

**Besiedelung
von gesunden Schwangeren und Neugeborenen
mit multiresistenten Erregern (MRE)
und *Staphylococcus aureus* (SA):
Relevanz gesundheitsökonomischer Aspekte
sowie verschiedener Abstrichorte**

Alexandra Claudia Adler, M.A.

Aus der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. Dennis Nowak

und

dem Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit

Sachgebiet Arbeits- und Umweltmedizin/Epidemiologie

Leitung: Prof. Dr. med. Caroline Herr

**Besiedelung von gesunden Schwangeren und Neugeborenen
mit multiresistenten Erregern (MRE) und *Staphylococcus aureus* (SA):
Relevanz gesundheitsökonomischer Aspekte
sowie verschiedener Abstrichorte**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie

an der Medizinischen Fakultät zu München

vorgelegt von

Alexandra Claudia Adler, M.A.

aus

Bad Reichenhall

Jahr

2018

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Caroline Herr

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Bärbel Stecher
Prof. Dr. med. Andreas Flemmer

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Stefanie Heinze, MPH
Dr. med. Uta Ochmann

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

Tag der mündlichen Prüfung: 21.06.2018

Eidesstattliche Versicherung

Adler, Alexandra Claudia

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Besiedelung von gesunden Schwangeren und Neugeborenen mit
multiresistenten Erregern (MRE) und *Staphylococcus aureus* (SA): Relevanz
gesundheitsökonomischer Aspekte sowie verschiedener Abstrichorte**

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.

Traunstein, 27.06.2018

Ort, Datum

Alexandra C. Adler

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	6
2. Publikationsliste	7
3. Einleitung	8
3.1 Hintergrund	8
3.2 Die Studie QARKS	9
3.3 Veröffentlichung I	10
3.4 Veröffentlichung II	11
3.5 Eigenanteil der Autorin	12
4. Zusammenfassung.....	13
5. Summary.....	16
6. Literaturverzeichnis.....	19
7. Veröffentlichung I	22
Titel	
Hospitalization cost at childbirth: health parameters and colonization with antimicrobial resistant bacteria and methicillin susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	
8. Veröffentlichung II	23
Titel	
Evaluation of sampling locations in pregnant women and newborns for the detection of colonization with antibiotic resistant bacteria	

1. Abkürzungsverzeichnis

DART	Deutsche Antibiotika Resistenzstrategie
E. coli	<i>Escherichia coli</i>
ESBL	Extended-Spectrum Beta-Lactamasen produzierende Bakterien
G-DRG	German-Diagnosis Related Groups - diagnosebezogene Fallgruppen
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
LGL	Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit
MRE	Multiresistente Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	Methicillin-sensibler <i>Staphylococcus aureus</i>
PFGE	Pulsfeld-Gelelektrophorese
QARKS	Qualitätssicherung von Antibiotikaresistenzen bei Kindern und Schwangeren
RKI	Robert Koch-Institut
SA	<i>Staphylococcus aureus</i>
SAS	Statistikanalyse und Datenauswertung - SAS Institut
SOP	Standard Operating Procedure
U2	Kindervorsorgeuntersuchung (3. bis 10. Lebenstag). In der Studie für 3. Lebenstag definiert

2. Publikationsliste

Veröffentlichung I

1. **Adler AC**, Zamfir M, Hendrowarsito L, Dammeyer A, Schomacher L, Karlin B, Franitza M, Nasri L, Hörmansdorfer S, Tuschak C, Valenza G, Ewert T, Hierl W, Ochmann U, Herr C, Heinze S. Hospitalization cost at childbirth: health parameters and colonization with antimicrobial resistant bacteria and methicillin susceptible *Staphylococcus aureus*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;215:20-27.

<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.05.022>.

Veröffentlichung II

2. Zamfir M, **Adler AC**, Kolb S, Dammeyer D, Nasri L, Schomacher L, Karlin B, Franitza M, Hörmansdorfer H, Tuschak C, Valenza G, Ochmann U, Herr C.: Evaluation of sampling locations in pregnant women and newborns for the detection of colonization with antibiotic resistant bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(10):1819-1826.

<https://doi.org/10.1007/s10096-017-2997-5>.

