

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Klinikum Augsburg
Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität
München

Multiresistente Keime auf der operativen Intensivstation
eines Hauses der Maximalversorgung –
Erfassung von Prävalenz und Risikofaktoren

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von:
Matthias Dobhan
aus
Würzburg
2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Helmuth Forst

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Ulrich Seybold

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Christa Glückstein

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 01.12.2016

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
2. Zielsetzung.....	3
3. Patienten und Methoden.....	4
3.1. Patientenkollektiv.....	4
3.2. Probenmaterial.....	6
3.3. Mikrobiologische Verarbeitung.....	7
3.4. Anamneseerhebung.....	8
3.5. Datenerfassung.....	10
3.6. Statistische Methoden.....	10
4. Ergebnisse.....	12
4.1. Screeninggruppe.....	12
4.2. Kontrollgruppe.....	19
4.3. Zusammenfassung.....	21
5. Diskussion	23
5.1. Zusammenfassung.....	23
5.2. Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA).....	23
5.2.1. Einführung.....	23
5.2.2. Klinische Relevanz.....	24
5.2.3. Resistenzentstehung und -mechanismen.....	24
5.2.4. Epidemiologie.....	24
5.2.5. Antibiotische Therapieoptionen.....	28
5.2.5.1. Dekolonisierung	28
5.2.5.2. Therapie von Infektionen.....	29
5.3. Multiresistente gram-negative Erreger (MRGN).....	30
5.3.1. Einführung und Klassifikation.....	30
5.3.2. Klinische Relevanz.....	31
5.3.3. Resistenzentstehung und -mechanismen.....	32
5.3.4. Epidemiologie	33
5.3.5. Antibiotische Therapieoptionen und Dekolonisation.....	37
5.4. Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE).....	38
5.4.1. Einführung.....	38
5.4.2. Klinische Relevanz.....	38
5.4.3. Resistenzentstehung und -mechanismen.....	39
5.4.4. Epidemiologie.....	40
5.4.5. Antibiotische Therapieoptionen und Dekolonisation.....	43
5.5. Risikofaktoren für das Vorhandensein multiresistenter Erreger.....	43
5.6. Umgang mit multiresistenten Keimen.....	46
5.6.1. MRSA.....	46
5.6.2. ESBL/MRGN.....	47
5.6.3. VRE.....	48
5.6.4. Maßnahmen	48
5.7. Eingangsscreening.....	48
5.7.1. Medizinischer Nutzen.....	48
5.7.1.1. MRSA.....	48
5.7.1.2. ESBL/MRGN.....	49
5.7.1.3. VRE.....	50
5.7.1.4. Zusammenfassung.....	51
5.7.2. Kosteneffektivität.....	52
5.7.2.1. MRSA.....	52
5.7.2.2. ESBL/MRGN.....	53
5.7.2.3. VRE.....	53

5.7.2.4. Zusammenfassung.....	53
5.8. Nutzen und Auswirkungen von Isolationsmaßnahmen.....	54
5.8.1. MRSA.....	54
5.8.2. ESBL/MRGN.....	54
5.8.3. VRE.....	55
5.8.4. Auswirkungen von Isolationsmaßnahmen.....	55
5.8.5. Zusammenfassung.....	56
5.9. Ausblick.....	57
6. Zusammenfassung.....	59
7. Literaturverzeichnis.....	62
8. Abbildungsverzeichnis.....	75
9. Danksagung.....	76

Abkürzungsverzeichnis

ADT	Agardiffusionstest
AMP-C	Class-C-Cephalosporinase
BIP	Bruttoinlandsprodukt
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
D. G. f. K. e.V.	Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene e.V.
DK	Dauerkatheter
DJ	Doppel-J-Katheter
EARS-Net	Antimicrobial resistance interactive database
E.C.D.C.	European Centre for Disease Prevention and Control
EPIC II	The Extended Study on Prevalence of Infection in Intensive Care
ESBL	Extended Spectrum β -Lactamase
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
ITS-KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System auf Intensivstationen
KPC	Klebsiella pneumoniae Carbapenemase
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
LGL	Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit
MALDI-TOF	Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization - time of flight
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MRGN	Multiresistente gram-negative Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MSSA	Methicillin-sensibler Staphylococcus aureus
NDM	New Delhi metallo- β -lactamase
NRZ	Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit

PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
P.E.G.	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.
PVL	Panton-Valentin-Leukozidin
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SD	Standardabweichung
SENTRY	SENTRY Antimicrobial Surveillance Program
SMART	The Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends
T.E.S.T.	Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial
RKI	Robert Koch-Institut
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
VRSA	Vancomycin-resistenter Staphylococcus aureus
WHO	World Health Organization
ZVK	Zentraler Venenkatheter

1. Einleitung

Erkrankungen mit infektiösen Erregern waren bis in das 20. Jahrhundert hinein Haupttodesursache des Menschen.

Mit dem 1910 von Alfred Berthelm in den Handel gebrachten Salvarsan stand das erste synthetisch hergestellte Antibiotikum zur Verfügung (Helmstädter 2010, Rhomberg o.J.).

Alexander Fleming entdeckte 1928 das Penicillin, doch noch bevor der erste Patient 1941 damit behandelt werden konnte, kam 1935 das Sulfonamid Prontosil von Gerhard Domagk auf den Markt. Domagk bekam 1939 und Fleming 1945 den Nobelpreis für Medizin (Holzgrave 2015, Rhomberg o.J.).

In den folgenden Jahrzehnten wurden sukzessiv neue, verträglichere und effektivere Wirkstoffe entwickelt (Holzgrave 2015).

Doch Resistenzen ließen nicht lange auf sich warten und so droht die Klinge im Kampf gegen bakterielle Infektionen stumpf zu werden. 1961 wurde der erste Fall von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) beschrieben (Peters und Becker 2014).

Es folgten 1983 Extended Spectrum β -Lactamase bildende Enterobakterien (ESBL) und 1988 Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) (Paterson und Bonomo 2005, Nur, Hakan et al. 2014).

Während die Zahlen für MRSA in den vergangenen Jahren rückläufig sind (E.C.D.C. 2013 (2), Meyer, Schroder et al. 2014) treten die multiresistenten gram-negativen Keime (MRGN, beinhalten u.a. ESBL bildende Keime) (Siegmond-Schultze 2010) und die Vancomycin-resistenten Enterokokken immer deutlicher in den Vordergrund (E.C.D.C. 2013 (2), NRZ 2014, RKI 2015).

MRGN sind mittlerweile die häufigsten multiresistenten Keime auf deutschen Intensivstationen (NRZ 2014)

Im Rahmen der groß angelegten EPIC-II-Studie konnte gezeigt werden, dass die Letalität für Infektionen der Blutbahn von MRSA gegenüber MSSA¹ gesteigert ist (Hanberger, Walther et al. 2011).

¹ Methicillin-sensibler *Staphylococcus aureus*

Auch haben Patienten mit invasiven Infektionen durch ESBL-Bildner (Schwaber und Carmeli 2007) oder VRE (RKI 2013 (1)) eine erhöhte Sterblichkeit.

Die Hoffnung, dass der Vorsprung durch stetige Einführung neuer, wirksamer Antibiotika bestehen bleibt, muss gedämpft werden, denn es befinden sich aktuell nur wenige in Entwicklung oder Erprobung (Boucher, Talbot et al. 2009).

So müssen die Entstehung und die Verbreitung multiresistenter Keime besser verstanden werden, um deren Vormarsch zu verhindern.

Ausbrüche von MRGN, wie der eines 4MRGN *Acinetobacter baumannii* in Kiel 2015 mit mehreren Todesopfern, sind möglicherweise nur ein Vorgeschmack auf das, was uns in den nächsten Jahren noch bevorsteht (Siegmond-Schultze 2015).

Hochrechnungen ergeben, dass ohne den Einsatz wirksamer Gegenmaßnahmen in Europa die Anzahl der Todesfälle durch multiresistente Erreger von aktuell 23.000 auf 400.000 pro Jahr ansteigen könnte (Mißbeck 2015).

Auch die Kosten, die durch die zunehmende Verbreitung von multi- oder panresistenten Erregern weltweit infolge zusätzlichen Material- und Pflegeaufwands, verlängerter Krankenhausverweildauer, Belegung von Einzelzimmern und den Einsatz teurer Reserveantibiotika entstehen, stellt unser Gesundheitssystem vor neue Probleme (Kock, Becker et al. 2010, Hoppenheit 2012).

Nach Wissen des Autors gibt es bisher keine ähnlich ausgelegte Studie zur Erfassung von Prävalenz und Risikofaktoren für multiresistente Erreger auf deutschen Intensivstationen.

Die Erkenntnisse dieser Arbeit sollen auch helfen, die Herausforderung der steigenden Zahl an multiresistenten Erregern am Klinikum Augsburg bestmöglich zu meistern.

Anmerkung:

Die Klassifikation MRGN ist bislang nur in Deutschland üblich. Aufgrund der Vergleichbarkeit und Literaturrecherche im anglo-amerikanischen Sprachraum wird im Folgenden von ESBL/MRGN gesprochen. Keimnachweise sind in beiden Einteilungen aufgelistet.

2. Zielsetzung

Diese klinische Arbeit verfolgte folgende Ziele:

1. Sie sollte zeigen, mit welcher Häufigkeit multiresistente Keime auf den operativen Intensivstationen vorkommen.
2. Es sollte untersucht werden, wie geeignet ein risikobasiertes Aufnahmescreening ist, um positive Keimträger tatsächlich zu identifizieren.
3. Neue Erkenntnisse bezüglich der Risiken für eine Kolonisation sollten gewonnen und in zukünftige Screening-Untersuchungen eingearbeitet werden.

3. Patienten und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

Das Klinikum Augsburg ist das einzige Krankenhaus der höchsten Versorgungsstufe im Regierungsbezirk Schwaben und umfasst einen Einzugsbereich von ca. 2 Millionen Einwohnern. Mit seinen rund 1750 Betten und über 40 Kliniken, Instituten und Medizinischen Zentren gehört es zu den größten Kliniken Deutschlands.

Pro Jahr werden ca. 30.000 Anästhesien durchgeführt, darunter auch etwa 1.300 bei Operationen mit Herz-Lungen-Maschine.

Die operative Intensivabteilung am Klinikum Augsburg steht unter anästhesiologischer Leitung und ist mit 42 Betten eine der größten ihrer Art in Deutschland. Auf den fünf operativen Intensivstationen werden jährlich ca. 5000 Patienten versorgt.

Risikopatienten für multiresistente Erreger auf den operativen Intensivstationen werden mittels Abstrich auf eine Kolonisation untersucht und bis zum Eintreffen der mikrobiologischen Ergebnisse prophylaktisch isoliert.

Welcher Patient als Risikopatient gilt und wann welche Untersuchung indiziert ist, wird anhand folgender Kriterien entschieden:

Ein Screening auf MRSA, ESBL/MRGN und VRE erfolgt bei Patienten aus Hochendemiegebieten wie Ost-, Südost- und Südeuropa sowie aus Arabien, Afrika und Asien.

Ein Screening auf MRSA erfolgt gemäß den hausinternen Kriterien, angelehnt an die Empfehlungen des RKI (in Kapitel 5.5 ausführlich erläutert).

Neben den oben aufgeführten Patienten aus Hochrisikogebieten erfolgt eine Untersuchung auf ESBL/MRGN und VRE bei bekannter Anamnese mit Hinweis auf Kolonisation oder Infektion mit multiresistenten Erregern, Kontakt zu positiven Patienten oder aufgrund von individuellen Entscheidungen.

Darüber hinaus wurden Patienten, die länger als 14 Tage auf der Station lagen, nach den hausinternen Richtlinien einem erneuten MRSA-Screening unterzogen.

Zur Durchführung der Studie wurde ein Votum der Ethikkommission des Hauses eingeholt.

In dieser Arbeit wurden zwei Patientengruppen untersucht.

Gruppe eins (Screeninggruppe) bestand aus allen Patienten, die vom 1. März 2014 bis 30. April 2014 auf eine der fünf operativen Intensivstationen aufgenommen wurden. Ziel war es, alle Patienten bei Aufnahme mittels Nasenabstrich auf MRSA und mittels Rektalabstrich auf ESBL/MRGN und VRE zu untersuchen. Bei 7 von 664 Patienten wurde aus nachträglich nicht mehr nachvollziehbaren Gründen kein Aufnahmescreening durchgeführt, sie wurden daher aus der statistischen Auswertung ausgeschlossen. Somit sind in Gruppe eins 657 Patienten eingeschlossen (n=657).

Patienten, die länger als 14 Tage auf der Station lagen, wurden zum Erkennen von nosokomialen Besiedelungen gemäß Standard erneut auf MRSA untersucht.

Isoliert wurden nur Patienten, die nach o.g. Kriterien einer Risikogruppe angehörten oder positive Keimnachweise hatten.

Die Gruppe zwei (Kontrollgruppe) setzte sich aus allen Patienten (n=690) zusammen, die vom 1. Mai 2014 bis 30. Juni 2014 auf denselben Stationen aufgenommen wurden.

Patienten dieser Gruppe wurden – wie bisher üblich – anhand des Kriterienkataloges auf multiresistente Keime untersucht. Im Rahmen des risikobasierten Aufnahmescreenings wurden daher 72 Nasenabstriche auf MRSA, 15 Rektalabstriche auf ESBL/MRGN und 16 Rektalabstriche auf VRE entnommen.

Wie bereits erläutert, stimmen die Kriterien für eine risikobasierte MRSA-Untersuchung nicht mit denen für eine Untersuchung auf ESBL/MRGN oder VRE überein.

Es wurden wieder nur Patienten isoliert, die nach o.g. Kriterien einer Risikogruppe angehörten oder positive Keimnachweise hatten.

Beide Patientengruppen sind bezüglich ihrer Zusammensetzung gut vergleichbar. Ein leicht signifikanter Unterschied ist lediglich beim Durchschnittsalter festzustellen, hier waren die Patienten der Screeninggruppe älter.

	Screeninggruppe	Kontrollgruppe	p
Patientenanzahl	657	690	
Männlich	403 (61 %)	419 (61 %)	0,8233
Weiblich	254 (39 %)	271 (39 %)	
Alter (Jahre)	66,5	64,7	0,0471
SAPS ²	31,0	31,3	0,7527
Mittlere Liegedauer (h)	77,8	68,7	0,2276
Verstorben im Krankenhaus	63 (10 %)	64 (9 %)	0,8526
Isoliert	65 (10 %)	89 (13 %)	0,0871

Tabelle 1: Zusammensetzung beider Patientengruppen

Trat bei einem Patienten eine Kolonisation mit mehreren multiresistenten Erregern, z.B. MRSA und VRE, auf, wurde dies als zwei Fälle multiresistenter Erreger gewertet. Dies war in der Screeninggruppe 10-mal und in der Kontrollgruppe 2-mal der Fall.

3.2. Probenmaterial

Bei Aufnahme auf die Intensivstation wurden alle Patienten der Screeninggruppe auf multiresistente Keime untersucht. Ein steriler Wattetupfer wurde mit steriler 0,9 %iger NaCl Lösung angefeuchtet und je ein nasaler und ein rektaler Abstrich des Patienten gewonnen. Von offenen Wunden wie Ulcera oder Decubiti wurden Proben auf dieselbe Weise entnommen.

Die Probengewinnung in der Kontrollgruppe erfolgte analog dazu, jedoch wurden die zu untersuchenden Patienten und Art der Abstriche nach den vorher bereits genannten Kriterien ausgewählt.

2 Score zur Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes eines Patienten

3.3. Mikrobiologische Verarbeitung

Nach Gewinnung des Probenmaterials wurde dieses in das mikrobiologische Labor des Klinikums versandt. Dort wurde es unverzüglich angesetzt oder nach Ende der Dienstzeit bis zum nächsten Tag im Kühlschrank zwischengelagert.

Proben zur Untersuchung auf MRSA wurden auf einen chromID Brilliance MRSA Agar der Firma Oxoid (Hampshire, UK) aufgetragen und 48 Stunden bei $37 \pm 1^\circ\text{C}$ bebrütet. Ein Ablesen erfolgte erstmals nach 16–24 Stunden. Bei Verdacht auf MRSA wurde eine Isolierung der verdächtigen Kolonie auf einen Mueller-Hinton-Agar der Firma Oxoid mit einem Cefoxitin-30- μg -Blättchen und auf Columbia Blut-Agar vorgenommen. Zunächst wurde Clumping Factor zur Speziesidentifizierung nachgewiesen (Pastorex Staph Plus Fa. BioRad).

Anschließend wurde die Spezies *Staphylococcus aureus* mittels MALDI-TOF³ bestätigt und eine automatisierte Resistenztestung durch Phoenix⁴ oder ein Agardiffusionstest (ADT)⁵ durchgeführt.

Abschließend wurde ein MRSA-Bestätigungstest durch immunchromatographischen Nachweis von PBP2a mit monoklonalen Antikörpern durchgeführt.

Die Beurteilung der gemessenen minimalen Hemmkonzentration (MHK)⁶ bzw. Hemmrottdurchmessers (bei Testung mittels ADT) erfolgte nach EUCAST⁷.

Zum Nachweis von ESBL/MRGN wurden die jeweiligen Proben zum einen auf einen MacConkey-Agar der Firma Oxoid aufgestrichen, darauf wurden folgende Antibiotikaplättchen aufgelegt: Cefpodoxim 10 μg , Imipenem 10 μg , Piperacillin 30 μg , Cefoxitin 30 μg , Ciprofloxacin 5 μg und Ceftazidim 10 μg .

Zum anderen wurden sie auf einen chromID ESBL Agar der Firma Oxoid ausgestrichen.

Die Bebrütung erfolgte bei $36 \pm 1^\circ\text{C}$ für 48 Stunden, wobei nach 16–24 Stunden erstmals abgelesen wurde.

3 Massenspektrometer zur Erregeridentifikation

4 Gerät zur automatisierten Resistenztestung von Erregern

5 Konventioneller Test mittels Nähragar und Antibiotikaplättchen

6 Niedrigste Konzentration eines Antibiotikums, die weiteres Wachstum von Bakterien hemmt

7 Netzwerk zur Standardisierung antimikrobieller Empfindlichkeitsprüfung

Waren Proben auf einer der beiden Agarplatten verdächtig, erfolgte eine Erregeridentifikation mittels MALDI-TOF und ein automatisierter Resistenztest mittels Phoenix oder ADT. Die Beurteilung erfolgte ebenfalls nach EUCAST.

Da die Gruppen der Enterobakterien und der Nonfermenter sehr heterogen sind und es viele verschiedene Resistenzmechanismen gibt, war ggf. ein anderes Vorgehen wie zuvor beschrieben nötig. So erfolgte beispielsweise die Überprüfung der MHK mittels E-Test, ein Screening auf Carbapenemase mittels modifiziertem Irodge-Test oder der molekularbiologische Nachweis von Carbapenemasen im Referenzzentrum in Bochum.

Zur Feststellung von VRE wurden entsprechende Proben auf einen chromID Brilliance VRE Agar der Firma Oxoid aufgetragen und 48 Stunden bei $37 \pm 1^\circ\text{C}$ bebrütet.

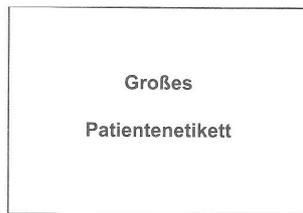
Ein erstes Ablesen erfolgte nach 16–24 Stunden. Bei Verdacht auf VRE wurde ebenfalls eine Erregeridentifikation mittels MALDI-TOF und ein automatisierter Resistenztest mittels Phoenix oder ein ADT durchgeführt und nach EUCAST beurteilt.

