren, Silke Kramer, and Klaus Stark. 2012. 'Epidemiologische Methoden zur Gewinnung verlässlicher Daten', *Public Health*: 409-49.
- ECDC. 2019. 'Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2019: Annual Report of the European Antimicrobial resistance Surveillance Network (EARS- Net)'.
- Fischer, Julia, Norma Jung, Nirmal Robinson, and Clara Lehmann. 2015. 'Sex differences in immune responses to infectious diseases', *Infection*, 43: 399-403.
- Fleming, Alexander. 1929. 'On the Antibacterial Action of Cultures of a Penicillium, with Special Reference to their Use in the Isolation of B. influenzæ', *British journal of experimental pathology*, 10: 226-36.
- Fuchs, Georg. 2014. "Allgemeine Mikrobiologie." In. Stuttgart: Thieme
- Gastmeier, P., Geffers C., Herrmann N. 2016. *Nosokomiale Infektionen und Infektionen mit multiresistenten Erregern – Häufigkeit und Sterblichkeit* (Thieme).
- Gastmeier, Petra, Christin Schröder, Michael Behnke, Elisabeth Meyer, and Christine Geffers. 2014. 'Dramatic increase in vancomycin-resistant enterococci in Germany', *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 69: 1660-64.
- Gatermann, Sören. 2020a. "Enterokokken und weitere katalasenegative grampositive Kokken." In *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Berlin: Springer.
- . 2020b. "Staphylokokken." In *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Berlin: Springer.
- Groß, Uwe. 2009. "Kurzlehrbuch Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie " In. Stuttgart: Thieme . 2013. "Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie." In. Stuttgart: Thieme
- Hamprecht, A, AM Rohde, M Behnke, S Feihl, P Gastmeier, F Gebhardt, WV Kern, JK Knobloch, A Mischnik, and B Obermann. 2016. 'Colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae on hospital admission: prevalence and risk factors', *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71: 2957-63.
- Herdegen, Thomas. 2014. "Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie." In. Stuttgart: Thieme
- Heudorf, U., C. Gustav, D. Mischler, and J. Schulze. 2014. 'Nosokomiale Infektionen, systemischer Antibiotikaeinsatz und multiresistente Erreger bei Bewohnern von Altenpflegeheimen', *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 57: 414-22.

- Hof, Herbert, and Rüdiger Dörries. 2014. "Duale Reihe - Medizinische Mikrobiologie " In. Stuttgart: Thieme.
- Holmes, N. E., S. A. Ballard, M. M. Lam, P. D. Johnson, M. L. Grayson, T. P. Stinear, and B. P. Howden. 2013. 'Genomic analysis of teicoplanin resistance emerging during treatment of vanB vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections in solid organ transplant recipients including donor-derived cases', *J Antimicrob Chemother*, 68: 2134-9.
- I. Klare, W. Witte, C. Wendt, G. Werner. 2012. 'Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE): Aktuelle Daten und Trends zur Resistenzentwicklung', *SpringerVerlag*.
- Katchanov, Juri, Lucia Asar, Eva-Maria Klupp, Anna Both, Camilla Rothe, Christina König, Holger Rohde, Stefan Kluge, and Florian P. Maurer. 2018. 'Carbapenem-resistant Gram-negative pathogens in a German university medical center: Prevalence, clinical implications and the role of novel  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations', *PLoS One*, 13: e0195757.
- Klare, Ingo, Jennifer K. Bender, Guido Werner, Uwe Koppe, Muna Abu Sin, and Tim Eckmanns. 2017. "Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von Vancomycinresistenten Enterokokken (VRE) in Deutschland." In.: Robert Koch-Institut, Infektionsepidemiologie.
- Knight Daniel, R., O. Androga Grace, A. Ballard Susan, P. Howden Benjamin, and V. Riley Thomas. 2016. 'A Phenotypically Silent vanB2 Operon Carried on a Tn1549-Like Element in *Clostridium difficile*', *mSphere*, 1: e00177-16.
- KRINKO. 2012. 'Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen', *Bundesgesundheitsblatt 2012*.
- . 2014. 'Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin- resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen'.
- . 2020. 'Surveillance von nosokomialen Infektionen', *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 63: 228-41.
- KRINKO, RKI. 2005. 'Kommentar zu den „Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von MRSA-Stämmen in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen“', *Epidemiologisches Bulletin Nr. 42*.
- Lai, KC Christopher. 2017. 'A hospital-wide screening programme to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a large tertiary hospital in Hong Kong', *Hong Kong Medical Journal*.
- Lester, C. H., D. Sandvang, S. S. Olsen, H. C. Schønheyder, J. O. Jarløv, J. Bangsborg, D. S. Hansen, T. G. Jensen, N. Frimodt-Møller, and A. M. Hammerum. 2008. 'Emergence of

- ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* in Danish hospitals', *J Antimicrob Chemother*, 62: 1203-6.
- Lim, D., and N. C. Strynadka. 2002. 'Structural basis for the beta lactam resistance of PBP2a from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*', *Nat Struct Biol*, 9: 870-6.
- Maechler, F., L. A. Peña Diaz, C. Schröder, C. Geffers, M. Behnke, and P. Gastmeier. 2015. 'Prevalence of carbapenem-resistant organisms and other Gram-negative MDRO in German ICUs: first results from the national nosocomial infection surveillance system (KISS)', *Infection*, 43: 163-68.
- Magiorakos, A. P., A. Srinivasan, R. B. Carey, Y. Carmeli, M. E. Falagas, C. G. Giske, S. Harbarth, J. F. Hindler, G. Kahlmeter, B. Olsson-Liljequist, D. L. Paterson, L. B. Rice, J. Stelling, M. J. Struelens, A. Vatopoulos, J. T. Weber, and D. L. Monnet. 2012. 'Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance', *Clin Microbiol Infect*, 18: 268-81.
- Manzur, A., L. Gavalda, E. Ruiz de Gopegui, D. Mariscal, M. A. Dominguez, J. L. Perez, F. Segura, M. Pujol, and the group of the Spanish Network for Research in Infectious Diseases. 2008. 'Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and factors associated with colonization among residents in community long-term-care facilities in Spain', *Clinical Microbiology and Infection*, 14: 867-72.
- Markwart, Robby, Niklas Willrich, Sebastian Haller, Ines Noll, Uwe Koppe, Guido Werner, Tim Eckmanns, and Annicka Reuss. 2019. 'The rise in vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in Germany: data from the German Antimicrobial Resistance Surveillance (ARS)', *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 8: 147.
- Marvaud, J. C., F. Mory, and T. Lambert. 2011. '*Clostridium clostridioforme* and *Atopobium minutum* clinical isolates with vanB-type resistance in France', *Journal of clinical microbiology*, 49: 3436-8.
- Mertz, Dominik, Reno Frei, Barbara Jaussi, Andreas Tietz, Christine Stebler, Ursula Flückiger, and Andreas F. Widmer. 2007. 'Throat Swabs Are Necessary to Reliably Detect Carriers of *Staphylococcus aureus*', *Clinical infectious diseases*, 45: 475-77.
- Murray, Christopher J. L., Kevin Shunji Ikuta, Fablina Sharara, Lucien Swetschinski, Gisela Robles Aguilar, Authia Gray, Chieh Han, Catherine Bisignano, Puja Rao, Eve Wool, Sarah C. Johnson, Annie J. Browne, Michael Give Chipeta, Frederick Fell, Sean Hackett, Georgina Haines-Woodhouse, Bahar H. Kashef Hamadani, Emmanuelle A. P. Kumaran, Barney McManigal, Ramesh Agarwal, Samuel Akech, Samuel Albertson, John Amuasi, Jason Andrews, Aleskandr Aravkin, Elizabeth Ashley, Freddie Bailey, Stephen Baker, Buddha Basnyat, Adrie Bekker, Rose Bender, Adhisivam Bethou, Julia Bielicki, Suppawat Boonkasidecha, James Bukosia, Cristina Carvalheiro, Carlos