3. Einleitung

3.1 Hintergrund

Die Resistenzentwicklung von Bakterien gegenüber Antibiotika und deren Ausbreitung stellt weltweit die Gesundheitssysteme vor große Herausforderungen. Neben der Weltgesundheitsorganisation und der Europäischen Union hat das Bundesministerium für Gesundheit eine Gemeinschaftsstrategie zur Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen, die Deutsche Antibiotika Resistenzstrategie (DART), etabliert. Ziele von DART sind u.a. die Entwicklung von Maßnahmen zur Erkennung, Verhütung und Bekämpfung von Multiresistenten Erregern (MRE). Als wichtigste Erreger mit Antibiotikaresistenzen können Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) und Enterobacteriaceae, besonders *E. coli* und *Klebsiella* sp., mit der Fähigkeit zur Bildung von beta-Lactamasen mit breitem Wirkungsspektrum (ESBL) genannt werden (1).

Methicillin-sensibler *Staphylococcus aureus* (MSSA) kann des Weiteren als Surrogatparameter im Hinblick auf Übertragungswege und Infektionsgeschehen analog zu MRSA betrachtet werden. MSSA besiedelt dabei ubiquitär menschliche Haut und Schleimhäute, ist fakultativ pathogen und kann zu Haut- und postoperativen Wundinfektionen führen. Bei der Normalbevölkerung wird die Rate von dauerhaften Staphylokokken-Trägern auf 10-35% geschätzt (2). Nasal kolonisierte Personen mit MSSA sind einem drei Mal höheren Risiko ausgesetzt, eine hierdurch verursachte Infektion zu erwerben, als nicht kolonisierte Personen (3). Nochmals erhöht ist das Infektionsrisiko bei einer Besiedelung mit MRSA (4). Wie der Literatur in diesem Zusammenhang zu MRE zu entnehmen ist, wird die Prävalenz von MRSA aus Krankenhäusern der Maximalversorgung in Deutschland mit bis zu 20% angegeben (5). Arbeiten aus den USA zeigen eine nasale und/oder vaginale Besiedelung mit *Staphylococcus aureus* (SA) bei gesunden Schwangeren zwischen 1% und 24% (6-15) und zwischen 2% und 50% mit MRSA. MSSA ist auch ein wichtiger Erreger von Bakterämien bei Kindern. Ca. 80% werden dabei im Krankenhaus erworben und die Inzidenz der Staphylokokkenbakterämie liegt mit 55,6 pro 100 000 bei Säuglingen am höchsten (16). Im Vergleich haben Kinder mit einem MSSA-Nachweis ein niedrigeres Mortalitätsrisiko als Kinder mit Infektionen mit MRSA (17). Außerdem wurde MSSA bei Frauen mit einer postpartalen Mastitis (18, 19) und in 30-60% der Fälle hier als ur-

sächliches Pathogen nachgewiesen (20-22). Die Prävalenz von MRSA lag hier, je nach untersuchten Studienpopulation und Staat zwischen 20 und 70% (18, 21, 22).

In Deutschland sind seit den 80er Jahren Infektionen durch Extended-Spectrum Beta-Lactamasen produzierende Bakterien (ESBL) auf Intensivstationen bekannt. Wie eine Multicenter-Studie (2007 - 2009) zeigt, lag die Prävalenz von ESBL-Bildner bei Hochrisikopatienten bei Krankenhausaufnahme in Deutschland bei 0,4% (23). Der Anteil an ESBL-Bildnern unter den Bakterienisolaten liegt mittlerweile bei 10% (24). Zudem steigen die Zahlen der Harnwegsinfektionen mit ESBL-bildenden *E. coli* auch im ambulanten Bereich an (25-27). In einer 2014 veröffentlichten deutschen Studie wurde eine Prävalenz von 6,3% mit ESBL *E. coli* in der Normalbevölkerung ermittelt (28).

Daten zur Besiedelung von gesunden Schwangeren und Neugeborenen mit MRE und MSSA liegen bisher kaum vor.