Ein Nachweis eines dieser Keime wurde unmittelbar telefonisch an den Stationsarzt mitgeteilt sowie über die elektronische Datenverarbeitung weitergegeben.

3.4. Anamneseerhebung

Während des Aufenthaltes wurde mit den Patienten ein Fragebogen ausgefüllt, mit dessen Hilfe die Risikofaktoren für eine Kolonisation mit o.g. Keimen erfasst werden sollten. Waren die Patienten nicht auskunftsfähig oder verstarben sie auf der Station, wurden die Fragen mithilfe naher Angehöriger beantwortet. Fragebögen, die aus organisatorischen Gründen während des Intensivaufenthaltes nicht vollständig ausgefüllt waren, wurden per Nachvisite auf den peripheren Stationen oder nach Entlassung telefonisch mit den Patienten komplettiert.

Klinikum Augsburg: Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin



Intensivstation Anamnesebogen:
Screening auf multiresistente Keime

Bitte alle Felder ankreuzen, falls möglich präzisieren

	ja	nein	unbekannt
Enger Kontakt mit Menschen ausländischer Herkunft (z.B.Partner) _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beruf (Landwirtschaft, Mastbetrieb, Tierhaltung, Pflegeberuf) _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Auslandsreisen in der vergangenen fünf Jahren _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haustiere	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Multiresistenter Keim in der Vorgeschichte _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stationärer Krankenhausaufenthalt in den vergangenen 12 Monaten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Krankenhausaufenthalt im Ausland _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antibiotikatherapie in den letzten 12 Monaten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sammelunterkunft (Pflegeheim, Kurzzeitpflege, Reha Klinik, Kinderheim, Gefängnis, Kaserne)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
liegende Katheter (DK, DJ, PEG, ZVK, Demers, LZ Beatmung) > 48h	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hautulcus/tiefe Wunden/pAVK	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dialysepflichtigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Immunsuppression	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Z.n. Organtransplantation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vegetarier	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Telefon für Rückfragen: Hr. Dobhan 3085, Fr. Dr. Glückstein 161 371, Prof. Forst 3009

Abbildung 1: Fragebogen zum Erfassen von Risikofaktoren

Die Fragen wurden so formuliert, dass Patienten diese möglichst gut selbst beantworten konnten und dass das Ausfüllen des Bogens zu keinen nennenswerten Verzögerungen im Stationsablauf führte. Bei drei Fragen (Beruf, Katheter, Sammelunterkunft) wurde neben den jeweils drei Antwortmöglichkeiten eine weitere Präzisierung der Antwort verlangt.

3.5. Datenerfassung

Die gewonnenen Informationen wurden in eine MS-Excel-Tabelle übertragen und durch weitere Daten ergänzt. So wurden Alter, Geschlecht, Dauer und weiterer Verlauf des Krankenhausaufenthaltes, Aufnahmediagnose und SAPS II Score bei Aufnahme, falls die Patienten länger als 24 Stunden auf Station lagen, hinzugefügt. Zusätzlich wurden die Patienten in Alterskategorien und Zeitkategorien eingestuft. Die erhobenen Daten wurden mit den Informationen des Krankenhausinformationssystems ORBIS abgeglichen.

In der Kontrollgruppe wurden Grund einer Isolation und Keimnachweise erfasst, die o.g. Daten wie Alter, Geschlecht etc. wurden dem System ORBIS entnommen.

Anschließend wurden die oben aufgeführten Daten beider Gruppen gegenübergestellt.

3.6. Statistische Methoden

Diejenigen Größen, die die Screening- bzw. die Kontrollgruppe demographisch und hinsichtlich des Keimträgerstatus charakterisieren, werden als Mittelwerte mitgeteilt. Die Streuung der Messwerte wird in der einfachen Standardabweichung (SD) abgebildet. Der Wertebereich, innerhalb dessen der wahre Mittelwert mit einer 5 %igen Irrtumswahrscheinlichkeit liegt, wird im Konfidenzintervall abgebildet (unteres bis oberes 95 % Konfidenzintervall).

Die demographische Vergleichbarkeit der beiden Gruppen wurde überprüft, indem die demographischen Variablen mithilfe des exakten Tests nach Fisher (zweiseitig) verglichen wurden.

Mithilfe einer logistischen Regression wurde die Wahrscheinlichkeit, „Keimträger“ (für MRSA, ESBL/MRGN oder VRE) zu sein, geprüft. Die Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und anderen demographischen Variablen sowie das Vorhandensein eines oder mehrerer der Kriterien, die auf dem Fragebogen für das risikobasierte Screening abgefragt wurden (Auslandsreise, Haustiere usw.), flossen hier ein. Da bakteriologische Daten für ausnahmslos alle Patienten nur in der Screeninggruppe vorliegen, konnte die

logistische Regression auch nur in dieser Gruppe durchgeführt werden. Zu prüfen war, ob die Eintretenswahrscheinlichkeit dafür, bakteriologisch nachweisbar Keimträger zu sein, auch von den Fragen für das risikobasierte Screening erfasst wird, die Grundlage der klinischen Entscheidung sind.

Die statistischen Berechnungen wurden mithilfe von MS Excel (2008) sowie von R⁸ (Version 3.2.3 für Windows) durchgeführt.

8 The R Foundation, <https://www.r-project.org/>

4. Ergebnisse

4.1. Screeninggruppe

Generelles:

Für die Screeninggruppe mit generellem Aufnahmescreening lag der Untersuchungszeitraum vom 1. März bis 30. April 2014. In dieser Zeit wurden 664 Patienten auf den operativen Intensivstationen aufgenommen. Bei 656 dieser Patienten konnten Nasen- und Rektalabstrich, bei einem Patienten nur der Rektalabstrich entnommen werden.

Erfolgte eine Wiederaufnahme innerhalb von 48 Stunden, so wurde kein erneutes Screening durchgeführt und das Ergebnis des vorherigen Screenings zugrunde gelegt. Dies war 6-mal der Fall.

11 der 657 Fragebögen waren inkomplett ausgefüllt, hierunter befand sich 1 VRE-positiver Patient.

Keimnachweise:

Insgesamt konnten durch das generelle Aufnahmescreening bei 657 Patienten 4-mal MRSA (0,6 %), 43-mal ESBL/MRGN (6,5 %) und 31-mal VRE (4,7 %), also 78 multiresistente Erreger nachgewiesen werden.

Des Weiteren wurde in einem Fall bei negativem Aufnahmescreening VRE in intraoperativ entnommenen Abstrichen nachgewiesen.

Hinzu kommt ein MRSA-Nachweis im Kontrollabstrich nach 14 Tagen, bei zuvor unauffälligem Aufnahmescreening. Der Intensivaufenthalt wurde in diesem Fall nicht unterbrochen.

Somit wurden 80 Fälle multiresistenter Erreger nachgewiesen.

	Nachweis im Aufnahmescreening	Nachweis nur in anderen oder späteren Abstrichen	Summe
MRSA	4	1	5
ESBL/MRGN	43		43
VRE	31	1	32
Multiresistente Erreger gesamt			80

Tabelle 2: Nachweise von multiresistenten Erregern

	ESBL/MRGN+MRSA	ESBL/MRGN+VRE	Zwei verschiedene ESBL/MRGN	Vier verschiedene ESBL/MRGN
Träger	1	5	3	1

Tabelle 3: Auflistung der Mehrfachkolonisationen

Nachweis erst bei Wiederaufnahme:

In 8 Fällen konnten multiresistente Erreger erst bei Wiederaufnahme auf die Intensivstation mit erneutem Screening nachgewiesen werden. Zudem konnte bei der 14-tägigen Wiederholungsuntersuchung ein Neuauftreten von MRSA bei einem Patienten nachgewiesen werden.

In diesen Fällen ließ sich nicht mehr klären, ob zwischenzeitlich eine Antibiotikatherapie stattgefunden hatte.

	MRSA	ESBL/MRGN	VRE
Träger	1	2	6

Tabelle 4: Auftreten multiresistenter Erreger erst nach Wiederholungsscreening

Keimdifferenzierung:

Die 43 festgestellten ESBL/MRGN stellten sich wie folgt dar:

	ESBL	3MRGN	4MRGN
E. coli	19	10	
Kl. pneumoniae	2	3	
Enterobact. cloacae		1	
Enterobact. aerogenes		2	
Proteus mirabilis		1	
Citrobact. freundii		1	
Acinetobact. baumannii			1
Pseudomonas aeruginosa		1	2
Summe	21	19	3

Tabelle 5: Übersicht Keime ESBL/MRGN

Bei allen nachgewiesenen VRE handelte es sich um E. faecium.

Fragebögen:

Die Antworten der Fragebögen sind in den folgenden Tabellen 6–9 zusammengefasst und ausgewertet.

	n	Davon Keimträger (absolut/prozentual)	Davon NICHT-Keimträger (absolut/prozentual)	p
Männlich	404	48 (11,9)	356 (88,1)	0,1150
Katheter >48 h	128	23 (18,0)	105 (82,0)	0,0058
pAVK/Ulcus	96	18 (19,0)	78 (81,0)	0,0061
Dialysepflicht	18	5 (27,8)	13 (72,2)	0,0301
Immunsuppression	45	6 (13,3)	39 (86,7)	0,4505
Z. n. Organtransplantation	5	0 (0)	5 (100)	1,0000
Diabetes mellitus	135	14 (10,4)	121 (89,6)	1,0000
Mehrfachaufnahme	117	16 (13,7)	101 (86,3)	0,2397
Kontakt zu Risikopersonen	63	7 (11,1)	56 (88,9)	0,8287
Risikoberuf	51	3 (5,9)	48 (94,1)	0,3450
Auslandsreisen in vergangenen 5 J.	269	27 (10,0)	242 (90,0)	0,8961
Haustiere	196	22 (11,2)	174 (88,8)	0,6773
Multiresistenter Keim in der Vorgeschichte	29	15 (51,7)	14 (48,3)	0,0001
Krankenhausaufenthalt in den vergangenen 12 Monaten	348	52 (14,9)	296 (85,1)	0,0001
Krankenhausaufenthalt im Ausland in den vergangenen 5 J.	38	7 (18,4)	31 (81,6)	0,1008
Antibiotikatherapie in den letzten 12 Monaten	297	47 (15,8)	250 (84,2)	0,0001
Sammelunterkunft	86	17 (19,8)	69 (80,2)	0,0043
Verstorben im Krankenhaus	63	10 (15,9)	53 (84,1)	0,1306

Tabelle 6: Vergleich der erhobenen Daten Keimträger und Nicht-Keimträger (n = Gesamtanzahl der jeweils genannten Risikofaktoren)

	Durchschnittsalter	Durchschnittsalter Keimträger	Durchschnittsalter NICHT-Keimträger	p
Alter (J)	66,1	70,6	65,5	0,0212

Tabelle 7: Vergleich Durchschnittsalter Keimträger und Nicht-Keimträger

	Durchschnittswert	Durchschnittswert Keimträger	Durchschnittswert NICHT-Keimträger	p
SAPS	31,0	33,0	30,7	0,2979

Tabelle 8: Vergleich SAPS Keimträger und Nicht-Keimträger

	Durchschnittswert	Durchschnittswert Keimträger	Durchschnittswert NICHT-Keimträger	p
Liegedauer (h)	77,8	92,4	76,2	0,3969

Tabelle 9: Vergleich Liegedauer auf der Intensivstation Keimträger und Nicht-Keimträger

Aus den Informationen, die mit den Fragebögen gesammelt wurden, konnte ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten von multiresistenten Erregern für folgende Patientengruppen nachgewiesen werden:

- höheres Patientenalter
- liegende Katheter (DK, DJ, PEG, ZVK, Demers, Langzeit Beatmung) > 48 h
- Hautulcus, tiefe Wunden, pAVK
- Dialysepflicht
- multiresistenter Keim in Vorgeschichte
- stationärer Krankenhausaufenthalt in den vergangenen 12 Monaten
- Antibiotikatherapie in den letzten 12 Monaten
- Sammelunterkunft (Pflegeheim, Kurzzeitpflege, Reha-Klinik, Kinderheim, Kaserne, Gefängnis)

Aufnahmescreening:

Tabelle 10 gibt Auskunft darüber, wie Fälle von multiresistenten Erregern nachgewiesen wurden.

	Bereits vor Aufnahme bekannt	Durch Aufnahmescreening neu identifizierte Träger	Nur durch andere Proben gefunden	Multiresistenter Erreger in anderen Proben	Summe
MRSA	4	0	1 ⁹	1	5
ESBL/MRGN	4	33	0	6	43
VRE	1	30	1 ¹⁰	1	32

Tabelle 10: Identifikation multiresistenter Erreger (Die 63 nur im Aufnahmescreening nachgewiesenen Fälle verteilen sich auf 53 Patienten).

⁹ Dieser MRSA-Nachweis ist identisch mit dem aus der Spalte „Multiresistenter Erreger in anderen Proben“.

¹⁰ Dieser VRE-Nachweis ist identisch mit dem einem aus der Spalte „Multiresistenter Erreger in anderen Proben“.

Multiresistente Erreger, die bereits vor Aufnahme bekannt waren, stammten entweder aus alten Befunden der Patienten oder wurden im risikobasierten Aufnahmescreening bereits bei Krankenhausaufnahme festgestellt.

Somit konnten 76,7 % der ESBL/MRGN- und 93,8 % der VRE-Nachweise nur durch das generelle Aufnahmescreening erbracht werden.

Alle Träger von MRSA wurden bereits durch das risikobasierte Aufnahmescreening untersucht, wobei vier von fünf als positiv identifiziert wurden. Ein Fund wurde als nosokomiale Kolonisation bei zuvor negativem Abstrich gewertet.

Isolationen:

Es wurden nur Risikopatienten oder Patienten mit positivem Keimnachweis, das waren zusammen 65 Patienten, isoliert.

Betrachtet man sich die Zahl der Isolationen in der Screeninggruppe, entsteht folgendes Bild. Die aufgeführten Isolationen setzen sich sowohl aus prophylaktischen als auch nach Keimnachweis durchgeführten Isolierungen zusammen.

	Nicht isoliert (absolut)	Nicht isoliert
Patientenanzahl	592	90,1 %
MRSA	0	0 %
ESBL/MRGN	23	62,2 %
VRE	12 ¹¹	37,5 %

Tabelle 11: Anzahl der Isolationsmaßnahmen

Insgesamt wurden 36 von 68 Patienten (52,9 %), die tatsächlich Keimträger waren, isoliert, wohingegen 32 Keimträger (47,1 %) nicht isoliert wurden.

Zudem konnte bei 29 der 65 isolierten Patienten (44,6 %) kein multiresistenter Erreger nachgewiesen werden.

¹¹ Drei der VRE-positiven, nicht isolierten Patienten waren ebenfalls Träger von ESBL/MRGN.

Logistische Regression:

Die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten, Träger eines multiresistenten Keims zu sein, und zwar abhängig von denjenigen Variablen, die auf dem Fragebogen erfasst worden waren, wurde mithilfe einer logistischen Regressionsanalyse untersucht. Dabei wurden neben Alter, Geschlecht und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation in das Modell der logistischen Regression als unabhängige Größen diejenigen Variablen einbezogen, die (vgl. Tabellen 6–9) bezüglich der Eigenschaft, Keimträger zu sein, einen signifikanten Unterschied aufwiesen.

Diejenigen Patienten der Screeninggruppe, die Keimträger waren, gaben signifikant häufiger einen stationären Krankenhausaufenthalt und eine Antibiotikatherapie in den zurückliegenden 12 Monaten, die Unterbringung in einer Sammelunterkunft oder einen multiresistenten Keim in der Vorgeschichte an. Bei ihnen lagen häufiger Katheter in situ, pAVK, Hautulcera oder andere offene Wunden waren vorhanden, und sie waren dialysepflichtig.

Diese Variablen wurden deshalb als unabhängige Variablen schrittweise in das Regressionsmodell eingefügt. Dabei ließ sich für keine der o.a. Variablen allein oder in Kombination in der logistischen Regression ein Zusammenhang mit dem Keimträgerstatus feststellen.

Somit ließ sich aus der logistischen Regression für die hier untersuchte Screeninggruppe nicht ableiten, ob eine oder mehrere der unabhängigen Variablen einen signifikanten Vorhersagewert dafür besitzen, ob ein Patient, bei dem die genannten Bedingungen erfüllt sind, mit einer hohen Wahrscheinlichkeit auch Keimträger sein wird.

4.2. Kontrollgruppe

Generelles:

Die Kontrollgruppe mit risikobasiertem Aufnahmescreening umfasste 690 Patienten, dies entspricht allen Patienten, die vom 1. Mai bis zum 30. Juni 2014 auf die operativen Intensivstationen aufgenommen wurden.

89 Patienten aus dieser Gruppe waren entweder bereits von Befunden der Aufnahmestation oder aus der Vorgeschichte bekannte Träger von multiresistenten Erregern oder wurden anhand der Kriterienliste für das risikobasierte Aufnahmescreening untersucht. Hier wurde eine Isolation bei nachgewiesener Trägerschaft oder prophylaktisch bis zum Eintreffen des mikrobiologischen Befundes durchgeführt.

Keimnachweise:

Insgesamt konnten bei 690 Patienten 9-mal MRSA (1,3 %), 10-mal ESBL/MRGN (1,4 %) und 3-mal VRE (0,4 %), also 22 multiresistente Erreger nachgewiesen werden. Im Gegensatz zur Vergleichsgruppe wurde bei bereits bekanntem multiresistentem Erreger kein erneuter Abstrich entnommen.

Tabelle 12 schlüsselt das Vorkommen multiresistenter Erreger in dieser Gruppe auf.

	Summe
MRSA	9
ESBL/MRGN	10
VRE	3
Summe	22

Tabelle 12: Vorkommen multiresistenter Erreger in der Kontrollgruppe

Unter den 22 positiven Fällen befanden sich zwei Mehrfachkolonisationen (1-mal MRSA und ESBL/MRGN, 1-mal MRSA und VRE).

Keimdifferenzierung:

	ESBL	3 MRGN	4 MRGN
E. coli	3	4	-
Kl. pneumoniae	1	2	-
Summe	4	6	-

Tabelle 13: Übersicht Keime ESBL/MRGN in der Kontrollgruppe

Alle nachgewiesenen VRE waren E. faecium.

Nachweis erst bei Wiederaufnahme:

Es gab keinen Nachweis multiresistenter Erreger erst bei Wiederaufnahme auf die Intensivstation.

Risikobasiertes Aufnahmescreening:

Durch das risikobasierte Aufnahmescreening auf den Intensivstationen wurden 2-mal ESBL/MRGN und 1-mal VRE nachgewiesen. Ein neuer Nachweis von MRSA konnte nicht erbracht werden.

Tabelle 14 zeigt, wie Träger multiresistenter Erreger identifiziert wurden.

	Bereits vor Aufnahme bekannt	Durch Aufnahmescreening neu identifizierte Träger	Multiresistente Erreger in anderen Proben	Summe
MRSA	8	0	1	9
ESBL/MRGN	5	2	3	10
VRE	2	1	0	3
Summe				22

Tabelle 14: Identifikation von multiresistenten Erregern in der Kontrollgruppe

Somit wurden in dieser Gruppe von den neu entdeckten Trägern 40 % der ESBL/MRGN- und 100 % der VRE-Keime im risikobasierten Aufnahmescreening nachgewiesen. Prozentual betrachtet waren 13,3 % der ESBL/MRGN- und 6,3 % der VRE-Abstriche positiv.