- Castañeda-Orjuela, Vilada Chansamouth, Suman Chaurasia, Sara Chiurchiù, Fazle Chowdhury, Aislinn J. Cook, Ben Cooper, Tim R. Cressey, Elia Criollo-Mora, Matthew Cunningham, Saffiatou Darboe, Nicholas P. J. Day, Maia De Luca, Klara Dokova, Angela Dramowski, Susanna J. Dunachie, Tim Eckmanns, Daniel Eibach, Amir Emami, Nicholas Feasey, Natasha Fisher-Pearson, Karen Forrest, Denise Garrett, Petra Gastmeier, Ababi Zergaw Giref, Rachel Claire Greer, Vikas Gupta, Sebastian Haller, Andrea Haselbeck, Simon I. Hay, Marianne Holm, Susan Hopkins, Kenneth C. Iregbu, Jan Jacobs, Daniel Jarovsky, Fatemeh Javanmardi, Meera Khorana, Niranjana Kissoon, Elsa Kobeissi, Tomislav Kostyanov, Fiorella Krapp, Ralf Krumkamp, Ajay Kumar, Hmwe Hmwe Kyu, Cherry Lim, Direk Limmathurotsakul, Michael James Loftus, Miles Lunn, Jianing Ma, Neema Mturi, Tatiana Munera-Huertas, Patrick Musicha, Marisa Marcia Mussi-Pinhata, Tomoka Nakamura, Ruchi Nanavati, Sushma Nangia, Paul Newton, Chanpheaktra Ngoun, Amanda Novotney, Davis Nwakanma, Christina W. Obiero, Antonio Olivas-Martinez, Piero Olliaro, Ednah Ooko, Edgar Ortiz-Brizuela, Anton Yariv Peleg, Carlo Perrone, Nishad Plakkal, Alfredo Ponce-de-Leon, Mathieu Raad, Tanusha Ramdin, Amy Riddell, Tamalee Roberts, Julie Victoria Robotham, Anna Roca, Kristina E. Rudd, Neal Russell, Jesse Schnall, John Anthony Gerard Scott, Madhusudhan Shivamallappa, Jose Sifuentes-Osornio, Nicolas Steenkeste, Andrew James Stewardson, Temenuga Stoeva, Nidanuch Tasak, Areerat Thaiprakong, Guy Thwaites, Claudia Turner, Paul Turner, H. Rogier van Doorn, Sithembiso Velaphi, Avina Vongpradith, Huong Vu, Timothy Walsh, Seymour Waner, Tri Wangrangsimakul, Teresa Wozniak, Peng Zheng, Benn Sartorius, Alan D. Lopez, Andy Stergachis, Catrin Moore, Christiane Dolecek, and Mohsen Naghavi. 2022. 'Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis', *The Lancet*, 399: 629-55.
- Mutters NT, Mersch-Sundermann V, Mutters R, Brandt C, Schneider-Brachert W, Frank U. 2013. 'Control of the spread of vancomycin-resistant enterococci in hospitals—epidemiology and clinical relevance.', *Dtsch Arztebl Int* 2013.
- Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, Robert Koch-Institut. 2017. *Definitionen nosokomialer Infektionen für die Surveillance im Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS-Definitionen)*.
- NRZ. 2022. 'Infektionssurveillance im Modul STATIONS-KISS Referenzdaten Berechnungszeitraum: Januar 2017 bis Dezember 2021 '.
- Papadimitriou-Olivgeris, M., I. Spiliopoulou, M. Christofidou, D. Logothetis, P. Manolopoulou, V. Dodou, F. Fligou, M. Marangos, and E. D. Anastassiou. 2015. 'Co-colonization by multidrug-resistant bacteria in two Greek intensive care units', *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 34: 1947-55.

- Peters, Claudia, Madeleine Dulon, Olaf Kleinmüller, Albert Nienhaus, and Anja Schablon. 2017. 'MRSA Prevalence and Risk Factors among Health Personnel and Residents in Nursing Homes in Hamburg, Germany – A Cross-Sectional Study', *PLoS One*, 12: e0169425.
- Pfister, G., D. Herndler-Brandstetter, and B. Grubeck-Loebenstein. 2006. 'Ergebnisse aus der biomedizinischen Altersforschung', *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 49: 506-12.
- Raschpichler, Gabriele, Heike Raupach-Rosin, Manas K. Akmatov, Stefanie Castell, Nicole Rübsamen, Birgit Feier, Sebastian Szkopek, Wilfried Bautsch, Rafael Mikolajczyk, and André Karch. 2020. 'Development and external validation of a clinical prediction model for MRSA carriage at hospital admission in Southeast Lower Saxony, Germany', *Scientific Reports*, 10: 17998.
- Reifferscheid, E. 2021. 'Antibiotika', Gelbe Liste Pharmaindex. <https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffgruppen/antibiotika>.
- Richter, D. C., T. Brenner, A. Brinkmann, B. Grabein, M. Hochreiter, A. Heining, D. Störzinger, J. Briegel, M. Pletz, M. A. Weigand, and C. Lichtenstern. 2019. 'Neue Antibiotika bei schweren Infektionen durch multiresistente Erreger', *Der Anaesthetist*, 68: 785-800.
- Rober-Koch-Institut. 2021. 'Häufigkeit, Eigenschaften und Verbreitung von MRSA in Deutschland', *Epidemiologisches Bulletin*.
- Rollnik, J. D., M. Bertram, C. Bucka, M. Hartwich, M. Jöbges, G. Ketter, B. Leineweber, M. Mertl-Rötzer, D. A. Nowak, T. Platz, K. Scheidtmann, R. Thomas, F. von Rosen, C. W. Wallesch, H. Woldag, P. Peschel, J. Mehrholz, and M. Pohl. 2017. 'Outcome of neurological early rehabilitation patients carrying multi-drug resistant bacteria: results from a German multi-center study', *BMC neurology*, 17: 53-53.
- Ruppé, Étienne, Paul-Louis Woerther, and François Barbier. 2015. 'Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli', *Annals of intensive care*, 5: 61-61.
- Ruscher, Claudia, Yvonne Pfeifer, Franziska Layer, Reiner Schaumann, Katja Levin, and Martin Mielke. 2014. 'Inguinal skin colonization with multidrug-resistant bacteria among residents of elderly care facilities: Frequency, persistence, molecular analysis and clinical impact', *International Journal of Medical Microbiology*, 304: 1123-34.
- Schulz-Stübner, Sebastian, Markus Dettenkofer, Frauke Mattner, Elisabeth Meyer, and Rolf Mahlberg. 2019. "Multiresistente Erreger." In *Diagnostik - Epidemiologie - Hygiene - Antibiotika- „Stewardship“*. Berlin Springer.
- Schwab, Frank, Christine Geffers, Michael Behnke, and Petra Gastmeier. 2018. 'ICU mortality following ICU-acquired primary bloodstream infections according to the type of