3.2 Die Studie QARKS

Ziel der Studie QARKS „Qualitätssicherung von Antibiotikaresistenzen bei Kindern und Schwangeren“ war es, eine Risikoabschätzung zum Vorkommen antibiotikaresistenter Erreger bei Schwangeren und Neugeborenen vorzunehmen und den Bedarf an Präventionskonzepten zu ermitteln.

Die Studie wurde im Zeitraum von Oktober 2013 bis Dezember 2015 mit folgenden Kooperationspartnern in zwei großen bayerischen Kliniken durchgeführt:

- Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit
- Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Klinikum der Universität München
- Rotkreuzklinikum München, Frauenklinik, Taxisstraße 3, 80637 München
- Frauenklinik, Klinikum Augsburg, Stenglinstraße 2, 86156 Augsburg.

Ein positives Ethikvotum lag für die Studie vor.

Die Schwangeren oben genannter Kliniken wurden hierfür zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme vor der Geburt rekrutiert, aufgeklärt, interviewt, gescreent und nach dem Klinikaufenthalt nachbefragt. Daneben erfolgte bei den Neugeborenen ein Screening durch Abstriche auf MRE und MSSA. Die notwendige Datenextraktion dazu gelang aus dem Mutterpass und der Krankenakte. Neben der Definition der Einschluss-, Ausschluss- und Abbruchkriterien wurden die Aufklärung und Einwilligung,

die Fragebogenerhebung, das Screening, der Zeitpunkt der Probenahmen, der Probentransport, die Laboranalytik, die Dokumentation, die Befundmitteilung und Auswertekonzept sowie die Modelle zur Statistik festgelegt. Das Forschungsvorhaben war primär eigenfinanziert. Lediglich die Laboruntersuchungen wurden vom Bayerischen Staatsministerium für Gesundheit und Pflege (ehemals bei Studienbeginn Bayerisches Staatsministerium für Umwelt und Gesundheit) gefördert.

Das vermehrte Auftreten von MRE ist aber nicht nur wegen der infektionshygienischen Konsequenzen, sondern auch aufgrund der damit verbundenen erhöhten Krankheitskosten bei gleichzeitiger Ressourcenknappheit von Bedeutung (29). Des Weiteren steht in der fachlichen Diskussion besonders die Auswahl von adäquaten Abstrichorten im Fokus (26). Der Schwerpunkt der vorliegenden Promotion liegt daher auf der Relevanz gesundheitsökonomischer Aspekte (Veröffentlichung I) sowie der verschiedenen Abstrichorte (Veröffentlichung II) bei der Besiedelung von gesunden Schwangeren und Neugeborenen mit MRE und MSSA.

Die Studie QARKS beschäftigt sich neben den hier behandelten Fragen der ökonomischen Aspekte und der Bedeutung der Abstrichorte zur Besiedelung mit MRE zu dem mit den Themenfeldern Übertragungen von Mutter auf Kind (identischer Klon), klinische Relevanz der Kolonisierung und Screening sowie prophylaktischen Sanierungen bei gesunden Schwangeren in Krankenhäusern. Diese Themen sind jedoch nicht Teil dieser Promotion.

3.3 Veröffentlichung I

Die DRG-basierten Fallpauschalen (Diagnosis Related Groups – diagnosebezogene Fallgruppen) bestimmen maßgeblich die Erlöse in deutschen Krankenhäusern. Ziel dieser ist es, den Ressourcenverbrauch präzise abzubilden und unbeabsichtigte Anreize zu vermeiden. Bisher gibt es unzureichend Daten darüber, ob deutsche DRGs in der Lage sind, die Kosten einer Behandlung adäquat widerzuspiegeln (30). Allerdings zeigen einige Arbeiten (31-33), dass das DRG-System für eine entsprechende Kostenerstattung nicht optimal ist.