Hier fällt auf, dass die Anzahl untersuchter Patienten in dieser Gruppe deutlich geringer war und für nicht untersuchte Patienten keine Aussage bezüglich einer Keimträgerschaft getroffen werden kann.

Isolationen:

Bei 75 der 89 Patienten, die isoliert wurden, fand die Isolierungsmaßnahme prophylaktisch, d.h. ohne vorher bekannten Keimnachweis statt.

Insgesamt waren in dieser Gruppe 69 von 89 Patienten und somit 77,5 % unnötig isoliert.

Berücksichtigt man nur die Patienten, die prophylaktischen Isolationsmaßnahmen unterzogen wurden, fällt das Ergebnis noch deutlicher aus: 69 von 75 Patienten, das entspricht 92,0 %, waren unnötig isoliert, bzw. nur 8,0 % der isolierten Patienten ohne zuvor bekannten Keimnachweis waren tatsächlich Träger multiresistenter Erreger.

4.3. Zusammenfassung

Von 657 Patienten in der Screeninggruppe waren 68, das entspricht 10,4 % der Patienten, Träger von multiresistenten Erregern.

Von 690 Patienten in der Kontrollgruppe, die gut mit der Screeninggruppe vergleichbar war, waren multiresistente Erreger bei 20 von 89 Risikopatienten, das entspricht 22,5 %, nachweisbar. Diese Patienten wurden jedoch nur nach den Kriterien des risikobasierten Aufnahmescreenings untersucht und somit oftmals nur auf einen einzelnen Erreger getestet. Bezogen auf die gesamte Kontrollgruppe konnten multiresistente Erreger bei 2,9 % der Patienten nachgewiesen werden.

In der Screeninggruppe wurden 36 von 68 Patienten (52,9 %), die tatsächlich Keimträger waren, isoliert, wohingegen 32 Keimträger (47,1 %) nicht isoliert wurden.

Zudem konnte bei 29 der 65 isolierten Patienten (44,6 %) kein multiresistenter Erreger nachgewiesen werden.

In der Kontrollgruppe konnten bei 20 der 89 isolierten Patienten, das entspricht 22,5 %, multiresistente Erreger nachgewiesen werden.

Somit fand bei 69 Patienten (77,5 %) die Isolierungsmaßnahme unnötig statt.

5. Diskussion

5.1. Zusammenfassung

Mit der Studie zur Erfassung multiresistenter Keime auf den operativen Intensivstationen im Rahmen eines generellen Eingangsscreenings wurde ein prospektiver Ansatz mit systematischer Erfassung von Risikofaktoren verfolgt. Daten von 1347 Patienten aus dem Zeitraum von vier Monaten aus einer der größten operativen Intensivabteilungen Deutschlands wurden ausgewertet und geben Hinweise auf die Notwendigkeit und Effektivität von Screeninguntersuchungen.

Deutlich geht hervor, dass multiresistente Keime mit einem Auftreten bei ca. 10 % der Patienten mittlerweile Alltag auf den operativen Intensivstationen des Klinikums Augsburg und mutmaßlich auch in anderen deutschen Kliniken sind. Der Vergleich beider Gruppen zeigt, dass es ohne ein generelles Eingangsscreening im klinischen Alltag eine sehr hohe Dunkelziffer an Keimträgern gibt und die bisherigen Untersuchungskriterien zur Detektion dieser Keime kritisch hinterfragt werden müssen.

Nachfolgend werden die einzelnen Keime bezüglich Pathogenität, Verbreitung und Therapieoptionen beleuchtet sowie deren Umgang hinsichtlich Screening und Isolation diskutiert.

5.2. Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA)

5.2.1. Einführung

Staphylococcus aureus (*Staph. aureus*) ist ein gram-positives Bakterium, das Menschen kolonisieren kann. Etwa 20–30 % der Bevölkerung tragen diesen fakultativ-pathogenen Keim im Nasenvorhof, aber auch in Rachen, Leiste, Achsel- und Intimregion.

Seit der Erstbeschreibung von Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) im Jahr 1961 hat sich dieser weltweit verbreitet und gehört zu den wichtigsten multiresistenten Erregern. Ebenso wie die antibiotikasensible Form ist MRSA fakultativ-pathogen und kann den Menschen kolonisieren.

5.2.2. Klinische Relevanz

Staph. aureus kann v.a. nach Verletzung der Hautbarriere eine Vielzahl von Infektionen auslösen. Dazu gehören u.a. Furunkel, Karbunkel, Abszesse, Empyeme, Otitis media, Parotitis und Sinusitis. Eine wichtige Rolle spielt er auch bei Wundinfektionen, Meningitis, Pneumonie und fremdkörperassoziierten Infektionen, die oftmals im Rahmen nosokomialer Infektionen auftreten.

Des Weiteren treten Lebensmittelintoxikation, Toxic Shock Syndrom (TSS) und Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (SSSS) durch toxinvermittelte Reaktionen auf.

Einige Stämme können zusätzliche Virulenzfaktoren wie z.B. das Panton-Valentin-Leukozidin (PVL) bilden, was zu besonders schweren Verläufen führen kann (Peters und Becker 2014).

5.2.3. Resistenzentstehung und -mechanismen

Die meisten Staph. aureus besitzen eine natürliche Resistenz gegenüber β -Lactam-Antibiotika, die durch β -Lactamase unempfindliche Penicilline wie Methicillin oder Flucloxacillin aufgehoben werden kann. Diese Stämme werden als Methicillin-sensible Staphylococcus aureus (MSSA) bezeichnet.

MRSA besitzt eine mecA-Gen-vermittelte Resistenz gegenüber diesen Antibiotika, die durch Bildung eines zusätzlichen Penicillinbindepoteins (PBP2a) entsteht. Daher sind alle β -Lactam-Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme) unwirksam. Zusätzlich weisen vor allem in Krankenhäusern gefundene MRSA-Stämme oftmals eine Unempfindlichkeit gegenüber anderen Antibiotikaklassen auf (Peters und Becker 2014).

5.2.4. Epidemiologie

MRSA-Stämme lassen sich gemäß ihrer Herkunft und anhand von klonalen Linien in drei Kategorien einteilen. Diese Klassifikation kann helfen, Verbreitungsketten zu identifizieren, die Stämme der drei Kategorien zeigen aber auch oft ein anderes Resistenzspektrum gegenüber Antibiotika.

Als healthcare-associated MRSA (HA-MRSA) werden Stämme bezeichnet, die im Krankenhaus oder dem Gesundheitssystem erworben werden. Sie sind oftmals Erreger

nosokomialer Infektionen. Community-acquired MRSA (CA-MRSA) werden unabhängig von stationären Pflegeeinrichtungen erworben und manifestieren sich meist als lokal begrenzte Haut- und Weichgewebeeinfektionen. Livestock-associated MRSA (LA-MRSA) bezeichnet MRSA, die über landwirtschaftliche Nutztiere auf den Menschen übertragen werden. Sie können tiefe Haut- und Weichgewebeeinfektionen auslösen. Infektionen mit LA-MRSA treten insgesamt selten auf.

Deutschland:

Nach Daten der Paul-Ehrlich-Gesellschaft nahm in Deutschland der prozentuale Anteil von MRSA bei Staph.-aureus-Nachweis Mitte der 90er-Jahre dramatisch zu, überschritt 2007 den vorläufigen Höhepunkt und fiel zuletzt wieder leicht ab (BVL und P.E.G. 2014).

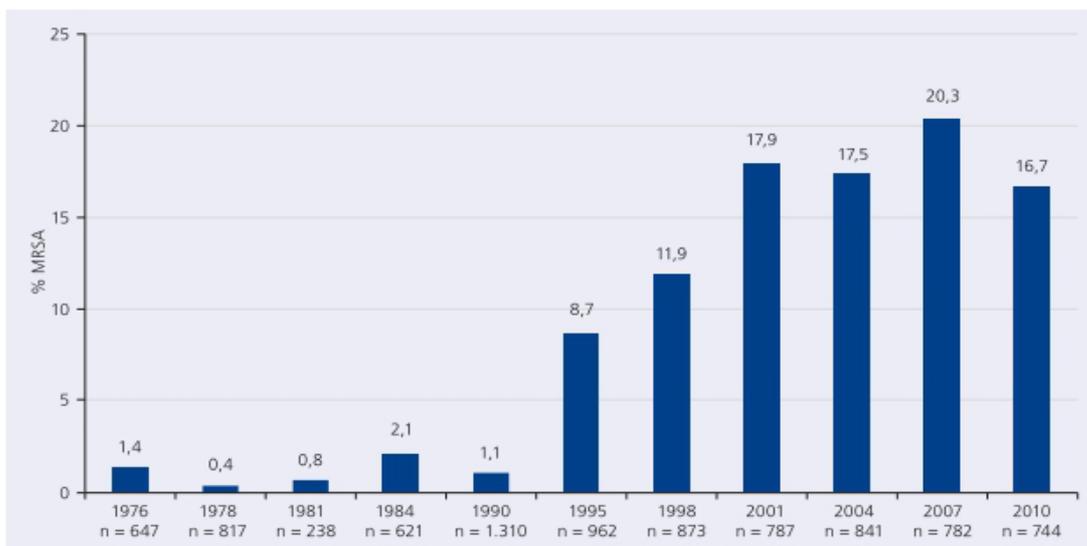


Abbildung 2: Anteil von MRSA bei Staph.-aureus-Nachweis (BVL und P.E.G. 2014)

Dieser Trend wird von Daten des E.C.D.C. gestützt, der für 2004 19,6 %, 2007 16,3 %, 2010 20,8 % und 2013 12,7 % MRSA beschreibt (E.C.D.C. 2015 (4)).

Im Folgenden wird auf die Relevanz der Reisetätigkeit von Patienten in Abhängigkeit der besuchten Länder Bezug genommen. Dies soll anhand der Reiseangaben in den Fragebögen helfen, das Risiko für eine Kolonisation mit multiresistenten Erregern einzuschätzen.

Europa:

Basierend auf Daten des E.C.D.C. zeigt sich folgendes, sehr heterogene Bild für Europa:

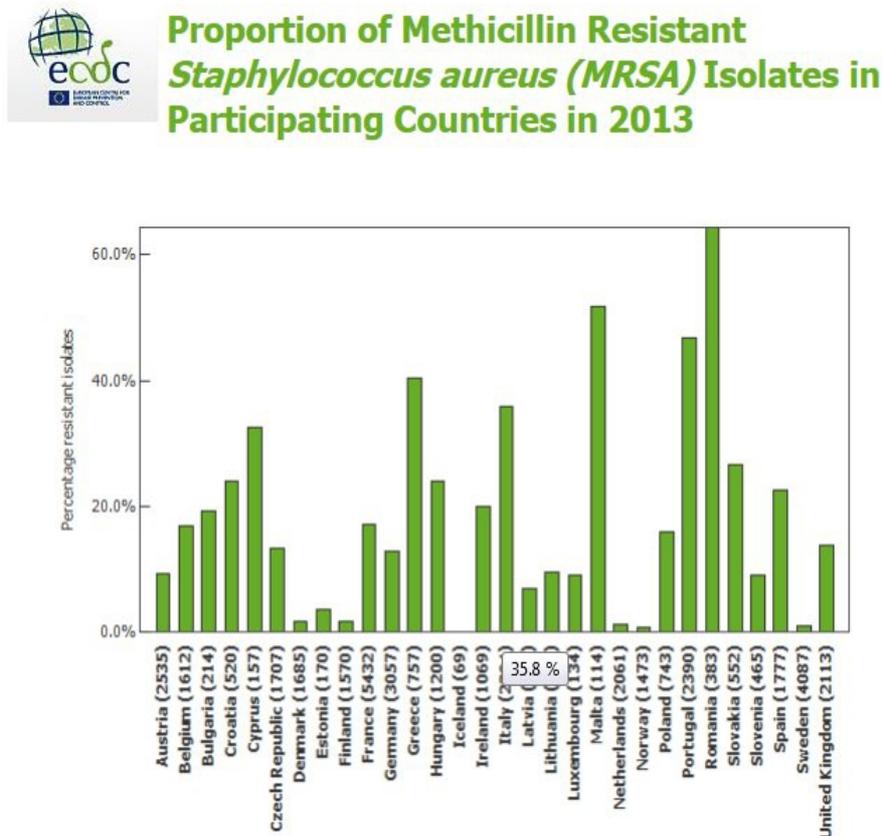


Abbildung 3: Anteil von MRSA in europäischen Ländern 2013 (E.C.D.C. 2015 (4))

Allgemein lässt sich beobachten, dass Methicillinresistenzen gehäuft in Süd- oder Osteuropa zu finden sind, wohingegen die Niederlande und Skandinavien bisher kaum vom MRSA betroffen zu sein scheinen. Deutschland liegt im europäischen Vergleich etwa im Mittelfeld.

Nordamerika:

Goff et al. untersuchten im Rahmen des Tigecyclin Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.) 1692 Staph.-aureus-Isolate aus verschiedenen Teilen der USA, die in den Jahren 2004 und 2005 gesammelt wurden. Es geht daraus nicht hervor, ob diese Proben ausschließlich von Infektionen nosokomialen Ursprungs stammen. Sie wurden Patienten mit Atemwegs-, Harnweg-, Haut- und Wundinfektionen, Infektionen des Blutkreislaufes und anderer Körperflüssigkeiten oder von anderen definierten entzündeten Orten

entnommen. 52 % der Isolate waren MRSA-positiv, wobei das Vorkommen in einzelnen Regionen von 12,5 % bis 100 % reichte (Goff und Dowzicky 2007).

Lateinamerika:

Rossi et al. untersuchten im Rahmen des T.E.S.T. 905 Staph.-aureus-Isolate aus dem Zeitraum 2004–2007, bei 48,3 % wurde eine Methicillinresistenz gefunden. Die Spannweite bei den einzelnen Ländern reichte von 77,3 % in Puerto Rico bis 16 % in Jamaica (Rossi, Garcia et al. 2008).

Reyes et al. untersuchten 1570 Staph.-aureus-Isolate aus lateinamerikanischen Kliniken der Jahre 2006–2008. Insgesamt waren 41 % der Isolate MRSA-positiv, davon 62 % aus Peru, 45 % aus Kolumbien, 28 % aus Ecuador und 26 % aus Venezuela (Reyes, Rincon et al. 2009).

Asien:

Surveillancedaten des SENTRY-Programms aus der Asien-Pazifik-Region 2011 zeigen ein gemischtes Bild für diese Region.

TABLE 1 Key antimicrobial resistance patterns for the 12 monitored nations in the APAC RRS region (26 sites; 5,053 strains)

Nation (no. of sites/no. of strains)	ESBL (%)		CARB-R (%) ^a			VRE (%)		MRSA (%)		
	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i> spp.	<i>Klebsiella</i> spp.	<i>P. aeruginosa</i>	COL/TIG ^b	Rate	VanA	Rate	LZD-S ^a	TIG-S ^a
Australia (6/1,136)	12	15	0	16	0/2	25	0	26	100	100
Hong Kong (1/237)	46	23	0	17	0/0	0		28	100	100
India (5/915)	78	64	25	32	0/2	0		45	100	100
Indonesia (1/175) ^f	71	64	0	8	0/0	0		28	100	100
Japan (4/398) ^e						0		41	100	100
South Korea (2/462)	37	40	0	43	0/6	26	80	73	100	100
Malaysia (1/239)	36	45	0	24	0/4			32	100	100
New Zealand (2/477)	11	10	0	6	0/0	0		9	100	100
Philippines (1/195) ^f	47 ^d	55 ^d	5 ^d	50	0/5	0		59	100	100
Singapore (1/251)	21	32	0	22	0/4			52	100	100
Taiwan (1/137)	91	75	10	0	10/0					
Thailand (2/431) ^f	55	50	5	30	6/0	0		53	100	100
All (26/5,053)	60	47	9	26	1/2	5 ^e	50	37	100	100

Abbildung 4: Multiresistente Erreger in der Asien-Pazifik-Region (Mendes, Mendoza et al. 2013)

So waren 37 % aller Staph.-aureus-Isolate MRSA-positiv, wobei die Zahl mit 73 % in Südkorea am höchsten war (Mendes, Mendoza et al. 2013).

Ähnliche Ergebnisse zeigt der Bericht der WHO von 2014 (WHO 2014).

Afrika:

Falagas et al. führten 2013 eine systematische Literaturrecherche durch. Es wurden 32 Artikel, die nach 2005 veröffentlicht wurden, eingeschlossen.

In nordafrikanischen Ländern reichte die Rate in Tunesien von 12–46 %, in Algerien von 35–75 % und in Ägypten von 52–82 %.

In Nigeria lag der Wert bei 11–41 %, in Äthiopien bei 55 %, in der Elfenbeinküste bei 39 %, in Eritrea bei 9 % und in Südafrika bei 23–39 % (Falagas, Karageorgopoulos et al. 2013).

Anhand von Daten der WHO wurde MRSA in Ägypten zu 46 %, in Tunesien zu 46 %, in Algerien zu 47 %, in Mauritius zu 51 %, in Nigeria zu 64–88 % und in Südafrika zu 52 % nachgewiesen (WHO 2014).

Zusammenfassung:

Das Vorkommen von MRSA ist weltweit häufig. Jedoch unterscheiden sich die Raten von MRSA teilweise von Krankenhaus zu Krankenhaus sowie innerhalb verschiedener Länder oder Regionen extrem. Anhand der hier vorgelegten Analyse scheint es sinnvoll, alle Patienten, die aus Süd- und Osteuropa und allen anderen Teilen der Erde kommen, auf MRSA zu untersuchen.

5.2.5. Antibiotische Therapieoptionen

5.2.5.1. Dekolonisierung

Da für mit MRSA kolonisierte Personen das Risiko einer Infektion mit MRSA erhöht ist und das damit verbundene Letalitätsrisiko steigt, wird eine Dekolonisierung Betroffener empfohlen.

Ziel ist, die Wahrscheinlichkeit für eine Infektion mit MRSA und die Übertragung auf Mitpatienten oder medizinisches Personal zu verringern.

So senkt die Dekolonisierung die Rate von MRSA-Wundinfektionen bei operativen Eingriffen nachgewiesenermaßen.

Etwa 60 % der erfolgreich behandelten Patienten gelten als langfristig saniert, wobei es

nach primär erfolgreicher Sanierung, meist durch Rekolonisierung, zu einem Rückfall kommen kann.

Zur erfolgreichen Eradikation müssen Behandlung von Nase, Rachen, Haut und Umgebungsmaßnahmen kombiniert werden. Auch sollten mögliche Reservoirs, wie z.B. Gegenstände, ebenfalls kolonisierte Kontaktpersonen oder Haustiere, identifiziert und mit saniert werden (Peters und Becker 2014).

Zur nasalen Dekontamination wird üblicherweise drei bis fünf Tage mit Mupirocin-Salbe behandelt. Zur oropharyngealen Dekolonisierung werden lokale Antiseptika wie Chlorhexidin und für die Haut z.B. Octenidindihydrochlorid empfohlen (Peters und Becker 2014, Kramer, Wagenvoort et al. 2010).

Jedoch ist auch hier auf die Entwicklung von Resistenzen zu achten. Im GERMAB-Bericht werden die Resistenzraten für HA-MRSA im Jahr 2011 bei Mupirocin mit 6,9 % angegeben (BVL und P.E.G. 2014).