- pathogen: A prospective cohort study in 937 Germany ICUs (2006-2015)', *PLoS One*, 13: e0194210.
- Sieber, C. C. 2007. 'Der ältere Patient – wer ist das?', *Internist (Berl)*, 48: 1190-94.
- Sommer, Lydia, Tilo Hackel, Axel Hofmann, Julia Hoffmann, Ekkehard Hennebach, Beate Köpke, Wiebke Sydow, Ingrid Erhard, and Iris F. Chaberny. 2021. *Multiresistente Bakterien bei Patienten in Krankenhäusern und Arztpraxen sowie bei Bewohnern von Altenpflegeheimen in Sachsen – Ergebnisse einer Prävalenzstudie 2017/2018* (Thieme).
- Suerbaum, Sebastian, Mathias Hornef, and Helge Karch. 2020. "Enterobakterien." In *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Berlin: Springer.
- Tenover, Fred C. 2006. 'Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria', *The American Journal of Medicine*, 119: S3-S10.
- Top, J., R. Willems, H. Blok, M. de Regt, K. Jalink, A. Troelstra, B. Goorhuis, and M. Bonten. 2007. 'Ecological replacement of *Enterococcus faecalis* by multiresistant clonal complex 17 *Enterococcus faecium*', *Clin Microbiol Infect*, 13: 316-9.
- Valenza, G. 2019. 'Multiresistente gramnegative Stäbchenbakterien auf der Intensivstation', *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 114: 263-75.
- Weber, R.E.; Bender, J.K.;Noll, I.;Abu Sin, M.;Eckmanns, T.;Werner, G. 2021. 'Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von Vancomycin-resistenten Enterokokken in Deutschland – Update 2019/2020'.
- Werner, Guido, Bernd Neumann, Robert E. Weber, Michael Kresken, Constanze Wendt, Jennifer K. Bender, Karsten Becker, Stefan Borgmann, Andreas Diefenbach, Axel Hamprecht, Michael Hogardt, Thomas Wichelhaus, Volkhard Kemp, Nils-Olaf Huebner, Achim Kaasch, Gernot Geginat, Wolfgang Kohnen, Alexander Menzer, T. Krause, Thomas Miethke, Felix Pranada, Florian Radojcn, Steffen Tobisch, Verena Jansen, Thomas Regnath, Uwe Bührle, Wulf Schneider-Brachert, Roman Schwarz, Michaela Luemen, Robert Skov, Alexander Thuermer, Heike von Baum, Michael Weig, Groß Uwe, Lutz Zabel, Hinrik von Wulffen, and Stefanie Döring. 2020. 'Thirty years of VRE in Germany – “expect the unexpected”: The view from the National Reference Centre for Staphylococci and Enterococci', *Drug Resistance Updates*, 53: 100732.
- WHO. 2014. 'WHO's first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health', World Health Organization, Accessed 28.06.21. <https://www.who.int/news/item/30-04-2014-who-s-first-global-report-on-antibiotic-resistance-reveals-serious-worldwide-threat-to-public-health>.
- . 2017. 'Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics.'

Wright, Gerard D. 2011. 'Molecular mechanisms of antibiotic resistance', *Chemical Communications*, 47: 4055-61.

## **9 Danksagung**

## **10 Tabellarischer Lebenslauf**