Da es in der Literatur nur wenig bzw. unterschiedlich valide Daten zur ökonomischen Evaluation der Krankheitskosten bei Schwangeren und Neugeborenen zur Geburt im Zusammenhang mit dem Auftreten von MRE und der damit verbundenen Krankheitskosten gibt, thematisiert die erste Veröffentlichung diese Erlöse- und Realkostener-

fassung. Von besonderem Interesse ist hier die Kolonisation mit MRE und der Gesundheitsstatus von Schwangeren und Neugeborenen zur Geburt stratifiziert in zwei DRG-Gruppen (Gruppe 1: Geburt ohne komplizierende Diagnosen, Gruppe 2: Entbindung zuzüglich komplexer und komplizierender Diagnosen) sowie nach Kostenerlösen bzw. Kosten des Klinikaufenthaltes. Die ökonomische Evaluation erfolgt dabei für die beiden teilnehmenden Kliniken bzgl. der Kostenerlöse des Klinikaufenthaltes der Mutter sowie der Neugeborenen zur Geburt getrennt für die Jahre 2013, 2014 und 2015 entsprechend dem DRG-System-Fallpauschalen-Katalog der InEK (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus). Darauf aufbauend können in einer Klinik mittels Daten aus der Controllingabteilung zur Diagnose- und Procedurencodierung und zum Ressourcenverbrauch pro Fall sowie der Patientenakten Aussagen über die reellen Behandlungskosten getroffen werden. Die vorliegende Arbeit beantwortet die Fragen, welche Prävalenzen von Besiedelungen mit MRSA/MSSA und ESBL sich bei Schwangeren und Neugeborenen finden und welche Relevanz die Besiedelung mit MRE in Hinblick auf die Krankheitskosten hat.

3.4 Veröffentlichung II

Die zweite Veröffentlichung befasst sich mit der Evaluation verschiedener Abstrichorte (Mamille, nasal, perianal, vaginal und umbilical) bzgl. des Auftretens von MRSA/MSSA oder ESBL bei Schwangeren und Neugeborenen. Es gibt Hinweise in der Literatur, dass für das Screening auf MRSA/MSSA oder ESBL jeweils bestimmte Abstrichorte bevorzugt bzw. spezielle Wachstumsmedien verwendet werden, so dass nicht bei allen Abstrichorten auf MRSA/MSSA und ESBL gescreent werden müsste (3, 4, 16, 34). Ferner soll das Screeningverfahren für vulnerable Bevölkerungsgruppen optimiert werden.

Dazu werden in der vorliegenden Arbeit vier Abstrichorte bei der Schwangeren (Mamille, nasal, perianal, vaginal), zwei des Neugeborenen bei der Geburt (nasal, umbilical) und zudem drei Weitere beim Neugeborenen nach drei Tagen zur U2 (nasal, perianal, umbilical) auf die Besiedelung mit MRSA/MSSA oder ESBL untersucht. Mittels Methoden der Labordiagnostik zur Differenzierung, Identifizierung und Resistenztestung von Staphylokokken und Enterokokken sowie der Spa-Typisierung (MRSA und MSSA) und Gentypisierung (ESBL) können Aussagen über die Sensitivität der Untersuchungsmedien bzw. der Labormethode gemacht werden. Letztlich zeigt die

Arbeit auf, welche Abstrichorte für die Bestimmung einer Kolonisation mit MRSA/MSSA und/oder ESBL aussagekräftig und empfehlenswert sind.

Die vorliegende Arbeit „*Besiedelung von gesunden Schwangeren und Neugeborenen mit multiresistenten Erregern (MRE) und Staphylococcus aureus (SA): Relevanz gesundheitsökonomischer Aspekte sowie verschiedener Abstrichorte*“ ergänzt deutlich den bisherigen nationalen und internationalen Wissensstand.

3.5 Eigenanteil der Autorin

Die Autorin war mit der Planung, Durchführung und Auswertung der Studie, insbesondere mit der Erstellung der Fragebögen (Checkliste/Interviewleitfaden für die Datenerhebung während des stationären Aufenthalts und Follow up – Nachbefragung) betraut. Ferner wurden der Flyer (Einverständniserklärung), das Poster für die Patientenrekrutierung, die Standard Operating Procedure (SOP) für die Studiendurchführung, der Standard für den Probentransport, die Codierungsliste, die Referenzliste, die Laborbefundungs- und Ablaufplanung sowie Arbeitsanweisungen und DRG-Variablenliste von der Verfasserin erstellt.

Des Weiteren war die Autorin für die Einarbeitung und Betreuung des Personals, Organisation des Pretests, Tracking-Systems und Qualitätsmanagement zuständig. Zudem war sie verantwortlich für das Studien-, Projekt- und Probenmanagement, Laboranalysen und -auswertungen sowie Dokumentation, Controlling, Beschaffung sowie Anleitung von Doktoranden.