Eine Dekolonisierung gilt als erfolgreich, wenn drei Abstriche unterschiedlicher Tage nacheinander negativ sind. Wichtig ist, dass diese nicht während, sondern erst ab dem dritten Tag nach Abschluss der Behandlung entnommen werden (Kramer, Wagenvoort et al. 2010, Peters und Becker 2014).

5.2.5.2. Therapie von Infektionen

Bei Infektionen mit HA-MRSA sind die Therapieoptionen oftmals durch Resistenzen gegenüber weiteren Antibiotikagruppen sehr eingeschränkt. So sind in über 90 % Fluorchinolone und in etwa 60 % Clindamycin nicht wirksam. Mit gutem Ansprechen ist dagegen bei Vancomycin, Linezolid, Tigecyclin und den Kombinationspartnern Rifampicin, Cotrimoxazol, Fusidinsäure und Fosfomycin zu rechnen. Welche Substanzen eingesetzt werden, unterscheidet sich je nach Lokalisation, Art und Schwere der Infektion und Vorerkrankungen des Patienten (BVL und P.E.G. 2014).

5.3. Multiresistente gram-negative Erreger (MRGN)

5.3.1. Einführung und Klassifikation

Gram-negative Stäbchen wie z.B. *Escherichia coli* (*E. coli*) und *Klebsiella pneumoniae* (*Kl. pneumoniae*) sind Bestandteil der physiologischen Darmflora des Menschen.

Während in den vergangenen Jahrzehnten viel Aufmerksamkeit auf die Verbreitung von resistenten gram-positiven Keimen, insbesondere MRSA gerichtet wurde, haben auch die Resistenzen bei gram-negativen Stäbchen seit deren Erstbeschreibung 1983 deutlich zugenommen (Paterson und Bonomo 2005).

Klassischerweise wurden die meisten resistenten Bakterien nach deren Widerstandsfähigkeit gegenüber Leitantibiotika klassifiziert. So z.B. Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) oder Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE). Da die Resistenzen hier oft nur durch einzelne Mechanismen übermittelt wurden, stimmten genotypische und phänotypische Beschreibung überein.

Die Einteilung erfolgte bei gram-negativen Bakterien ebenfalls anhand deren phänotypisch erweiterten Resistenz gegenüber β -Lactam-Antibiotika. Extended Spectrum β -Lactamase (ESBL) steht für eine Gruppe von Enzymen (β -Lactamasen), die Resistenzen auslösen können. Jedoch können auch andere Mechanismen, z.B. die chromosomal vermittelte AMP-C- β -Lactamase, die Empfindlichkeit gegenüber β -Lactam-Antibiotika verringern.

Weiterhin gibt es verschiedene Carbapenemasen, die Antibiotika der Carbapeneme ausschalten können, wie z.B. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC) oder die New Delhi metallo- β -lactamase (NDM), die nach dem jeweiligen Enzym benannt sind. Da einige Mikroben natürlicherweise β -Lactamasen besitzen und wie bereits erwähnt verschiedene genotypische Resistenzmechanismen vorkommen, scheint die Bezeichnung ESBL für die Einteilung der multiresistenten gram-negativen Stäbchen ungeeignet.

Die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) hat daher eine neue Klassifikation eingeführt, die die Resistenz der Erreger gegenüber den dafür primär eingesetzten Antibiotika beschreibt. Bei diesen Substanzen handelt es sich um Acylureidopenicilline, Cephalosporine der 3. und 4. Generation, Carbapeneme und

Fluorchinolone (Abbildung 5). Andere Antibiotika, die nicht zur Monotherapie geeignet sind, oder Reserveantibiotika wurden darin nicht berücksichtigt. Der Verlust der Wirksamkeit von mehr als zwei der o.g. Antibiotikagruppen wurde hier als besonders klinisch relevant bezeichnet. So werden Enterobakterien, die zwar ESBL bilden können, aber z.B. gegenüber Fluorchinolonen und Carbapenemen empfindlich sind, in dieser Klassifikation nicht abgebildet (Bundesgesundheitsblatt 2012).

Tab. 2 Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften (R=resistent oder intermediär empfindlich, S = sensibel)

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

¹ 3MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen)
² 4MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen)

Abbildung 5: Übersicht Einteilung MRGN (Bundesgesundheitsblatt 2012)

International hat sich diese Einteilung nicht durchgesetzt, daher wird weltweit von ESBL-Bildnern gesprochen. Aufgrund dessen und wegen der klinischen Relevanz im Alltag wird in dieser Arbeit nicht nur die MRGN-Klassifikation berücksichtigt, sondern von ESBL/MRGN gesprochen.

5.3.2. Klinische Relevanz

Gram-negative Erreger sind von hoher klinischer Bedeutung, da sie häufig Auslöser von Krankenhausinfektionen sind.

Etwa die Hälfte der beatmungsassoziierten Pneumonien und über drei Viertel der katheterassoziierten Harnwegsinfektionen auf deutschen Intensivstationen werden von Keimen dieser Gruppe ausgelöst (Geffers und Gastmeier 2011).

Das führt dazu, dass sie für zwei Drittel der Todesfälle bei nosokomialen Infektionen verantwortlich sind (Siegmond-Schultze 2010).

Genauer betrachtet gilt *E. coli* global als einer der häufigsten Erreger von Infektionen des Gastrointestinal- und Urogenitaltraktes und spielt auch eine wichtige Rolle bei den beatmungsassoziierten Infektionen der unteren Atemwege. Wichtiger Auslöser der bakteriellen Sepsis und der nosokomial erworbenen Pneumonie ist *Klebsiella pneumoniae*. Ebenfalls ein häufiger Erreger der beatmungsassoziierten Pneumonie ist

Acinetobacter baumannii. *Pseudomonas aeruginosa* wird oft als Auslöser von nosokomialen Pneumonien, Harnwegsinfektionen und Sepsis identifiziert. *Enterobacter* spp. werden für 6,5 % der nosokomialen Infektionen auf Intensivstationen verantwortlich gemacht.

Ebenfalls zur Bildung von β -Lactamasen befähigt sind Salmonellen, Shigellen und Yersinien, die jedoch bei nosokomialen Infektionen kaum eine Rolle spielen und daher nicht näher behandelt werden (Bundesgesundheitsblatt 2012).

Basierend auf Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems auf Intensivstationen (ITS-KISS) des Nationalen Referenzzentrums für die Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) des Robert Koch-Institutes (RKI) sind MRGN seit 2013 die häufigsten multiresistenten Erreger auf deutschen Intensivstationen (NRZ 2013, NRZ 2014, NRZ 2015).

5.3.3. Resistenzentstehung und -mechanismen

ESBL haben die Fähigkeit, den β -Lactam-Ring von Antibiotika zu hydrolysieren, und vermitteln dadurch eine Resistenz gegenüber diesen Wirkstoffen. Betroffen davon sind Penicilline, Cephalosporine der 1. bis 3. Generation und Monobactame, nicht aber Cephamicine oder Carbapeneme (Paterson und Bonomo 2005, Pitout und Laupland 2008).

Der erste Nachweis einer plasmidvermittelten β -Lactamase, die Breitspektrumcephalosporine hydrolysieren konnte, wurde von Knothe et al. 1983 in Deutschland bei *Klebsiella ozaenae* erbracht (Paterson und Bonomo 2005).

Die meisten ESBL können einer der drei folgenden Gruppen zugeordnet werden:

CTX-M, TEM und SHV.

In den frühen 1980er-Jahren wurden Punktmutationen auf den TEM- und SHV-Enzymen gefunden, die für die β -Lactam-Resistenz verantwortlich gemacht wurden. Dies waren die dominierenden ESBL-Typen bei nosokomialen Infektionen. Anfang der 2000er kam es zu einem genetischen Shift hin zu CTX-M, die mittlerweile die am häufigsten nachweisbaren ESBL sind und in über 50 verschiedenen Typen auftreten (Paterson und Bonomo 2005, Dhillon und Clark 2012).

Im Gegensatz zu TEM und SHV, die vornehmlich bei *Klebsiella pneumoniae* nachgewiesen werden und nosokomiale Infektionen auslösen, ist CTX-M oftmals auch im ambulanten Bereich zu finden und wird dort zu einem zunehmenden Problem. Typische Infektionen sind ambulant erworbene Harnwegsinfektionen, aber auch Bakteriämien und gastrointestinale Infektionen mit *E. coli*.

CTX-M-vermittelte ESBL sind signifikant häufiger resistent gegenüber Ciprofloxacin als CTX-M-negative Isolate.

Der Nachweis wird im klinischen Alltag oftmals mittels phänotypischer Resistenztestung erbracht, da die Genotypisierung aufgrund von häufig auftretenden Punktmutationen aufwändig ist. Allerdings bietet die Genotypisierung den Vorteil der schnelleren Testung und der Feststellung von niedrigschwelligen Resistenzen, die phänotypisch übersehen werden (Pitout und Laupland 2008).

5.3.4. Epidemiologie

Weltweit vergleichbare Daten zu Kolonisierungsraten mit ESBL sind rar. Das liegt u.a. daran, dass die Menge an Daten aus verschiedenen Regionen teils gering ist. Zudem beziehen sich die Nachweise von ESBL oftmals auf unterschiedliche Probenotypen. Auch die in den letzten Jahren sehr rasche Verbreitung dieser Keime stellt die Aussagekraft älterer Erhebungen in Frage. Im Folgenden wird dennoch versucht, die weltweite Verbreitung von ESBL vergleichbar darzustellen.

In folgendem Abschnitt wird aufgrund der internationalen Vergleichbarkeit nur die Bezeichnung ESBL verwendet.

Deutschland:

Die Rate intestinal mit ESBL-*E. coli* kolonisierter, gesunder Individuen wird in Deutschland zwischen 3,5 % (Meyer, Gastmeier et al. 2012) und 6,3 % (Valenza, Nickel et al. 2014) angegeben. Bei invasiven Keimnachweisen sind ESBL-positive Enterobakterien zunehmend häufiger zu finden.

Den Zahlen des E.C.D.C. kann man entnehmen, dass der Anteil 3.-Generations-cephalosporinresistenter *E. coli* in Deutschland zwischen 2003 und 2013 von 0,6 % auf 10,7 % angestiegen ist (E.C.D.C. 2015 (3)).

Europa:

Bezogen auf Europa zeigt sich, begründet u.a. durch unterschiedliche Gesundheitspolitik, ein sehr heterogenes Bild.

Basierend auf Daten des EARS-Net zeigen die Abbildung 6 und 7 die Entwicklung der Resistenzen bei *E. coli* in Europa innerhalb von zehn Jahren.

 **Proportion of 3rd gen. cephalosporins Resistant (R) *Escherichia coli* Isolates in Participating Countries in 2003**

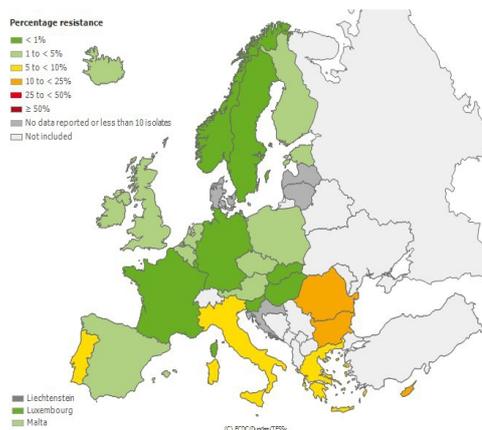


Abbildung 6: Anteil 3.-Generations-cephalosporinresistenter E. coli 2003 in Europa (E.C.D.C. 2015 (1))

 **Proportion of 3rd gen. cephalosporins Resistant (R) *Escherichia coli* Isolates in Participating Countries in 2013**

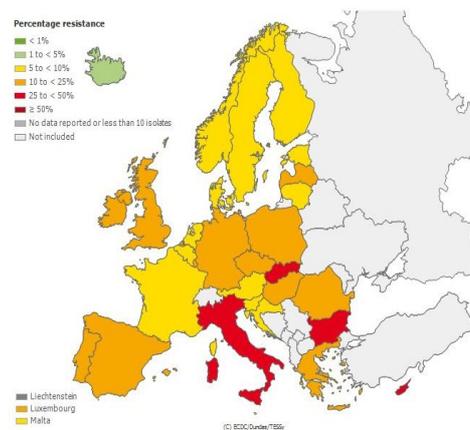


Abbildung 7: Anteil 3.-Generations-cephalosporinresistenter E. coli 2013 in Europa (E.C.D.C. 2015 (2))

Zu sehen ist, dass die Länder Süd- und Osteuropas (Bulgarien 39,6 %, Griechenland 17,2 %, Portugal 14,9 %) stärker betroffen sind, wohingegen Skandinavien (Island 5,0 %, Schweden 5,2 %), die Niederlande (5,8 %) und einige andere Länder Mitteleuropas niedrige Resistenzraten aufweisen. Deutschland liegt mit 10,7 % im unteren Mittelfeld.

Resistenzen bei *Kl. pneumoniae* treten sogar häufiger auf als bei *E. coli*. So sind in manchen Ländern Osteuropas ESBL-produzierende *Kl. pneumoniae* bereits klar der dominierende Phänotyp.

Nordamerika:

In den USA gaben Sanchez et al. anhand von Urinproben ambulanter Patienten aus den Jahren 2000–2010 die Häufigkeit von ESBL-positiven *E. coli* mit 0,2 % (2000) und 2,3 % (2010) an (Sanchez, Master et al. 2012).

Casthanheira et al. untersuchten 3061 Blutkulturen mit Enterobakterien aus 26 US-Kliniken 2010 im Rahmen des SENTRY-Programms. 195 Proben (6,4 %) wiesen eine erhöhte Minimale Hemmkonzentration (MHK) für Cephalosporine oder Monobactame auf. *E. coli* wurde in 81 und *Kl. pneumoniae* in 71 Isolaten nachgewiesen, der Rest entfiel auf andere Enterobakterien. In der Genotypisierung konnte bei 175 dieser Proben ESBL gefunden werden (Casthanheira, Farrell et al. 2013).

Lateinamerika:

Guzmán-Blanco et al. veröffentlichten 2014 eine systematische Literaturrecherche über nosokomiale ESBL in Lateinamerika.

Nach Asien ist Lateinamerika die Region mit den meisten ESBL-positiven *E. coli* und hat die höchste Rate an ESBL-positiven *Kl. pneumoniae* weltweit.

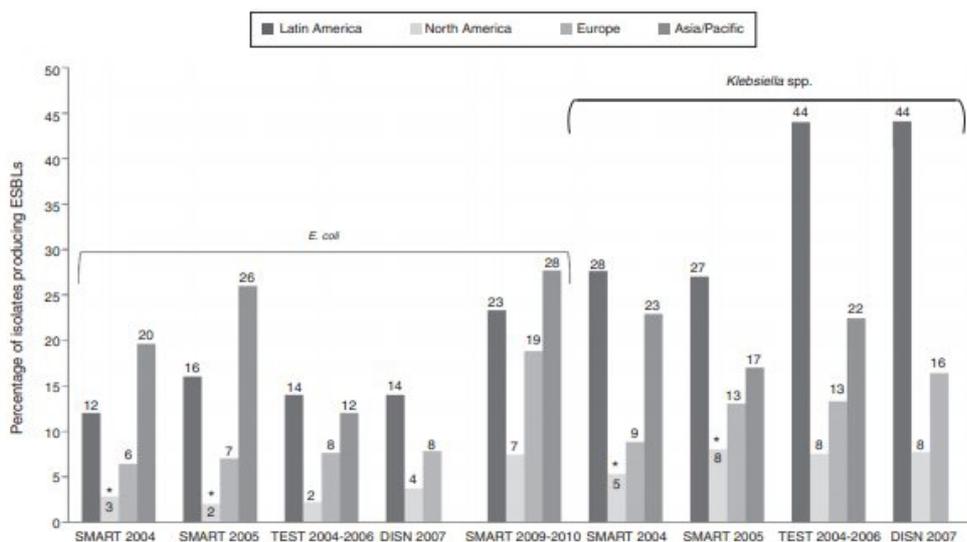


Fig. 1 – Frequency of ESBL producers among *E. coli* and *K. pneumoniae* isolates in the SMART and TEST antimicrobial surveillance programs. ^{8,27,28,31,36} *United States data only. DISN, Doripenem International Surveillance Network; ESBL, extended spectrum β -lactamase; SMART, Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends; TEST, Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial.

Abbildung 8: Globale Häufigkeit von ESBL-*E. coli* und -*Kl. pneumoniae* (Guzman-Blanco, Labarca et al. 2014)

Die Daten der Surveillance-Programme SMART, SENTRY und TEST zeigen für die Länder Chile, Ecuador, Guatemala, Honduras und Mexiko Raten von ESBL-positiven *E. coli* von über 30 %. Bezogen auf *Kl. pneumoniae* liegen Argentinien, Chile, Brasilien, Chile, Guatemala und Honduras bei Resistenzraten von über 50 %. Unabhängige Kohortenstudien zeigten bei den Ergebnissen eine größere Spannweite, bestätigten aber weitgehend das Bild (Guzman-Blanco, Labarca et al. 2014).

Gales et al. gaben anhand von SENTRY-Daten die Gesamtprävalenz von ESBL-E. coli mit 24,7 % und für ESBL-Kl. pneumoniae mit 52,7 % an (Gales, Castanheira et al. 2012).

Asien:

Hawser et al. untersuchten im Jahr 2007 im Rahmen des SMART-Surveillance-Programms insgesamt 3004 Proben ausschließlich intraabdomineller Infektionen aus ganz Südostasien und Ozeanien. Insgesamt waren 42,2 % der E.-coli- und 35,8 % der Kl.-pneumoniae-Isolate ESBL-positiv. Besonders hoch war die Rate resistenter E. coli in Indien (79 %), China (55 %) und Thailand (50,8 %), wohingegen Australien (7,7 %) und Neuseeland (3,2 %) mit niedrigen Raten auffielen.

Die Rate gesunder intestinaler Träger ESBL-positiver Enterobakterien wird für Regionen in China mit 50,5 % (Li, Sun et al. 2011) und Thailand mit 65,7 % angegeben (Luvsansharav, Hirai et al. 2012).

Das bedeutet, dass in Indien, China und Thailand mittlerweile ESBL der dominierende Phänotyp ist und dass allein Indien und China mit zusammen über 2,5 Milliarden Einwohnern ein gigantisches menschliches Reservoir für diese Keime darstellen (Hawser, Bouchillon et al. 2009).

Afrika:

Die Datenlage in Afrika ist aufgrund der knappen Ressourcen der Gesundheitssysteme eingeschränkt. Es gibt jedoch mehrere Übersichtsarbeiten, die Studien unterschiedlicher Designs aufgreifen und abbilden:

In Ländern mit hohem Bruttoinlandsprodukt (BIP) wie Tunesien und Algerien werden Raten von 4,3 % bis 31,4 % angegeben.

Für Länder mit mittlerem BIP wie Marokko, Ägypten und Südafrika liegt die Nachweisrate von ESBL bei 1,5 % bis 75,8 %.

In Ländern mit niedrigem BIP wie Benin, Kenia, Malawi, Nigeria, Ruanda, Senegal, Tansania und der Zentralafrikanischen Republik waren 0,7 % bis 37,4 % der unterschiedlichen Proben ESBL-positiv. Zu erklären ist die relativ geringe Rate an ESBL wahrscheinlich mit der schlechten Verfügbarkeit von Antibiotika.

Die ägyptische Studie mit einer Rate von 75,8 % ESBL-positiver Blutkulturen wurde auf einer Intensivstation durchgeführt und kann ein Hinweis auf hohe Raten von ESBL bei nosokomialen Infektionen sein (Storberg 2014, Tansarli, Poulidakos et al. 2014).