Bei der ersten Veröffentlichung war die Verfasserin Erstautorin und der Eigenanteil der zweiten Veröffentlichung stellt sich, neben der Konzeption, insbesondere wie folgt dar:

Neben der oben aufgeführten Eigenleistung bei der Durchführung der Studie wurden von der Autorin bei der zweiten Veröffentlichung insbesondere die Forschungsfragen mitformuliert, die Methoden spezifiziert sowie die Literaturrecherche im Hinblick auf die Forschungsfragen durchgeführt. Darüber hinaus wurde der Aufbau des wissenschaftlichen Artikels diskutiert und die Veröffentlichung der Arbeit unterstützt.

4. Zusammenfassung

Hintergrund

Die Prävalenz der Besiedelung mit MRSA und ESBL-E im Krankenhausbereich nimmt zu. Bisher gibt es nur wenige Daten über die Prävalenz und Bedeutung einer solchen Kolonisation bei Schwangeren und ihren Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt. Im Rahmen der QARKS Studie soll daher eine Risikoabschätzung zum Vorkommen antibiotikaresistenter Erreger bei Schwangeren und Neugeborenen vorgenommen und der Bedarf an Präventionskonzepten ermittelt werden.

Aufgrund der besonderen Bedeutung im Zuge zunehmender Ressourcenknappheit werden in der vorliegenden Promotionsarbeit die Krankheitskosten sowie die Bedeutung der Abstrichorte in Bezug auf eine Besiedelung mit MRE näher betrachtet.

Methodik

Die Studie QARKS wurde im Zeitraum von Oktober 2013 bis Dezember 2015 in zwei großen bayerischen Kliniken (Frauenkliniken Rotkreuzklinikum München und Klinikum Augsburg) durchgeführt. Schwangere wurden zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme vor der Geburt rekrutiert. Nach entsprechender Aufklärung und Einwilligung erfolgte die Datenerhebung über den Zeitraum der Schwangerschaft durch ein fragebogengestütztes Interview der Mutter sowie durch Datenextraktion aus dem Mutterpass und der Krankenakte. Ferner wurden im Kreißsaal von Mutter und Kind (zudem bei den Neugeborenen drei Tage nach der Geburt zur U2) Abstriche genommen. Die Prävalenzen von MRSA, MSSA und ESBL sowie die Kostenerlöse des Klinikaufenthaltes der Mutter sowie des Kindes wurden mit G-DRG (German-Diagnosis Related Groups) ermittelt und stratifiziert in zwei Gruppen (Gruppe 1: Geburt ohne komplizierende Diagnosen, Gruppe 2: Entbindung zuzüglich komplexer und komplizierender Diagnosen) ausgewertet. Ferner konnten in einer Klinik die tatsächlichen Kosten des Klinikaufenthaltes mittels Ressourcenverbrauch je Fall erhoben und den Erlösen gegenübergestellt werden.

Als Abstrichorte des Screenings wurden bei der Schwangeren bei der Geburt die Nase, Mamilla, Perianalregion und Vagina und beim Neugeborenen bei der Geburt Nase und Nabel sowie bei der U2 Nase, Nabel und Perianalregion definiert. Zur Differenzierung fanden kulturelle (Blutagar, ChromID, CHROMAgar-Platten und MRSA Bouillon) und molekularbiologische Methoden (PFGE Pulsfeld-Gelelektrophorese, Spa-Typisierung) sowie eine phänotypische Antibiotikaresistenzanalyse (BD Phoenix

TM-Systems) Anwendung. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit SAS 9.4.

Ergebnisse

Die Abstrichergebnisse von 763 Frauen zeigen, dass das Vorkommen von MRSA/MSSA (0,4%/14,5%) sowie ESBL (2,6%) bei Schwangeren kurz vor der Entbindung dem Vorkommen in der allgemeinen Population entspricht bzw. geringer ausfällt. Von den 658 Neugeborenen waren 0,9% mit MSSA bei der Geburt und 13,1% bei der U2 kolonisiert. Bei 0,5% der Neugeborenen zeigte sich ein MRSA- und bei 2,6% ein ESBL-Nachweis. Zur ökonomischen Evaluation konnten in die Auswertung 635 Mütter und 566 Neugeborene miteinbezogen werden. Der Durchschnittserlös für das Krankenhaus für den Klinikaufenthalt der Mutter lag bei 2.124,38€ (Gruppe 1 bei 1.742,63€ und Gruppe 2 bei 2.493,61€; $p < 0,0001$). Die Erlöse des Krankenhauses lagen bei den Neugeborenen für die Geburt durchschnittlich bei 1.295,01€, bei Gruppe 1 bei 782,05€ und bei der Gruppe 2 bei 3.713,29€ ($p < 0,0001$). Die Unterschiede bezüglich einer MRSA/ESBL sowie MSSA Kolonisierung waren in beiden DRG-Gruppen statistisch nicht signifikant. Ferner hatte eine Besiedelung mit MRE/MSSA keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Kosten-erlöse und den Gesundheitsstatus der Mütter bzw. der Neugeborenen. Bei den Müttern waren Alter > 35 Jahren, Erstgebärende, Vorerkrankungen bzw. Erkrankungen während der Schwangerschaft signifikant häufiger in der Gruppe 2 mit den komplexen und komplizierenden Diagnosen. Hier kam es zu signifikant höheren Erstattungen als bei Müttern mit unkomplizierter Geburt. Bei Erstgebärenden und Müttern mit Erkrankungen in der Schwangerschaft waren die Durchschnittserlöse höher als die Realkosten. Dies war statistisch jedoch nicht signifikant.

Alle ESBL-produzierenden gram-negativen Bakterien, die in dieser Studie identifiziert wurden, waren *Escherichia coli*. Mit der nasalen Probennahme konnten 91,0% der mit MRSA/MSSA kolonisierten schwangeren Frauen und 60,0% der Neugeborenen identifiziert werden. Bei Neugeborenen konnten durch die Kombination von nasaler und umbilicaler Probennahme drei Tage nach der Geburt 84,0% der kolonisierten Fälle entdeckt werden. Für ESBL-*E. coli* war die Probennahme in der Perianalregion bei allen kolonisierten Schwangeren und bei 88,2% der kolonisierten Neugeborenen positiv. Die Besiedelung von Neugeborenen mit MSSA, MRSA und ESBL-produzierenden *E. coli* war drei Tage nach der Geburt zur U2 signifikant höher als unmittelbar nach der Geburt.

Schlussfolgerung

In der Arbeit konnte gezeigt werden, dass das Vorkommen von MRSA/MSSA und ESBL bei Schwangeren kurz vor der Entbindung dem Vorkommen in der allgemeinen Population entsprach oder geringer ausfiel und ähnliche Prävalenzen von MRE und MSSA bei den Schwangeren und Neugeborenen in den beiden DRG-Gruppen (Geburt ohne komplizierende Diagnosen und Entbindung zuzüglich komplexer und komplizierender Diagnosen) vorlagen. Eine Besiedelung mit MRE/MSSA hatte dabei keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Kostenerlöse sowie auf die reellen Behandlungskosten. Darauf aufbauend sind weitere Studien zur gesundheitsökonomischen Kostenevaluation nötig, um die Effizienz der Ressourcenallokation im Rahmen des DRG-Systems zu verbessern. Damit der Ressourcenverbrauch präzise abgebildet und die Datengrundlage künftiger Studien dadurch zu optimieren, wäre zudem eine Kostenstellenrechnung als Abrechnungsmethode sowie eine verbesserte Möglichkeit der MRE-Codierung im Fallpauschalen-Katalog wünschenswert.

Für das Abstrichmanagement zu MRE ist für das Screening von Schwangeren die nasale für MRSA und die perianale Probennahme für ESBL gut geeignet. Bei den Neugeborenen wurden Unterschiede bei den Abstrichergebnissen bei der Geburt zur U2 nachgewiesen. Demnach sollte bei Neugeborenen die Probennahme nasal, perianal und umbilical (MRSA und ESBL) am dritten Tag nach Geburt erfolgen, um die Sensitivität und damit die Aussagekraft weiter zu erhöhen. Darüber hinaus wird eine Kombination von Schafblutagar und Kontrast MRSA Bouillon für MRSA Screening sowie CHROMagar für ESBL *E. coli* empfohlen.