Zusammenfassend kann man sagen, dass das Vorkommen von ESBL in Afrika in etwa, wenn auch lückenhaft, eine ähnliche Variationsbreite wie auf dem europäischen Kontinent zeigt.

Zusammenfassung:

Das Vorkommen von ESBL ist weltweit sehr häufig. Anhand der hier vorgestellten Daten scheinen alle Patienten, die aus Süd- und Osteuropa und den restlichen Teilen der Erde, mit Ausnahme von Nordamerika kommen, ein erhöhtes Risiko für eine Kolonisierung mit ESBL-bildenden Keimen zu haben.

5.3.5. Antibiotische Therapieoptionen und Dekolonisation

Unabdingbar ist eine frühestmögliche Keimdifferenzierung und Resistenzbestimmung zur testgerechten antibiotischen Therapie.

Bei entsprechender Empfindlichkeit werden Fluorchinolone oder Acylureidopenicilline empfohlen.

Bei Verdacht oder Nachweis von ESBL sind Carbapeneme Mittel der Wahl (Bodmann und Grabein 2010). Die publizierten Erfahrungswerte für Imipenem sind häufiger, bei nosokomialer Meningitis sollte jedoch mit Meropenem behandelt werden. Carbapenem-resistente Erreger sind bisher sehr selten, jedoch besteht auch hier die Gefahr der weiteren Resistenzverbreitung (Paterson und Bonomo 2005).

Polymyxine (Colistin, Polymyxin B) wirken oftmals auch noch bei Carbapenem-resistenten Erregern und werden häufig zur Therapie von *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii* eingesetzt (Paterson und Bonomo 2005, Dhillon und Clark 2012).

Trotz erster Hinweise auf die mögliche Wirksamkeit einer Dekolonisation (Buehlmann, Bruderer et al. 2011) empfiehlt die KRINKO aktuell, aufgrund mangelhafter Datenlage keine Sanierungsmaßnahmen durchzuführen (Bundesgesundheitsblatt 2012).

5.4. Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)

5.4.1. Einführung

Gram-positive Enterokokken sind Bestandteil der normalen Darmflora von Mensch und Tier. Im Jahr 1988 wurden VRE erstmals in Großbritannien und Frankreich nachgewiesen und sind seitdem weltweit auf dem Vormarsch (Wendt, Rüden et al. 1998, Cattoir und Leclercq 2013).

5.4.2. Klinische Relevanz

Aus der Gruppe der Enterokokken zählen lediglich *E. faecium* und *E. faecalis* zu den für Menschen relevanten pathogenen Vertretern. Andere Enterokokkenisolate spielen nur eine untergeordnete Rolle. Hierbei wird das Verhältnis bei Infektionen mit 90 % *E. faecalis* zu 10 % *E. faecium* angegeben, jedoch kann dies regional und von Krankenhaus zu Krankenhaus stark variieren.

Eine Infektion mit VRE entsteht üblicherweise aus vorausgegangener intestinaler Besiedelung der Patienten (RKI 2010).

Enterokokken haben die Fähigkeit, bis zu einer Woche in der unbelebten Umwelt zu überleben. In mehreren Studien konnten sie aus der Umgebung der Patienten isoliert werden, sodass es plausibel erscheint, dass sie u.a. durch Krankenhauspersonal oder die Patienten selbst übertragen werden (Wendt, Rüden et al. 1998).

Enterokokken kommen als Auslöser von Endokarditiden, Wund- und (katheterassoziierten) Harnwegsinfektionen, Abszessen und schweren Bakteriämien oder als Ursache einer Sepsis in Frage.

Zu den Bereichen, die ein hohes Risiko für Infektionen mit Enterokokken mit sich bringen, zählen die Hämatologie, Onkologie, Nephrologie, Urologie, chirurgische und innere Disziplinen und auch die Pädiatrie, insbesondere die Neonatologie. Gehäuft treten diese Infektionen bei immunsupprimierten und multimorbiden Patienten auf. Enterokokken sind mittlerweile für ca. 12 % der nosokomialen Infektionen verantwortlich und damit dritthäufigste Erregergattung (RKI 2010).

Verschiedene Ursachen werden für den Anstieg an Infektionen mit Enterokokken verantwortlich gemacht. Eine davon ist der vermehrte Einsatz moderner Antibiotika mit Enterokokkenlücke¹², z.B. neuere Fluorchinolone oder Cephalosporine, die durch Selektion die bakterielle Last an Enterokokken im Organismus erhöhen. Zudem vergrößert sich mit zunehmendem Alter und bei Vorerkrankungen der Patienten auch die Risikopopulation, die für Besiedelungen und Infektionen anfällig ist (RKI 2013 (1)).

5.4.3. Resistenzentstehung und -mechanismen

Glykopeptidantibiotika wie Vancomycin wirken bakterizid auf proliferierende Erreger, indem sie die Vernetzung von Peptidoglycan, das für die Zellwand benötigt wird, behindern. Durch Modifikation der Bindungsstelle bei resistenten Erregern kann Vancomycin nicht mehr binden und verliert seine Wirkung.

In einer Studie zur Feststellung der Trägerrate von VRE mit 73 Patienten wurde 1992 bei gesunden Individuen eine Kolonisationsrate von 27,5 % im Vergleich zu 12,1 % bei Tumorpatienten festgestellt (Van der Auwera, Pensart et al. 1996).

Als Ursache sah man den hohen Verbrauch des Glykopeptidantibiotikums Avoparcin in der Tiermast, die daraus folgende Selektion von VRE und die Übertragung auf den Menschen durch die Nahrungskette. Um dieses Reservoir trockenzulegen, wurde der Einsatz von Avoparcin Mitte der 90er-Jahre in der EU verboten. Nach initialer Entspannung der Lage in europäischen Krankenhäusern kam es in den 2000er-Jahren zu großen Ausbrüchen mit nun auch gegen Ampicillin resistenten VRE.

In den USA wurde Avoparcin nie in der Tierhaltung verabreicht, allerdings wurde Vancomycin oftmals beim Menschen eingesetzt. Im Jahr 1989 wurden in den USA erstmalig VRE nachgewiesen (Cattoir und Leclercq 2013).

Mittlerweile sind acht verschiedene Varianten der erworbenen Vancomycinresistenz beschrieben, wobei klinisch nur der VanA- und VanB-Typ relevant sind. Sie beziehen sich großteils auf *E. faecium*, bei *E. faecalis* kommen diese nur selten vor.

Während VanA durch Vancomycin und Teicoplanin induzierbar ist, wird VanB nur durch Vancomycin ausgelöst. Trotz der In-vitro-Empfindlichkeit von VanB-positiven Enterokokken wird die Gabe von Teicoplanin nicht empfohlen. Vor einigen Jahren

¹² Fehlende Wirksamkeit gegenüber Enterokokken

waren VanB-Stämme in Deutschland eher die Ausnahme, mittlerweile werden sie beinahe so häufig wie VanA-Stämme nachgewiesen. Sehr selten ist aber der Nachweis beider Resistenzgene zusammen (RKI 2013 (1)).

In den USA wurde erstmals 2002 ein Vancomycin-resistenter *Staphylococcus aureus* (VRSA) mit VanA-Gen nachgewiesen. Durch Genomsequenzierung konnte gezeigt werden, dass das Resistenzgen von VRE übertragen wurde. Die meisten der betroffenen Patienten hatten chronische Ulcera, waren mit Vancomycin vorbehandelt und sowohl mit MRSA als auch mit VRE kolonisiert oder infiziert. Die Zahl der VRSA-positiven Patienten blieb bisher sehr niedrig, wohl auch, da kaum Übertragungen von Patient zu Patient beobachtet wurden (Cattoir und Leclercq 2013).

5.4.4. Epidemiologie

Für manche Regionen der Welt liegen kaum Daten zur Verbreitung von VRE vor. Auch werden VRE im Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance 2014 der WHO nicht erwähnt (WHO 2014).

Deutschland:

In Deutschland sind nach Informationen des E.C.D.C., das sich ausschließlich auf invasive Keimnachweise bezieht, die Raten für Vancomycin-resistente *E.-faecium*-Isolate von 3 % im Jahr 2003 auf 15 % im Jahr 2013 gestiegen.

Europa:

Abbildung 9 gibt einen Eindruck vom sehr unterschiedlichen Vorkommen von VRE in europäischen Ländern. Die Spanne reicht von nahezu 0 % in Schweden bis 43 % in Irland. Im Gegensatz zum Vorkommen von MRSA und ESBL liegt Deutschland hier über dem europäischen Durchschnitt (E.C.D.C. 2013).

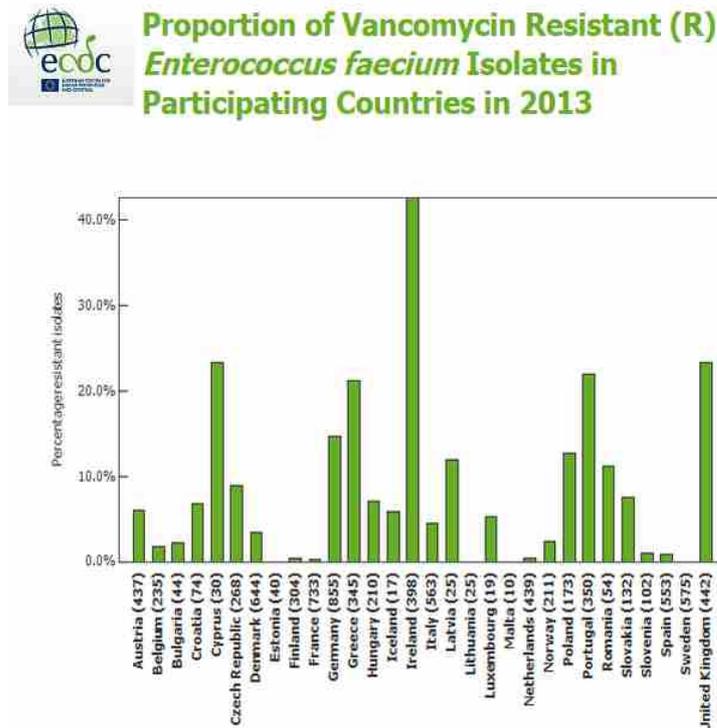


Abbildung 9: Anteil Vancomycin-resistenter *E. faecium* in Europa (E.C.D.C. 2013 (1))

Nordamerika:

Die USA sind nach Sievert et al. auf der Basis des National Healthcare Safety Network von wesentlich höheren Resistenzraten betroffen. Die Auswertung von Daten aus 2039 Krankenhäusern im Zeitraum 2009–2010 beschreibt Resistenzraten bei *E. faecium* von ca. 82 % (Sievert, Ricks et al. 2013).

Deshpande et al. untersuchten im Rahmen des SENTRY-Programms 839 Isolate von *E. faecium* und *E. faecalis* (davon 91 % *E. faecium*, 7,8 % *E. faecalis*). Hiervon waren 6,7 % der *E.-faecalis*- und 92,8 % *E.-faecium*-Isolate VRE-positiv (Deshpande, Fritsche et al. 2007).

Lateinamerika:

Cattoir et al. geben für Lateinamerika eine Gesamtresistenzrate von 12,9 % an, darunter 48,1 % bei *E. faecium* und 3 % bei *E. faecalis* (Cattoir und Leclercq 2013).

Asien:

Surveillance-Daten, erhoben im Rahmen des SENTRY-Programms, geben für Australien 25 % und für Malaysia 26 % an. Informationen aus anderen Ländern der Region lagen nicht vor (Mendes, Mendoza et al. 2013).

Cattoir et al. gibt für die Asien-Pazifik-Region eine Rate von 11,9 % an, darunter 14,1 % *E. faecium* und 0,01 % *E. faecalis* (Cattoir und Leclercq 2013).

Kafil et al. beschreiben in einer Sammlung aus 186 Enterokokken-Isolaten aus verschiedenen Lehrkrankenhäusern im Iran eine Vancomycinresistenz von ca. 24 %. Die Proben stammten zu 80 % aus dem Urin, 11 % aus Wunden, 3 % aus Blutkulturen und der Rest aus Phlegmonen, Stuhl und Trachealsekret (Kafil und Asgharzadeh 2014).

In einem türkischen Krankenhaus fanden Nur et al. 2005 bei Rektalabstrichen von 250 Patienten in 15,8 % VRE (Nur, Hakan et al. 2014).

Afrika:

Zum Vorkommen von VRE in Afrika konnten keine Daten gefunden werden.

Species	Percentage resistance to vancomycin according to region (no. of isolates)				overall
	Asia/Pacific	Europe	Latin America	North America	
<i>E. faecium</i>	14.1 (270)	31.5 (489)	48.1 (54)	76 (597)	47.6 (1410)
<i>E. faecalis</i>	0.01 (440)	1.5 (919)	3 (195)	5.6 (945)	3 (2499)
All	11.9 (710)	11.9 (1408)	12.9 (249)	32.8 (1542)	19.1 (3909)

Abbildung 10: Häufigkeit der Vancomycinresistenz bei Enterokokken aus verschiedenen Kontinenten (Cattoir und Leclercq 2013)

Zusammenfassung:

Das Vorkommen von VRE scheint, bei knapper Datenlage, häufig zu sein. Die oben aufgeführten Daten weisen auf ein erhöhtes Risiko bei Patienten aus Süd- und Osteuropa und allen anderen Teilen der Erde, insbesondere den USA, hin.

5.4.5. Antibiotische Therapieoptionen und Dekolonisation

Während nahezu alle VRE-Stämme eine Resistenz gegenüber Ampicillin aufweisen, ist das Ansprechen auf Aminoglykoside unterschiedlich. Eine Hochresistenz auf Gentamicin und Streptomycin weisen lediglich 8 % der VanB-Stämme auf, wohingegen bei ca. 40 % der VanA-Variante mit einem fehlenden Ansprechen gerechnet werden muss.

Resistenzen gegenüber Linezolid sind nach wie vor selten, aber im Bereich von 1 % der E.-faecium-Stämme keine absolute Ausnahme mehr.

Die Empfindlichkeit gegenüber Tigecyclin und Daptomycin ist nach wie vor sehr hoch und liegt deutlich über 99 %.

Reserveantibiotika sind also nach wie vor sehr wirksam, jedoch muss beachtet werden, dass bei häufigerem Einsatz dieser Substanzen auch das Risiko der Resistenzbildung zunehmen kann (RKI 2013 (1)).

Wirkungsvolle Sanierungsmaßnahmen gibt es nicht (RKI 2005).

5.5. Risikofaktoren für das Vorhandensein multiresistenter Erreger

Im Rahmen vieler Studien konnten verschiedene Risikofaktoren nachgewiesen werden, die mit dem Auftreten von multiresistenten Erregern in Verbindung gebracht werden können. Sie können Hilfestellung beim Identifizieren von Risikopatienten geben.

Tabelle 15 gibt einen geordneten Überblick über bekannte Risikofaktoren:

MRSA	ESBL/MRGN	VRE
<ul style="list-style-type: none"> - MRSA in der Vorgeschichte - Patienten, die während eines stationären Aufenthaltes Kontakt zu MRSA-Trägern hatten - stationärer Krankenhausaufenthalt in den zurückliegenden 12 Monaten - Aufenthalt in Pflegeeinrichtungen - Kontakt zu landwirtschaftlichen Nutztieren - Dialysepatienten - chronischen Hautläsionen (Ulcera, chronische Wunden) - liegende Katheter - Diabetes mellitus - höheres Alter - vorausgegangene Antibiotikatherapie 	<ul style="list-style-type: none"> - Kontakt zu MRGN-positiven Personen - Auslandsreisen in Hochendemiegebiete - Krankenhausaufenthalte in Risikoländern - Krankenhausaufenthalt - Aufenthalt in Pflegeeinrichtungen - längerer Verbleib auf Intensivstationen - Immunsuppression nach Organtransplantation - Kontakt zu Haustieren - Hämodialyse - offene Wunden - liegende Katheter - Diabetes mellitus - Alter > 65 J - vorausgegangene Antibiotikatherapie 	<ul style="list-style-type: none"> - Kontakt zu VRE-positiven Patienten - längere Krankenhausaufenthalte - hohes Alter - vorausgegangene Antibiotikatherapie

Tabelle 15: Risikofaktoren, die mit dem Auftreten von multiresistenten Erregern assoziiert sind (Wendt, Rüden et al. 1998, Paterson und Bonomo 2005, Pitout und Laupland 2008, Robicsek, Beaumont et al. 2011, Bundesgesundheitsblatt 2012, Dhillon und Clark 2012, Karki, Houston et al. 2012, Meyer, Gastmeier et al. 2012, Cuny et al. 2013, Herrmann, Petit et al. 2013, Ostholm-Balkhed, Tarnberg et al. 2013)

Anzumerken ist, dass es eine Vielzahl unterschiedlicher Studien und Designs zu genannter Thematik gibt, deren Ergebnisse nicht immer identisch sind. Daher erhebt die Tabelle keinen Anspruch auf Vollständigkeit, beinhaltet aber vermutlich wichtige Risikofaktoren. Man kann ihr entnehmen, dass es bezogen auf die verschiedenen multiresistenten Erreger zahlreiche Überschneidungen gibt und sich das Risiko einer Trägerschaft für Patienten, die o.g. Kriterien erfüllen, nicht auf einen bestimmten Erreger beschränkt.

Daher gibt es Empfehlungen, denen man entnehmen kann, anhand welcher Kriterien eine Untersuchung auf einen bestimmten Erreger durchgeführt werden soll.

Abbildung 11 führt die aktuellen Empfehlungen der KRINKO auf, nach denen Patienten auf MRSA gescreent werden (RKI 2013 (2)).

1. Patienten mit bekannter MRSA-Anamnese
2. Patienten aus Regionen / Einrichtungen mit bekannt hoher MRSA-Prävalenz
3. Patienten mit einem stationären Krankenhausaufenthalt (> 3 Tage) in den zurückliegenden 12 Monaten
4. Patienten die (beruflich) direkten Kontakt zu Tieren in der landwirtschaftlichen Tiermast (Schweine) haben
5. Patienten, die während eines stationären Aufenthalts Kontakt zu MRSA-Trägern hatten (z. B. Unterbringung im selben Zimmer)
6. Patienten mit zwei oder mehr der folgenden Risikofaktoren:
 - ▶ Chronische Pflegebedürftigkeit
 - ▶ Antibiotikatherapie in den zurückliegenden 6 Monaten
 - ▶ Liegende Katheter (z. B. Harnblasenkatheter, PEG-Sonde)
 - ▶ Dialysepflichtigkeit
 - ▶ Hautulkus, Gangrän, chronische Wunden, tiefe Weichteilinfektionen
 - ▶ Brandverletzungen

Abbildung 11: MRSA-Risikofaktoren nach KRINKO (RKI 2013 (2))

Für MRGN empfiehlt die KRINKO lediglich bei Patienten, die Kontakt zum Gesundheitssystem in Risikoländern, die nicht näher definiert sind, und bei Patienten, die Kontakt zu 4MRGN-Trägern hatten, eine Screeninguntersuchung.

Es wird die Meinung vertreten, dass ein aktives Screening auf 3MRGN nicht kosteneffektiv und nicht sinnvoll ist, da u.a. die Prävalenz niedrig ist (Bundesgesundheitsblatt 2012).

Ein Screening auf VRE wird bei positiver Anamnese, Kontaktpatienten positiver Träger, ggf. vor Organtransplantation und bei Ausbruchssituationen empfohlen (von Baum, Dettenkofer et al. 2006).

Auch wenn es viele signifikante Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von multiresistenten Erregern und dem Vorhandensein der o.g. Risikofaktoren gibt, zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass die Anwendung der von der KRINKO vorgegebenen Kriterien zur sicheren Identifikation von Trägern oftmals nicht ausreicht.

So konnten, bei niedriger Fallzahl, alle MRSA-positiven Patienten durch das bereits vorhandene und an die Kriterien der KRINKO angelehnte risikobasierte Aufnahmescreening identifiziert werden.

Bezieht man jedoch ESBL/MRGN und VRE mit ein, so konnten weniger als ein Drittel (26,1 %) der Träger anhand von Risikofaktoren, im Vergleich zum generellen Aufnahmescreening, sicher identifiziert werden. Eine Untersuchung anhand dieser Kriterien scheint daher nicht ausreichend geeignet, um das Übertragungsrisiko auf andere Patienten zu minimieren, aber auch nicht um unnötige Isolationsmaßnahmen zu vermeiden.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit scheint ein Screening auch auf ESBL/MRGN und VRE bei Patienten mit vorausgegangener Antibiotikatherapie, stationärem Klinikaufenthalt, liegenden Kathetern, offenen Wunden bzw. pAVK, Dialysepflicht oder Aufenthalt in Sammelunterkünften sinnvoll, sofern kein generelles Aufnahmescreening etabliert ist.

5.6. Umgang mit multiresistenten Keimen

5.6.1. MRSA

Um die Verbreitung vom MRSA zu vermeiden, empfiehlt die KRINKO folgende Ansatzpunkte (Peters und Becker 2014):

1. Konsequente Umsetzung der Basishygiene („Händehygiene, Reinigung und Desinfektion von Flächen, Aufbereitung von Medizinprodukten, Abfallentsorgung, Umgang mit Wäsche, Geschirr und persönliche Hygiene inkl. Schutzmaßnahmen“) bei entsprechender Schulung des Personals.
2. Frühzeitige Identifikation von MRSA-Trägern, z.B. durch genaue Anamnese und risikobasiertes Aufnahmescreening.
3. Durchführung von Barrieremaßnahmen wie Kohortenisolierung oder Einzelzimmerunterbringung positiv Getesteter sowie das Anlegen von Schutzkleidung bei Patientenkontakt („Barrierepflege, Einmalhandschuhe, erregerdichte Schutzkittel, Mund-Nasen-Schutz“).

4. Prüfung und Durchführung einer Dekolonisationsbehandlung.
5. Indikationsgerechter Umgang mit Antibiotika.
6. Gründung regionaler Netzwerke zur einrichtungsübergreifenden Koordination.

5.6.2. ESBL/MRGN

Im Wesentlichen stimmt das Management zur Prävention der Verbreitung von ESBL/MRGN mit den empfohlenen Maßnahmen bei MRSA überein.

Wie bereits erläutert, unterscheiden sich jedoch die Risikofaktoren für eine ESBL/MRGN-Trägerschaft von denen für MRSA.

Weitere Unterschiede können im Umgang mit Isolierungsmaßnahmen positiver Patienten (s. Abbildung 12) und bei der fehlenden Möglichkeit der Dekolonisation gefunden werden.

Zur „Prävention der Verbreitung multiresistenter gramnegativer Stäbchen“ empfiehlt das RKI, in Anlehnung an die Vorgaben bei MRSA, Folgendes (Bundesgesundheitsblatt 2012):

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

¹ Risikobereiche sind nach individueller Risikoabwägung, z. B. auf Basis des Patientengutes und baulich-struktureller Gegebenheiten festzulegen, wobei Intensivstationen, inklusive der Neonatologie und hämatologisch-onkologische Stationen als Bereiche mit besonders gefährdeten Patienten gelten.

² In der Neonatologie kann bereits eine alleinige Resistenz gegenüber 3. Generations-Cephalosporinen bei bestimmten Erregern (wie zum Beispiel *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *C. koseri*) interdisziplinäre Überlegungen zur Notwendigkeit einer krankenhaushygienischen Intervention nach sich ziehen

³ Eine gemeinsame Isolierung (Kohorten-Isolierung) kann nur für Patienten mit einem MRGN derselben Spezies mit gleichem Resistenzmuster erfolgen.

⁴ Als Risikopatienten gelten Patienten mit kurzzeitigem Kontakt zum Gesundheitssystem in Ländern mit endemischem Auftreten und Patienten die zu 4MRGN-positiven Patienten Kontakt hatten, d. h. im gleichen Zimmer gepflegt wurden

Abbildung 12: Präventionsmaßnahmen bei MRGN (Bundesgesundheitsblatt 2012)

5.6.3. VRE

Unter Berücksichtigung der Risikofaktoren für VRE sind die Maßnahmen im Wesentlichen analog zu denen bei MRSA und ESBL/MRGN (von Baum, Dettenkofer et al. 2006).

Die Effektivität der zuvor aufgeführten Maßnahmen ist jedoch unterschiedlich gut belegt.

5.6.4. Maßnahmen

Der Nutzen einer konsequenten Händehygiene (Pittet, Hugonnet et al. 2000, Warren, Harvey et al. 2008, Bundesgesundheitsblatt 2012, Derde, Cooper et al. 2014, Marimuthu, Pittet et al. 2014, WHO 2009) ist ebenso wie die Notwendigkeit eines rationalen Antibiotikaeinsatzes klar belegt (Tacconelli, De Angelis et al. 2008, Warren, Harvey et al. 2008, Siegmund-Schultze 2010, BVL und P.E.G. 2014).

Die Erfolgsraten der Dekolonisationsbehandlung, zumindest von MRSA-Trägern, werden mit ca. 60 % angegeben. Sie ist ein weiterer Baustein, der Verbreitung und Infektionsraten mit MRSA wirkungsvoll senkt (Ammerlaan, Kluytmans et al. 2009, Gilpin, Small et al. 2010, Ammerlaan, Kluytmans et al. 2011, Miller, Tan et al. 2012, Peters und Becker 2014).

Da jedoch kontroverse Aussagen bezüglich der Effektivität von Eingangsscreening und Isolationsmaßnahmen bestehen, werden diese Punkte im Folgenden näher erläutert.

5.7. Eingangsscreening

5.7.1. Medizinischer Nutzen

5.7.1.1. MRSA

Ob ein generelles Eingangsscreening die Rate an Infektionen und Transmissionen mit multiresistenten Erregern senken kann, ist nicht abschließend geklärt. Das Eingangsscreening wurde in viele Studien lediglich als Teil eines Maßnahmenpaketes betrachtet. Im Umgang mit MRSA gibt es dazu kontroverse Diskussionen.

Jain et al. und Robicsek konnten als Teil eines Maßnahmenprogramms, bestehend aus Eingangsscreening, Barrieremaßnahmen und verbesserter Händehygiene, eine signifikante Reduktion der MRSA-Fälle nachweisen (Robicsek, Beaumont et al. 2008, Jain, Kralovic et al. 2011).

Harbath et al. zeigten in ihrer Studie, dass die Rate an nosokomialen MRSA-Infektionen durch ein Eingangsscreening nicht gesenkt wurde (Harbath, Fankhauser et al. 2008). Ähnlich Schlüsse zogen auch Huskins et al. nach einer Studie bezüglich der Transmissionsraten auf Intensivstationen (Huskins, Huckabee et al. 2011) und Derde et al. (Derde, Cooper et al. 2014).

Fätkenheuer et al. sahen in ihrer Übersichtsarbeit allenfalls eine geringe Evidenz für die Effektivität eines generellen Screenings (Fätkenheuer, Hirschel et al. 2015).

Daher empfiehlt die KRINKO aufgrund des geringeren Untersuchungsumfanges und folglich auch der niedrigeren Kosten ein risikobasiertes Aufnahmescreening, bei dem etwa 80 % der MRSA-positiven Patienten identifiziert werden (RKI 2013 (2)).

Da Patienten mit MRSA ein erhöhtes Infektions- und Letalitätsrisiko haben und dies durch Dekolonisierung reduziert werden kann, scheint es sinnvoll, möglichst viele Träger zu identifizieren und zu behandeln. Auch durch Reduktion der Besiedelungsdichte lässt sich die Übertragungswahrscheinlichkeit im Krankenhaus senken (Peters und Becker 2014).

Betrachtet man die rückläufigen Zahlen für MRSA in den vergangenen Jahren in Deutschland und einigen Ländern Europas, so scheinen die unternommenen Anstrengungen durchaus Wirkung zu zeigen (E.C.D.C. 2013 (2)).

In dieser Studie konnten nahezu alle MRSA-positiven Patienten durch die vorhandenen Screeningkriterien im Rahmen des risikobasierten Aufnahmescreenings sicher identifiziert werden. Ein MRSA-Träger wurde durch das schon zuvor etablierte, routinemäßige Screening nach 14-tägigem Krankenhausaufenthalt gefunden, sodass es hier keinen Anlass zur Änderung der bisherigen Verfahrensweise zu geben scheint.

5.7.1.2. ESBL/MRGN

Unter anderem basierend auf Studien von Thouverez und Gardam empfiehlt die KRINKO ebenfalls ein risikobasiertes Aufnahmescreening zur Detektion von ESBL/MRGN.

Thouverez et al. kamen in ihrer Arbeit zu dem Schluss, dass ein generelles Aufnahmescreening nicht sinnvoll ist. Jedoch lag die Gesamtprävalenz von ESBL in der Arbeit bei 0,97 %, wovon nur etwa die Hälfte der Fälle durch ein Aufnahmescreening und ein etwa gleich großer Teil nur durch klinische Proben nachgewiesen wurde (Thouverez, Talon et al. 2004).

Gardam et al. konnten aufgrund sehr niedriger Transmissionsraten in ihrer Studie bei Transplantationspatienten keinen Vorteil eines generellen Eingangsscreenings feststellen (Gardam, Burrows et al. 2002). Denkbar ist jedoch, dass die Hygienestandards und das Hygienebewusstsein in Transplantationsabteilungen aufgrund der immunsupprimierten Patienten höher sind.

Im Universitätsklinikum Hannover wurden in den Jahren 2002–2004 ESBL-Träger im Rahmen einer Studie isoliert und deren Bettnachbarn auf eine mögliche Übertragung untersucht. Nachdem sich bei 11 % der Fälle eine Kolonisierung nachweisen ließ, wurden die Isolationsmaßnahmen für positive Patienten weitergeführt. Ob diese geeignet waren, die Transmission zu senken, wurde nicht geklärt (Kola, Holst et al. 2007).

Da das Verbreitungsrisiko mit einer Übertragungshäufigkeit für ESBL von 5,9–13,9 pro 1000 Patiententagen (Hilty, Betsch et al. 2012) in etwa dem von MRSA mit 1,37–14,0 pro 1000 Patiententagen entspricht (Peters und Becker 2014) und Isolationsmaßnahmen bei MRSA-Trägerschaft durchgeführt werden, erscheinen sie auch bei ESBL/MRGN gerechtfertigt.

Jedoch bleibt zu beachten, dass im Gegensatz zu MRSA bei ESBL/MRGN bisher keine sinnvollen Sanierungsmöglichkeiten bestehen (Bundesgesundheitsblatt 2012).

Unter dem Gesichtspunkt stark zunehmender Nachweise von ESBL/MRGN bedarf es weiterer Studien, um eine abschließende Aussage bezüglich der Effektivität von Screeningmaßnahmen und zur genaueren Abschätzung des Transmissionsrisikos treffen zu können.

5.7.1.3. VRE

Bezüglich der Präventions- und Bekämpfungsmaßnahmen von VRE wird weitgehend ein analoges Vorgehen wie bei MRSA empfohlen (RKI 2005).

Huskins et al. konnten keine Reduktion von VRE-Kolonisationen oder Infektionen bei Intensivpatienten durch ein generelles Aufnahmescreening nachweisen (Huskins, Huckabee et al. 2011).

Weitere Studien über die Effektivität eines Eingangsscreenings und Transmissionsraten konnten zu VRE nicht gefunden werden.

5.7.1.4. Zusammenfassung

Die hier durchgeführte Studie zeigt auf, dass die nach KRINKO-Empfehlungen auf ESBL/MRGN und VRE untersuchten Risikopatienten nur eine Minderheit der tatsächlichen Träger widerspiegeln. Auch die im Rahmen der Arbeit erhobenen Risikofaktoren geben keine zuverlässige Hilfestellung, um Träger sicher zu identifizieren. Um ESBL/MRGN- und VRE-positive Patienten mit hoher Zuverlässigkeit zu erkennen und ggf. dadurch das Transmissionsrisiko auf Mitpatienten zu senken, scheint auf Intensivstationen ein generelles Aufnahmescreening empfehlenswert.

Legt man in der Kontrollgruppe die gleiche Häufigkeit an multiresistenten Erregern wie in der Screeninggruppe zugrunde, was 12,2 % entspricht, hätten sich 84 solcher Erreger auf 690 Patienten verteilt. Durch bekannte Keimträger, im Rahmen des risikobasierten Aufnahmescreenings und durch andere Abstriche konnten jedoch lediglich 22 Nachweise multiresistenter Erreger erbracht werden, was 26,2 % entspricht. Damit wurde nur etwas mehr als jeder vierte Träger tatsächlich identifiziert.

Um schnellstmöglich wirkungsvolle Maßnahmen gegen die Verbreitung von multiresistenten Erregern treffen zu können, wäre ein mikrobiologisches Ergebnis schon vor Aufnahme der Patienten wünschenswert. Dazu wäre es nötig, zumindest bei planbaren Eingriffen die mikrobiologische Diagnostik vor Aufnahme zu komplettieren.

Für Patienten, die ungeplant aufgenommen werden, sollten schnellere Detektionsverfahren wie z.B. PCR zur Verfügung gestellt werden, um Gegenmaßnahmen frühestmöglich einzuleiten bzw. unnötige Isolationsmaßnahmen so kurz wie möglich zu gestalten. Bis zum Eintreffen des mikrobiologischen Kulturbefundes dauerte es 48 Stunden. Zu diesem Zeitpunkt waren in der hier vorgelegten Studie 47,1 % der Patienten, die mit multiresistenten Erregern kolonisiert waren, bereits verlegt.

Im Gegensatz zur Gewinnung des nasalen Abstriches zur Untersuchung auf MRSA ist die Entnahme eines rektalen Abstriches für manche Patienten und Pflegekräfte mit unangenehmen Empfindungen verbunden. Unsere Erfahrung zeigte, dass sich einzelne Pflegekräfte, die selbstverständlich nasale Proben entnahmen, nur schwer von der Entnahme eines rektalen Abstriches überzeugen ließen.

Falls man ein generelles Aufnahmescreening etabliert, muss hier noch Aufklärungsarbeit geleistet werden, um Hemmungen abzubauen.

Abschließend gilt es zu beachten, dass ein negatives Eingangsscreening das Vorhandensein von multiresistenten Erregern nicht völlig ausschließt. In dieser Arbeit wurden 2 von 68 Trägern (2,9 %) im Eingangsscreening nicht als solche erkannt.

Zudem sollten, um nosokomiale Kolonisationen nicht zu übersehen, in regelmäßigen Abständen Kontrollabstriche bei Patienten, die länger auf Station oder in der Klinik sind, entnommen werden. Hier wurden 9 von 80 Nachweisen (11,3 %) multiresistenter Erreger erst bei wiederholten Abstrichen, v.a. nach Wiederaufnahme, erbracht.

5.7.2. Kosteneffektivität

Neben dem medizinischen Nutzen ist in der heutigen Zeit auch die Frage nach der Kosteneffektivität eines generellen Eingangsscreenings aktuell.

5.7.2.1. MRSA

Das Universitätsklinikum Münster (UKM) führt ein generelles Eingangsscreening auf MRSA durch. Anhand einer Modellrechnung, in die Prävalenz, Übertragungsrate, Infektionsrate und zusätzliche direkte Kosten einfließen, sieht das UKM unter Berücksichtigung der Screeningkosten und der wahrscheinlich vermiedenen Infektionen einen Spareffekt von 1,4 Mio. € jährlich. Nicht berücksichtigt sind dabei die Einsparung durch Reduktion der indirekten Kosten durch Bettensperrungen und fehlender Bettenkapazitäten durch längere Krankenhausverweildauer (Hoppenheit 2012).

Diller et al. konnten in ihrer Arbeit bei vorstationärem MRSA-Screening der chirurgischen Patienten einen Einspareffekt feststellen (Diller, Sonntag et al. 2008).

Eine Studie aus den Niederlanden stellte ebenfalls einen Kostenvorteil des generellen Screenings fest (van Rijen und Kluytmans 2009).

McKinnell et al. konnten keinen Kostenvorteil eines generellen MRSA-Screenings feststellen (McKinnell, Bartsch et al. 2015).

Empfehlungen der KRINKO zufolge werden mit dem risikobasierten Aufnahmescreening ca. 80 % der Träger identifiziert, jedoch die zu untersuchende Patientengruppe und damit die Kosten für das Screening deutlich reduziert. Eine Kostenanalyse wird nicht vorgelegt (RKI 2013 (2)).

5.7.2.2. ESBL/MRGN

Die bereits zuvor erwähnten Arbeiten von Thouverez und Gardam beschäftigten sich ebenfalls mit der Kosteneffektivität eines solchen Screenings und kamen zu dem Schluss, dass es sich auch aus finanziellen Gesichtspunkten nicht lohne (Gardam, Burrows et al. 2002, Thouverez, Talon et al. 2004).

5.7.2.3. VRE

Escaut et al. untersuchten die Kosten eines VRE-Ausbruchs in einem Universitätskrankenhaus in Paris, zu dem es infolge von Personalknappheit nicht zu einem Eingangsscreening kam, und sprachen sich klar für ein konsequentes Screening aus. Einschränkend bleibt festzustellen, dass es sich bei der betroffenen Station um eine Lebertransplantationseinheit handelte und diese Patienten ohnehin zur Risikogruppe gehörten (Escaut, Bouam et al. 2013).

Über die Kosteneffektivität eines generellen VRE-Screenings konnten keine Studien gefunden werden.

5.7.2.4. Zusammenfassung

Die Frage nach der Kosteneffektivität kann durch diese Arbeit nicht beantwortet werden. Es muss jedoch unterstellt werden, dass sich mit höherer Prävalenz dieser Keime das Verhältnis zugunsten des wirtschaftlichen Nutzens verschiebt.

5.8. Nutzen und Auswirkungen von Isolationsmaßnahmen

5.8.1. MRSA

Verschiedene Studien zeigen ein unterschiedliches Bild zur Effektivität von Isolationsmaßnahmen bei MRSA. Ähnlich wie das Eingangsscreening ist die Isolation als Teil eines Maßnahmenpaketes sinnvoll (Cooper, Stone et al. 2004).

Harbarth et al. kamen bezüglich der Kontrolle von MRSA durch Isolationsmaßnahmen zu unterschiedlichen Ergebnissen bei chirurgischen und medizinischen Patienten (Harbarth, Masuet-Aumatell et al. 2006).

In einer aktuellen Arbeit von Fätkenheuer scheint die Wirksamkeit von Isolationsmaßnahmen, besonders auf Intensivstationen schlecht belegt (Fätkenheuer, Hirschel et al. 2015)

5.8.2. ESBL/MRGN

Wenige Studien befassen sich mit dem Nutzen von Isolationsmaßnahmen bei ESBL/MRGN. Für die Isolation als Teil eines Maßnahmenpaketes konnten Conterno et al. eine signifikante Reduktion der ESBL-Fälle nachweisen (Conterno, Shymanski et al. 2007).