Es kann letztlich festgehalten werden, dass es mit der vorliegenden Studie (QARKS) gelungen ist zu zeigen, dass eine MRE/MSSA Besiedelung der Mutter bzw. des Kindes zum Zeitpunkt der Geburt nicht zu erhöhten Kosten während des Krankenhausaufenthaltes führte. Die Kombination von nasalen und perianalen Abstrichen ist für ein Screening auf potenzielle Antibiotika-resistente Bakterien optimal.

5. Summary

Background

The prevalence of colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* (ESBL-E) in the hospital environment is increasing. So far, there is little data on the prevalence and importance of such colonization in pregnant women and their newborns at the moment of birth. In the context of the QARKS study (quality assurance of antibiotic resistant colonization in children and pregnant women), a risk assessment of the presence of antibiotic-resistant bacteria in pregnant women and newborns was done and the need for prevention concepts was evaluated.

Due to the special importance in the context of limited supplies, this thesis deals with the costs of hospitalization as well as the significance of sampling locations with regard to MRE colonization.

Methods

The QARKS study was conducted between October 2013 and December 2015 in two large Bavarian clinics (gynaecological hospital Rotkreuzklinikum Munich and gynaecological hospital Klinikum Augsburg). Pregnant women were recruited before birth, at the time of inpatient admission. After the study was described and a written consent form was signed, data collection was carried out through a questionnaire-based interview of the mother as well as by data extraction from the expectant mother's record of prenatal care and the patient's file.

In addition, skin swabs were collected in the delivery room from the mother and the child (also from the newborn three days after the birth in the U2). The prevalence of MRSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) and ESBL as well as the costs of the hospital stay of the mother and the child were determined with G-DRG (German-Diagnosis Related Groups) and stratified into two groups (group 1: birth without complicating diagnoses, group 2: birth with complicating diagnoses). For one clinic, the actual costs of the hospital stay could be determined by means of resource consumption and compared with the revenues on a case-by-case basis.

The nose, mamilla, perianal region and vagina of the pregnant mother were screened. Samples from the newborn were collected from the nose and navel, as well as at U2 from the nose, navel and perianal region. Screening of the samples was done using culture based (blood agar, ChromID, CHROMAgar plates and MRSA

Broth) and molecular methods (pulse field gel electrophoresis (PFGE), spa typing) as well as phenotypic antibiotic resistance analysis (BD Phoenix TM system). The results were analyzed using SAS 9.4.

Results

The data from 763 women had shown that the prevalence of MRSA/MSSA (0.4%/14.5%) as well as ESBL (2.6%) in pregnant women just before giving birth corresponded to the prevalence found in the general population, or was slightly lower. Of the 658 newborns, 0.9% were colonized with MSSA at birth and 13.1% at U2. Similarly, 0.5% of the newborns were colonized with MRSA and 2.6% with ESBL. For the economic evaluation, 635 mothers and 566 newborns were included in the evaluation. The average hospital income for the pregnant women was €2,174.38 (group 1 at €1,742.63 and group 2 at €2,493.61; $p < 0.0001$). For the newborns, the hospital's income had an average of €1,295.01 (€782.05 for group 1 and €3,713.29 for group 2) ($p < 0.0001$). The difference in average hospital income between MRSA/ESBL and MSSA colonization was not statistically significant in both DRG groups. Furthermore, colonization with MRE/MSSA did not have a statistically significant influence on the costs and health status of the mother or neonate. Mothers with an age over 35 years, with first-term infants, with pre-existing diseases or diseases during pregnancy were significantly more frequent in group 2 with complicating diagnoses. This resulted in significantly higher reimbursements than for mothers without complicated births. In the case of first-term infants and mothers with diseases during pregnancy, the average hospital income was higher than the relative cost. However, this was not statistically significant.