Warren et al. fordern eine Einzelzimmerunterbringung oder Kohortenisolierung für ESBL-positive Patienten (Warren, Harvey et al. 2008).

Während in den Niederlanden jeder mit ESBL kolonisierte Patient im Einzelzimmer isoliert wird (Wintermans, Reuland et al. 2013), müssen nach Empfehlungen der KRINKO Träger von 3MRGN in Nicht-Risikobereichen nicht gesondert behandelt werden (Bundesgesundheitsblatt 2012).

Nichtsdestotrotz kann die Durchführung von Isolationsmaßnahmen eine strikte Basishygiene nur ergänzen. Es gibt Hinweise darauf, dass bei gut geschultem und ausreichend vorhandenem Personal (maximal 2 Intensivpatienten pro Pflegekraft) die Verbreitung von multiresistenten Erregern bei guter Basishygiene mindestens bis zum Eintreffen des mikrobiologischen Befundes minimiert werden kann.

In einer Studie des LGL (Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit) zur Untersuchung der Übertragungswege von MRGN auf

denselben Intensivstationen des Klinikums Augsburg konnten bei 42 von 439 (9,8 %) Patienten ESBL/MRGN nachgewiesen werden. Zwischen November 2014 und Ende Januar 2015 wurden Patientenabstriche bei Aufnahme und nach einer Woche genommen. Patienten wurden erst nach positivem Keimnachweis isoliert (>48 h), anschließend erfolgten regelmäßige Umgebungsuntersuchungen. Hierbei konnte keine Umgebungscontamination mit multiresistenten Erregern nachgewiesen werden. Auch gab es keinen Fall von auf Station erworbenen 3MRGN. Eine Vergleichsgruppe mit MRGN-positiven Trägern, bei denen keine Isolationsmaßnahmen durchgeführt wurden, gab es nicht (Valenza 2015).

5.8.3. VRE

Als Teil eines Maßnahmenpaketes zum Eindämmen von Ausbrüchen ist der Nutzen der Isolierung belegt (Tacconelli 2009).

Auch wenn es kaum Daten zum Nutzen von Isolationsmaßnahmen bei Kolonisationen mit VRE gibt, wird eine Isolation bei positivem Nachweis in deutschen Krankenhäusern gefordert (von Baum, Dettenkofer et al. 2006, Siegmund-Schultze 2010).

5.8.4. Auswirkungen von Isolationsmaßnahmen

Während man aus Sorge vor der Verbreitung von multiresistenten Erregern u.a. auf Isolationsmaßnahmen setzt, zeigt sich bei genauerer Betrachtung, dass dieses Vorgehen nicht nur Vorteile hat.

Zum einen sind Isolationsmaßnahmen kostenintensiv und schlagen laut Deutscher Gesellschaft für Krankenhaushygiene e.V. (D. G. f. K. e.V.) mit Kosten von 370 € pro Tag in der Intensivtherapie zu Buche (Baljer G., Gürtler L. et al. o.J.).

Wesentlich wichtiger sind allerdings die Auswirkungen einer Isolation auf die Patienten. So sind diese Maßnahmen zum einen für Patienten psychisch belastend, zum anderen findet weniger Kontakt zu Pflegepersonal und Ärzten statt. Hierunter leidet nachgewiesenermaßen die medizinische Versorgung, die Rate an Komplikationen steigt an und die Krankenhausverweildauer ist länger als bei vergleichbar erkrankten, nicht kolonisierten Patienten (Morgan, Diekema et al. 2009, Zahar, Garrouste-Orgeas et al. 2013, Fätkenheuer, Hirschel et al. 2015).

Daher ist es sowohl im Sinne des Patienten als auch aus medizinischer Sicht notwendig, Isolationsmaßnahmen auf ein nötiges Minimum zu beschränken.

5.8.5. Zusammenfassung

Der medizinische Nutzen von Isolationsmaßnahmen ist bisher nicht klar belegt. Jedoch legen die Erfolge bei der Bekämpfung von MRSA, die auch eine Isolierung Betroffener beinhalten, nahe, dass diese Maßnahme gerechtfertigt ist.

Es gibt dringend Verbesserungsbedarf bei der zeitnahen Feststellung von Keimträgern. So waren in unserer Screeninggruppe 32 von 68 Patienten (47,1 %), die multiresistente Keime trugen, auf der Intensivstation nicht isoliert, weil sie schon vor Eintreffen des Ergebnisses verlegt waren. Andererseits wurden 29 von 65 isolierten Patienten (44,6 %) ohne Keimnachweis dieser Maßnahme unterzogen.

In unserer Kontrollgruppe konnte bei 69 von 75 Patienten (92,0 %), die Risikogruppen angehörten und bei Aufnahme prophylaktisch isoliert wurden, kein resistenter Keim nachgewiesen werden. Einschränkend bleibt hier zu bemerken, dass die Mehrzahl der Patienten nur auf MRSA und nicht auf ESBL/MRGN und VRE untersucht wurde.

Möchte man Keimträger in Zukunft weiterhin isolieren und geht man davon aus, dass die Anzahl an Trägern weiter so stark zunimmt, muss die aktuelle Praxis überdacht werden.

So muss es gelingen, potenzielle Keimträger mit hoher Sicherheit anhand von Risikofaktoren zu identifizieren oder ein generelles Aufnahmescreening zu etablieren. Werden alle Patienten bei Aufnahme untersucht, so scheint eine generelle Isolation bis zum Eintreffen des mikrobiologischen Befundes nicht sinnvoll. Vielmehr sollte man Isolationsmaßnahmen auf tatsächliche Keimträger oder Risikopatienten bis zum Vorliegen des Ergebnisses beschränken.

Eine Beschleunigung mikrobiologischer Testverfahren könnte hier helfen, unnötige Isolationsmaßnahmen schneller aufzuheben und Personal und Patienten zu entlasten.

5.9. Ausblick

Wichtige Voraussetzung für einen erfolgreichen Kampf gegen multiresistente Erreger ist, dass die Thematik nicht nur von Medizinern behandelt wird, sondern zunehmend in den Fokus von Gesellschaft und Politik rückt.

So forderte der Bundesrat im Mai 2015 die Bundesregierung auf, mikrobiologische Screeningmaßnahmen, die den Empfehlungen der KRINKO entsprechen, zusätzlich zu vergüten (Bundesrat 2015).

Noch einen Schritt weiter geht die Arbeitsgruppe Gesundheit der SPD. Sie forderte im Rahmen eines Beschlusses im März 2015 verschärfte Meldepflichten und ein Zwangsscreening aller Patienten vor der Krankenhausaufnahme. Wie diese Maßnahmen finanziert werden sollen, blieb offen (Zeit 2015).

Systematische Erhebungen zum Antibiotikaverbrauch und Resistenzen wie GERMAP 2012 sollen helfen, den hohen Einsatz dieser Medikamente zu limitieren. Ziele hierbei sind, die Verwendung von Cephalosporinen und Fluorchinolonen zu verringern, die zu lange Fortführung perioperativer Antibiotikaphylaxen zu verkürzen und die Verschreibungszahl bei akuten ambulanten Atemwegsinfektionen zu senken (BVL und P.E.G. 2014).

Auch die systematische Erfassung des Antibiotikaverbrauches in der Tiermast seit 2011 soll helfen, das tierische Reservoir für multiresistente Erreger besser zu kontrollieren (BVL 2012). So konnte gezeigt werden, dass multiresistente Keime dort im mittleren bis hohen zweistelligen Prozentbereich zu finden sind (BfR 2009, Laube, Friese et al. 2013). Da häufig Ähnlichkeiten der klonalen Linien multiresistenter Keime bei Mensch und Tier zu finden sind, muss von einer gewissen Transmission ausgegangen werden (Valentin, Sharp et al. 2014, Cuny et al. o.J., Pfeifer et al. o.J.). Auch wenn die Zahlen für LA-MRSA recht niedrig sind, war dieser 2012 für 2,4 % der nosokomialen Infektionen mit MRSA verantwortlich (Köck, Mellmann et al. 2011). Folglich kann die Reduktion des tierischen Reservoirs zur Verminderung der Fälle beim Menschen beitragen.

Problematisch ist ebenfalls die Zahl an von Urlaubsreisen in Hochendemiegebiete mitgebrachten multiresistenten Erregern (Ostholm-Balkhed, Tarnberg et al. 2013, von Wintersdorff, Penders et al. 2014). Hier ist im Rahmen der Globalisierung nicht davon auszugehen, dass sich die Rate an eingeführten Erregern in Zukunft verringern lässt.

Eine genaue Erfassung der Reiseanamnese und ggf. ein anschließendes Screening kann hier helfen, Träger frühzeitig zu identifizieren und eine weitere Verbreitung zu verhindern.

Surveillance-Programme wie das European Antimicrobial Surveillance Network (EARS-Net), The Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) und SENTRY Antimicrobial Surveillance Program wurden ins Leben gerufen, um die regionale und globale Verbreitung von multiresistenten Erregern zu beobachten, zu erfassen und besser zu verstehen.

Multiresistente Erreger gehören mittlerweile zum medizinischen Alltag und stellen das Gesundheitssystem medizinisch und ökonomisch vor neue Herausforderungen. Diesen gilt es mit vielfältigen Gegenmaßnahmen zu begegnen, um den Vorsprung der modernen Medizin gegenüber den Infektionskrankheiten zu erhalten. Wir sind gerade erst am Anfang.

6. Zusammenfassung

Multiresistente Keime wie MRSA, ESBL/MRGN und VRE sind in den letzten Jahrzehnten stark auf dem Vormarsch. Um Träger frühzeitig zu erkennen und das Risiko einer Verbreitung im Umfeld zu senken, erscheint es sinnvoll, Patienten frühzeitig darauf zu untersuchen. Die Kriterien und die Konsequenz der Durchführung hierbei variieren zwischen Krankenhäusern und teilweise innerhalb der einzelnen Abteilungen stark.

Das Klinikum Augsburg untersucht Risikopatienten gemäß den Vorgaben des Robert Koch-Institutes, wobei auf den operativen Intensivstationen die Screeningkriterien nach individuellen Risiken erweitert sind.

Zur Überprüfung der Wirksamkeit unserer Kriterien und um einen Eindruck über die Häufigkeit dieser Keime zu bekommen, führten wir auf den operativen Intensivstationen zwei Monate lang ein generelles Aufnahmescreening durch. Allen Patienten (n=657) wurden dafür bei Aufnahme ein Nasen- und Rektalabstrich, ggf. auch Wundabstriche entnommen. Zusätzlich wurde mit den Patienten oder deren Angehörigen ein Fragebogen ausgefüllt, um weitere mögliche Risikofaktoren zu identifizieren. Eine prophylaktische Isolierung wurde nur durchgeführt, wenn die Patienten – wie bisher gehandhabt – als Risikopatienten eingestuft wurden.

In den darauffolgenden zwei Monaten wurden die Patienten (n=690) wieder nach den intern festgelegten Screeningkriterien auf multiresistente Keime untersucht. Hierbei wurden 89 als Risikopatienten eingestuft und auf multiresistente Keime untersucht.

In der Screeninggruppe (n=657) wurden durch das generelle Aufnahmescreening 4-mal MRSA, 43-mal mit ESBL/MRGN und 31-mal VRE nachgewiesen. Zusätzlich wurden 1-mal MRSA und 1-mal VRE in anderen Abstrichen festgestellt. Mehrfachkolonisationen wurden bei insgesamt 10 Patienten festgestellt.

Außerdem waren 8 Patienten erst nach Wiederaufnahme auf die Intensivstation bei zuvor negativem Aufnahmescreening positiv, bei einem weiteren Patienten konnte MRSA im 14-tägigen Kontrollabstrich nachgewiesen werden.

Insgesamt wurden 80 multiresistente Erreger nachgewiesen, die sich auf 68 Patienten (10,4 %) verteilten.

Da nur Risikopatienten gemäß RKI-Kriterien isoliert wurden und die Ergebnisse der Abstriche erst 48 Stunden nach Entnahme eintrafen, waren nur 36 der 68 Keimträger (52,9 %) isoliert. Demgegenüber waren 29 von 65 Patienten (44,6 %) isoliert, obwohl kein multiresistenter Keim nachgewiesen werden konnte.

In der Kontrollgruppe (n=690) wurden im gleichen Zeitraum 9 Besiedelungen mit MRSA, 10 mit ESBL/MRGN und 3 mit VRE nachgewiesen, wovon 2 Patienten Träger mehrerer Keime waren. Insgesamt verteilten sich die 22 multiresistenten Keime auf 20 Patienten (2,9 %).

Betrachtet man die Isolationsmaßnahmen in dieser Gruppe, so wurden, da nur Risikopatienten isoliert und auf multiresistente Keime untersucht wurden, alle Patienten mit positivem Keimnachweis isoliert. Jedoch wurden 14 der 89 isolierten Patienten der Kontrollgruppe bereits mit bekanntem multiresistentem Keim auf die Intensivstation aufgenommen. Für die restlichen 75 Patienten, die Risikogruppen angehörten und somit auf multiresistente Keime untersucht und prophylaktisch isoliert wurden, waren diese Maßnahmen in 69 Fällen (92,0 %) unnötig.

Die Auswertung der Fragebogen zeigt, dass das Auftreten von multiresistenten Erregern mit bestimmten Risikofaktoren korreliert, jedoch ist die Aussagekraft in der Praxis begrenzt.

Vergleicht man die beiden untersuchten Gruppen, die sich in ihrer Zusammensetzung kaum unterschieden, und geht von einer gleichen Häufigkeit an multiresistenten Erregern (12,2 %) aus, so wurden durch das risikobasierte Aufnahmescreening in der Kontrollgruppe lediglich 26,2 % und damit nur etwa jeder 4. Träger identifiziert.

Eine Ausnahme bilden, bei niedriger Fallzahl, die Nachweise von MRSA, die auch in der Screeninggruppe bereits durch risikobasiertes Aufnahmescreening gemäß RKI-Kriterien detektiert werden konnten. Positiv fällt auch die niedrige Gesamtanzahl von MRSA-Trägern auf, was möglicherweise dem konsequenten Umgang mit der Thematik zu verdanken ist.

Jedoch ist das sporadische Auftreten von ESBL/MRGN und VRE, zu deren sicherer Feststellung die herkömmlichen Screeningkriterien offensichtlich versagen, alarmierend. Diese Keime rücken zunehmend in den Vordergrund und es bedarf weiterer Maßnahmen, um diese Bedrohung besser kontrollieren zu können. Ein generelles Aufnahmescreening, zumindest auf Intensivstationen, muss ernsthaft in Erwägung

gezogen werden.

Zudem muss in Zukunft besser untersucht werden, wie der Umgang mit positiven Keimträgern zu gestalten ist, um einerseits die optimale Betreuung der betroffenen Patienten und einen vertretbaren Arbeitsaufwand zu gewährleisten und andererseits das Risiko einer Übertragung auf Mitpatienten und Personal zu minimieren.

Um die strikte Einhaltung der Basismaßnahmen der Hygiene zu gewährleisten und die Patientenversorgung auf höchstem Niveau sicherzustellen, benötigt man auf Intensivstationen eine ausreichend hohe Zahl an qualifiziertem Pflegepersonal.

7. Literaturverzeichnis

Ammerlaan, H. S., et al. (2011). "Eradication of carriage with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: effectiveness of a national guideline." J Antimicrob Chemother **66**(10): 2409-2417.

Ammerlaan, H. S., et al. (2009). "Eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage: a systematic review." Clin Infect Dis **48**(7): 922-930.

Baljer, G., et al. (o.J.). "Task force MRSA zur Intensivierung der Präventionsstrategien für die Eindämmung von MRSA." Retrieved 13.02.2016 17:13 Uhr, from <http://www.krankenhaushygiene.de/informationen/presseinformationen/pressearchiv/103>.

BfR (2009). "Menschen können sich über den Kontakt mit Nutztieren mit Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) infizieren " Stellungnahme Nr. 014/2009 des BfR vom 15. März 2009. Retrieved 15.07.2015 22:36 Uhr, from http://www.bfr.bund.de/cm/343/menschen_koennen_sich_ueber_den_kontakt_mit_nutztieren_mit_mrsa_infizieren.pdf.

Bodmann, K.-F. und B. Grabein (2010). "Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2010." Retrieved 28.02.2015 19:02 Uhr, from <http://www.p-e-g.org/aktuelles/435>.

Boucher, H. W., et al. (2009). "Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America." Clin Infect Dis **48**(1): 1-12.

Buehlmann, M., et al. (2011). "Effectiveness of a new decolonisation regimen for eradication of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae." J Hosp Infect **77**(2): 113-117.

Bundesgesundheitsblatt (2012). "Hygiene measures for infection or colonization with multidrug-resistant gram-negative bacilli. Commission recommendation for hospital hygiene and infection prevention (KRINKO) at the Robert Koch Institute (RKI)."

Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz **55**(10): 1311-1354.

Bundesrat (2015). "Entschießung des Bundesrates zur Verbesserung der Finanzierung von mikrobiologischen Screening-Untersuchungen." Retrieved 11.06.2015 14:55 Uhr, from https://www.bundesrat.de/SharedDocs/drucksachen/2015/0001-0100/99-15%28B%29.pdf?__blob=publicationFile&v=2.

BVL (2012). "Erstmals Zahlen über die Antibiotika-Abgabe in der Tiermedizin erfasst." Retrieved 07.10.2015 18:40 Uhr, from

http://www.bvl.bund.de/DE/08_PresseInfothek/01_FuerJournalisten/01_Presse_und_Hintergrundinformationen/05_Tierarzneimittel/2012/2012_abgabemengenregister/2012_09_11_pi_abgabemengenregister.html

BVL und P.E.G. (2014). "GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland." Retrieved 07.10.2015 17:55 Uhr, from

<http://www.p-e-g.org/econtext/germap>.

Castanheira, M., et al. (2013). "Prevalence of beta-lactamase-encoding genes among Enterobacteriaceae bacteremia isolates collected in 26 U.S. hospitals: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2010)." Antimicrob Agents Chemother **57**(7): 3012-3020.

Cattoir, V. und R. Leclercq (2013). "Twenty-five years of shared life with vancomycin-resistant enterococci: is it time to divorce?" J Antimicrob Chemother **68**(4): 731-742.

Conterno, L. O., et al. (2007). "Impact and cost of infection control measures to reduce nosocomial transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms in a non-outbreak setting." J Hosp Infect **65**(4): 354-360.

Cooper, B. S., et al. (2004). "Isolation measures in the hospital management of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): systematic review of the literature." BMJ **329**(7465): 533.

Cuny, C., Kock, R., Witte, W. (2013). "Livestock associated MRSA (LA-MRSA) and its relevance for humans in Germany." Int J Med Microbiol **303**(6-7): 331-337.

Cuny, C., Werner G., Witte W. (o.J.). "Bedeutung der bei landwirtschaftlichen Nutztieren nachgewiesenen Livestock-assoziierten Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) für den Menschen." Retrieved 28.02.15 23:30 Uhr, from http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/LA_MRSA_und_ESBL.html#doc2774670bodyText1

Derde, L. P., et al. (2014). "Interventions to reduce colonisation and transmission of antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: an interrupted time series study and cluster randomised trial." Lancet Infect Dis **14**(1): 31-39.

Deshpande, L. M., et al. (2007). "Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococci from North America and Europe: a report from the SENTRY antimicrobial surveillance program." Diagn Microbiol Infect Dis **58**(2): 163-170.

Dhillon, R. H. und J. Clark (2012). "ESBLs: A Clear and Present Danger?" Crit Care Res Pract **2012**: 625170.

Diller, R., et al. (2008). "Evidence for cost reduction based on pre-admission MRSA screening in general surgery." Int J Hyg Environ Health **211**(1-2): 205-212.

E.C.D.C. (2013 (1)). "Proportion of Vancomycin Resistant (R) *Enterococcus faecium* Isolates in Participating Countries in 2013." Retrieved 24.02.2015 19:35 Uhr, from http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/graph_reports.aspx.

E.C.D.C. (2013 (2)). "Surveillance Report - Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012." Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Retrieved 26.10.2015 12:10 Uhr, from <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2012.pdf>.

E.C.D.C. (2015 (1)). "Proportion of 3rd gen. cephalosporins Resistant (R) Escherichia coli Isolates in Participating Countries in 2003." Retrieved 29.10.2015 15:11 Uhr, from http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx.

E.C.D.C. (2015 (2)). "Proportion of 3rd gen. cephalosporins Resistant (R) Escherichia coli Isolates in Participating Countries in 2013." Retrieved 29.10.2015 15:09 Uhr, from http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx.

E.C.D.C. (2015 (3)). "Susceptibility of Escherichia coli Isolates to 3rd gen. cephalosporins in Germany, 2003 - 2013." 29.10.2015 15:03 Uhr, from http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/table_reports.aspx.

E.C.D.C. (2015 (4)). "Susceptibility of Staphylococcus aureus Isolates to Methicillin in Germany, 2004 - 2013." Retrieved 27.02.2015 12:15 Uhr, from http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/table_reports.aspx

Escaut, L., et al. (2013). "Eradication of an outbreak of vancomycin-resistant Enterococcus (VRE): the cost of a failure in the systematic screening." Antimicrob Resist Infect Control 2(1): 18.

Falagas, M. E., et al. (2013). "MRSA in Africa: filling the global map of antimicrobial resistance." PLoS One 8(7): e68024.

Fätkenheuer, G., et al. (2015). "Screening and isolation to control methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: sense, nonsense, and evidence." Lancet **385**(9973): 1146-1149.

Gales, A. C., et al. (2012). "Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010)." Diagn Microbiol Infect Dis **73**(4): 354-360.

Gardam, M. A., et al. (2002). "Is surveillance for multidrug-resistant enterobacteriaceae an effective infection control strategy in the absence of an outbreak?" J Infect Dis **186**(12): 1754-1760.

Geffers, C. und P. Gastmeier (2011). "Nosocomial infections and multidrug-resistant organisms in Germany: epidemiological data from KISS (the Hospital Infection Surveillance System)." Dtsch Arztebl Int **108**(6): 87-93.

Gilpin, D. F., et al. (2010). "Efficacy of a standard methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* decolonisation protocol in routine clinical practice." J Hosp Infect **75**(2): 93-98.

Goff, D. A. und M. J. Dowzicky (2007). "Prevalence and regional variation in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the USA and comparative in vitro activity of tigecycline, a glycycline antimicrobial." J Med Microbiol **56**(Pt 9): 1189-1193.

Guzman-Blanco, M., et al. (2014). "Extended spectrum beta-lactamase producers among nosocomial Enterobacteriaceae in Latin America." Braz J Infect Dis **18**(4): 421-433.

Hanberger, H., et al. (2011). "Increased mortality associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in the intensive care unit: results from the EPIC II study." Int J Antimicrob Agents **38**(4): 331-335.

Harbarth, S., et al. (2008). "Universal screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission and nosocomial infection in surgical patients." JAMA **299**(10): 1149-1157.

Harbarth, S., et al. (2006). "Evaluation of rapid screening and pre-emptive contact isolation for detecting and controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in critical care: an interventional cohort study." Crit Care **10**(1): R25.

Hawser, S. P., et al. (2009). "Emergence of high levels of extended-spectrum-beta-lactamase-producing gram-negative bacilli in the Asia-Pacific region: data from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) program, 2007." Antimicrob Agents Chemother **53**(8): 3280-3284.

Helmstädter, A. (2010). "Chemisch auf Erreger zielen." Retrieved 13.08.2015 12:05 Uhr, from <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=36310>.

Herrmann, M., et al. (2013). "Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Saarland, Germany: a statewide admission prevalence screening study." PLoS One **8**(9): e73876.

Hilty, M., et al. (2012). "Transmission dynamics of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in the tertiary care hospital and the household setting." Clin Infect Dis **55**(7): 967-975.

Holzgrabe, U. (2015). "Alte Seuchen und neue Antibiotika." Retrieved 13.08.2015 11:50 Uhr, from <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=58138>

Hoppenheit, C. (2012). "Aufnahmescreening - Rechnet sich das?". Retrieved 26.10.2015 12:22 Uhr, from <http://www.vdgh.de/media/file/1960.10-Hoppenheit.pdf>.

Huskins, W. C., et al. (2011). "Intervention to reduce transmission of resistant bacteria in intensive care." N Engl J Med **364**(15): 1407-1418.

Jain, R., et al. (2011). "Veterans Affairs initiative to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections." N Engl J Med **364**(15): 1419-1430.

Kafil, H. S. und M. Asgharzadeh (2014). "Vancomycin-resistant enterococcus faecium and enterococcus faecalis isolated from education hospital of iran." Maedica (Buchar) **9**(4): 323-327.

Karki, S., et al. (2012). "Prevalence and risk factors for VRE colonisation in a tertiary hospital in Melbourne, Australia: a cross sectional study." Antimicrob Resist Infect Control **1**(1): 31.

Kock, R., et al. (2010). "Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe." Euro Surveill **15**(41): 19688.

Kola, A., et al. (2007). "Surveillance of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria and routine use of contact isolation: experience from a three-year period." J Hosp Infect **66**(1): 46-51.

Kramer, A., et al. (2010). "Epidemiology of MRSA and current strategies in Europe and Japan." GMS Krankenhhyg Interdiszip **5**(1): Doc01.

Laube, H., et al. (2013). "Longitudinal monitoring of extended-spectrum-beta-lactamase/AmpC-producing Escherichia coli at German broiler chicken fattening farms." Appl Environ Microbiol **79**(16): 4815-4820.

Li, B., et al. (2011). "High prevalence of CTX-M beta-lactamases in faecal Escherichia coli strains from healthy humans in Fuzhou, China." Scand J Infect Dis **43**(3): 170-174.

Luvsansharav, U. O., et al. (2012). "Prevalence of and risk factors associated with faecal carriage of CTX-M beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in rural Thai communities." J Antimicrob Chemother **67**(7): 1769-1774.

Marimuthu, K., et al. (2014). "The effect of improved hand hygiene on nosocomial MRSA control." Antimicrob Resist Infect Control **3**: 34.

McKinnell, J. A., et al. (2015). "Cost-benefit analysis from the hospital perspective of universal active screening followed by contact precautions for methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriers." Infect Control Hosp Epidemiol **36**(1): 2-13.

Mendes, R. E., et al. (2013). "Regional resistance surveillance program results for 12 Asia-Pacific nations (2011)." Antimicrob Agents Chemother **57**(11): 5721-5726.

Meyer, E., et al. (2012). "Pet animals and foreign travel are risk factors for colonisation with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*." Infection **40**(6): 685-687.

Meyer, E., et al. (2014). "The reduction of nosocomial MRSA infection in Germany: an analysis of data from the Hospital Infection Surveillance System (KISS) between 2007 and 2012." Dtsch Arztebl Int **111**(19): 331-336.

Miller, L. G., et al. (2012). "Prospective investigation of nasal mupirocin, hexachlorophene body wash, and systemic antibiotics for prevention of recurrent community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections." Antimicrob Agents Chemother **56**(2): 1084-1086.

Mißlbeck, A. (2015). "Zeitbombe Antibiotika-Resistenz." Ärzte Zeitung online
Retrieved 14.07.15 19:08 Uhr, from
<http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/infektionskrankheiten/mre/article/887539/tun-zeitbombe-antibiotika-resistenz.html>

Morgan, D. J., et al. (2009). "Adverse outcomes associated with Contact Precautions: a review of the literature." Am J Infect Control **37**(2): 85-93.

NRZ (2013). "Modul ITS-KISS." Retrieved 29.10.2015 14:51 Uhr, from
http://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/its/mre/200801_201212_MRE ITS _reference__data.pdf.

NRZ (2014). "Modul ITS-KISS." Retrieved 13.08.2015 17:53 Uhr, from
http://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/its/mre/201301_201312 ITS _ALL _MRECDADRef.pdf.

NRZ (2015). "Erreger-Surveillance im Modul ITS-KISS ". Retrieved 26.10.2015 11:57 Uhr, from http://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/its/mre/201301_201412 ITS _ALL _MRECDADRef.pdf.

Nur, E. I., et al. (2014). "Distribution of vancomycin resistant enterococci and their resistance patterns determined by surveillance." African Journal of Microbiology Research **8**(7): 680-684.

Ostholm-Balkhed, A., et al. (2013). "Travel-associated faecal colonization with ESBL-producing Enterobacteriaceae: incidence and risk factors." J Antimicrob Chemother **68**(9): 2144-2153.

Paterson, D. L. und R. A. Bonomo (2005). "Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update." Clin Microbiol Rev **18**(4): 657-686.

Peters, G. und K. Becker (2014). "Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen." Retrieved 07.10.2015 11:26 Uhr, from https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/Downloads/MRSA_Rili.pdf?__blob=publicationFile

Pfeifer, Y., Witte, W., Werner G. (o.J.). "ESBL-bildende Enterobacteriaceae bei Mensch und Tier." Retrieved 28.02.15 23:30 Uhr, from http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/LA_MRSA_und_ESBL.html#doc2774670bodyText1

Pitout, J. D. und K. B. Laupland (2008). "Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern." Lancet Infect Dis **8**(3): 159-166.

Pittet, D., et al. (2000). "Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. Infection Control Programme." Lancet **356**(9238): 1307-1312.

Reyes, J., et al. (2009). "Dissemination of methicillin-resistant Staphylococcus aureus USA300 sequence type 8 lineage in Latin America." Clin Infect Dis **49**(12): 1861-1867.

Rhomberg, A. (o.J.). "Antibiotika - Allgemeines." Retrieved 13.08.2015 10:52 Uhr, from <http://www.pharma-select.net/antibiotika/antibiotika-allgemeines/>.

RKI (2005). "Zum Auftreten und zur Verbreitung glycopeptidresistenter Enterokokken." Epidemiologisches Bulletin **17**: 49-155.

Retrieved 07.10.2015 12:20 Uhr, from

https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Erreger_ausgewaehlt/VRE/Enterokokken_17_05.pdf?__blob=publicationFile.

RKI (2010). "Enterokokken mit Vancomycin-Resistenz in deutschen Krankenhäusern 2008/2009." Epidemiologisches Bulletin **44**: 427-436.

Retrieved 24.02.2015 17:43 Uhr, from

http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2010/Ausgaben/44_10.pdf?__blob=publicationFile.

RKI (2013 (1)). "Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE): Aktuelle Daten und Trends zur Resistenzentwicklung aus dem NRZ für Staphylokokken und Enterokokken, 2011 – 2012." Epidemiologisches Bulletin **33**: 303-309.

Retrieved 24.02.2015 18:20 Uhr, from

https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/33_13.pdf?__blob=publicationFile.

RKI (2013 (2)). "Zum Aufwand von MRSA-Screeninguntersuchungen in deutschen Krankenhäusern." Epidemiologisches Bulletin **5**: 41-44

Retrieved 11.06.2015 11:16 Uhr, from

https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/05_13.pdf?__blob=publicationFile.

RKI (2015). "Antibiotikaresistenz." Retrieved 21.08.2015 14:50 Uhr, from

<http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Antibiotikaresistenz.html>

Robicsek, A., et al. (2008). "Universal surveillance for methicillin-resistant

Staphylococcus aureus in 3 affiliated hospitals." Ann Intern Med **148**(6): 409-418.

Robicsek, A., et al. (2011). "Electronic prediction rules for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization." *Infect Control Hosp Epidemiol* **32**(1): 9-19.

Rossi, F., et al. (2008). "Rates of antimicrobial resistance in Latin America (2004-2007) and in vitro activity of the glycolcycline tigecycline and of other antibiotics." *Braz J Infect Dis* **12**(5): 405-415.

Sanchez, G. V., et al. (2012). "In vitro antimicrobial resistance of urinary *Escherichia coli* isolates among U.S. outpatients from 2000 to 2010." *Antimicrob Agents Chemother* **56**(4): 2181-2183.

Schwaber, M. J. und Y. Carmeli (2007). "Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis." *J Antimicrob Chemother* **60**(5): 913-920.

Siegmund-Schultze, N. (2010). "Rasanter Wandel der Erreger." *Deutsches Ärzteblatt* **107**(33): A1570 - A1573

Siegmund-Schultze, N. (2015). "Nosokomialinfektionen mit multiresistenten Bakterien: Lokale und globale Bedrohung." *Deutsches Ärzteblatt* **112**(7): A 264 - A265.

Sievert, D. M., et al. (2013). "Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010." *Infect Control Hosp Epidemiol* **34**(1): 1-14.

Storberg, V. (2014). "ESBL-producing Enterobacteriaceae in Africa - a non-systematic literature review of research published 2008-2012." *Infect Ecol Epidemiol* **4**.

Tacconelli, E. (2009). "Screening and isolation for infection control." *J Hosp Infect* **73**(4): 371-377.

Tacconelli, E., et al. (2008). "Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis." J Antimicrob Chemother **61**(1): 26-38.

Tansarli, G. S., et al. (2014). "Proportion of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing isolates among Enterobacteriaceae in Africa: evaluation of the evidence--systematic review." J Antimicrob Chemother **69**(5): 1177-1184.

Thouverez, M., et al. (2004). "Control of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamase in intensive care units: rectal screening may not be needed in non-epidemic situations." Infect Control Hosp Epidemiol **25**(10): 838-841.

Valentin, L., et al. (2014). "Subgrouping of ESBL-producing *Escherichia coli* from animal and human sources: an approach to quantify the distribution of ESBL types between different reservoirs." Int J Med Microbiol **304**(7): 805-816.

Valenza, G., et al. (2014). "Extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* as intestinal colonizers in the German community." Antimicrob Agents Chemother **58**(2): 1228-1230.

Valenza, H. (2015). "Surveillance von multiresistenten Enterobakterien in stationären Risikobereichen". Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL). nicht veröffentlicht.

Van der Auwera, P., et al. (1996). "Influence of oral glycopeptides on the fecal flora of human volunteers: selection of highly glycopeptide-resistant enterococci." J Infect Dis **173**(5): 1129-1136.

van Rijen, M. M. und J. A. Kluytmans (2009). "Costs and benefits of the MRSA Search and Destroy policy in a Dutch hospital." Eur J Clin Microbiol Infect Dis **28**(10): 1245-1252.

von Baum, H., et al. (2006). "Konsensusempfehlung Baden-Württemberg: Umgang mit Patienten mit Glykopeptid-resistenten Enterokokken (GRE) / Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE)." Hyg Med **31**(1/2).

von Wintersdorff, C. J., et al. (2014). "High rates of antimicrobial drug resistance gene acquisition after international travel, The Netherlands." Emerg Infect Dis **20**(4): 649-657.

Warren, R. E., et al. (2008). "Control of infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms in hospitals and the community." Clin Microbiol Infect **14 Suppl 1**: 124-133.

Wendt, C., et al. (1998). "Vancomycin-resistente Enterokokken: Epidemiologie, Risikofaktoren und Prävention." Deutsches Ärzteblatt **95**(25): 1604-1611.

WHO (2009). "WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care." Retrieved 11.08.2015 12:33 Uhr, from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44102/1/9789241597906_eng.pdf.

WHO (2014). "Antimicrobial Resistance - Global Report on Surveillance 2014." Retrieved 05.08.2015 12:15 Uhr, from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf.

Wintermans, B. B., et al. (2013). "The cost-effectiveness of ESBL detection: towards molecular detection methods?" Clin Microbiol Infect **19**(7): 662-665.

Zahar, J. R., et al. (2013). "Impact of contact isolation for multidrug-resistant organisms on the occurrence of medical errors and adverse events." Intensive Care Med **39**(12): 2153-2160.

Die Zeit (2015). "Bericht: SPD fordert Screening auf Keime vor Aufnahme in Kliniken." Zeit online. Retrieved 10.06.2015 16:38 Uhr, from <http://www.zeit.de/news/2015-03/04/deutschland-bericht-spd-fordert-screening-auf-keime-vor-aufnahme-in-kliniken-04011010>

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Fragebogen zum Erfassen von Risikofaktoren	Seite 9
Abbildung 2	Anteil von MRSA bei Staph.-aureus-Nachweis	Seite 25
Abbildung 3	Anteil von MRSA in europäischen Ländern 2013	Seite 26
Abbildung 4	Multiresistente Erreger in der Asien-Pazifik-Region	Seite 27
Abbildung 5	Übersicht Einteilung MRGN	Seite 31
Abbildung 6	Anteil 3.-Generations-cephalosporinresistenter E. coli 2003 in Europa	Seite 34
Abbildung 7	Anteil 3.-Generations-cephalosporinresistenter E. coli 2013 in Europa	Seite 34
Abbildung 8	Globale Häufigkeit von ESBL-E. coli und -Kl. pneumoniae	Seite 35
Abbildung 9	Anteil Vancomycin-resistenter E. faecium in Europa	Seite 41
Abbildung 10	Häufigkeit der Vancomycinresistenz bei Enterokokken aus verschiedenen Kontinenten	Seite 42
Abbildung 11	MRSA-Risikofaktoren nach KRINKO	Seite 45
Abbildung 12	Präventionsmaßnahmen bei MRGN	Seite 47

9. Danksagung

An erste Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Helmuth Forst für das Anvertrauen dieses Themas und das Ermöglichen dieser Promotionsarbeit bedanken. Er hat mein Interesse am wissenschaftlichen Arbeiten gefördert und hatte für meine Belange stets ein offenes Ohr.

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Michael Lichtwarck-Aschoff, auf dessen herausragende Expertise ich jederzeit zurückgreifen konnte und der mich beim Erstellen der Arbeit mit seinem großen Engagement jederzeit unterstützt hat. Auch bei der Durchführung der statistischen Berechnungen war er mir eine große Hilfe. Eine bessere Betreuung hätte ich mir nicht wünschen können.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. Christa Glückstein für ihre wertvollen Anregungen, Ratschläge und ihre kompetente Unterstützung.

Darüber hinaus danke ich auch meinen Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin im ärztlichen und pflegerischen Bereich für deren praktische Mithilfe.

Mein Dank gilt auch dem Chefarzt des Instituts für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Umwelthygiene Herrn PD Dr. Reinhard Hoffmann und seinen Mitarbeitern, die einen wertvollen Beitrag bei der Durchführung der Studie und dem Erstellen der Arbeit geleistet haben.

Abschließend danke ich von ganzem Herzen meiner Frau Lisa, die mich zu meinem Medizinstudium ermutigt hat und mich seitdem auf meinem Weg begleitet. Ohne deine Geduld und liebevolle Unterstützung wäre es wohl nicht zum Erstellen dieser Arbeit gekommen.

Vielen Dank!

Eidesstattliche Versicherung

Dobhan, Matthias Bruno

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Multiresistente Keime auf der operativen Intensivstation eines Hauses
der Maximalversorgung –
Erfassung von Prävalenz und Risikofaktoren**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Fürstenfeldbruck, 04.12.2016

Matthias Dobhan