All ESBL-producing gram-negative bacteria identified in this study were *E. coli*. With nasal sampling, 91.0% of pregnant women colonized with MRSA/MSSA and 60.0% of newborns were identified. In newborns, 84.0% of the colonized cases were detected by a combination of nasal and navel sampling three days after birth. ESBL-*E. coli* sampling in the perianal region was positive in all colonized pregnant women and in 88.2% of colonized newborns. The colonization of newborns with MRSA, MSSA and ESBL-producing *E. coli* was significantly higher three days after birth at U2 than immediately after.

Conclusion

In this study it could be shown that the prevalences of MRSA/MSSA and ESBL in

pregnant women shortly before delivery were equal to or less than in the general population. Furthermore, similar prevalence of MRE and MSSA among pregnant women and neonates in the two DRG groups (birth without complicating diagnoses and birth with complicating diagnoses) were found. A colonization with MRE/MSSA did not have a statistically significant effect on the revenues and on the real hospitalization costs. Therefore, further health-economics studies on cost evaluation are necessary in order to improve the efficiency of resource allocation within the DRG system. In order to optimize resource consumption and to further improve data-based studies, a central cost calculation using an invoice method and the possibility to code the colonization of MRE separately would be desirable.

For the screening of MRE, nasal sampling for MRSA and perianal sampling for ESBL were suitable for the screening of pregnant women. In newborns, most cases were detected by birth at U2 (third day after birth). Therefore, in the case of the newborns, the nasal, perianal and umbilical samples (MRSA and ESBL) should be taken on the third day after birth in order to further increase the sensitivity. In addition, a combination of sheep blood agar and contrast MRSA broth for MRSA screening, as well as CHROMagar for ESBL *E. coli* is recommended.

Lastly, the study "Risk assessment of the occurrence of antibiotic-resistant pathogens in pregnant women and newborns for the determination of the need for prevention concepts: quality assurance of antibiotic resistance in children and pregnant women" (QARKS) has shown that a MRE/MSSA colonization of the mother or child at the time of birth did not lead to increased costs during the hospital stay. The combination of nasal and perianal sampling is optimal for screening for potential antibiotic-resistant bacteria.

6. Literaturverzeichnis

1. Bayerisches Aktionsbündnis Antibiotikaresistenz (BAKT) 2016. Available from https://www.lgl.bayern.de/rubrikenuebergreifende_themen/bakt/index.htm.
2. Kluytmans JA, Wertheim HF. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and prevention of nosocomial infections. *Infection*. 2005;33(1):3-8.
3. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(12):751-62.
4. Safdar N, Bradley EA. The risk of infection after nasal colonization with *Staphylococcus aureus*. *Am J Med*. 2008;121(4):310-5.
5. Köck R, Mellmann A, Schaumburg F, Friedrich AW, Kipp F, Becker K. The epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Germany. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(45):761-7.
6. Andrews WW, Schelonka R, Waites K, Stamm A, Cliver SP, Moser S. Genital tract methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: risk of vertical transmission in pregnant women. *Obstet Gynecol*. 2008;111(1):113-8.
7. Beigi R, Hanrahan J. *Staphylococcus aureus* and MRSA colonization rates among gravidas admitted to labor and delivery: a pilot study. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2007;2007:70876.
8. Chen KT, Huard RC, Della-Latta P, Saiman L. Prevalence of methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pregnant women. *Obstet Gynecol*. 2006;108(3 Pt 1):482-7.
9. Ghanim N, Alchyib O, Morrish D, Tompkins D, Julliard K, Visconti E, et al. Maternal-neonatal outcome with *Staphylococcus aureus* rectovaginal colonization. *J Reprod Med*. 2011;56(9-10):421-4.
10. Patel RI, Kaufman HK. Nasopharyngeal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: incidence and outcomes in pregnant women. *J Am Osteopath Assoc*. 2011;111(6):389-95.
11. Pinter DM, Mandel J, Hulten KG, Minkoff H, Tosi MF. Maternal-infant perinatal transmission of methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. *Am J Perinatol*. 2009;26(2):145-51.
12. Creech CB, Litzner B, Talbot TR, Schaffner W. Frequency of detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from rectovaginal swabs in pregnant women. *Am J Infec Control*. 2010;38(1):72-4.
13. Reusch M, Ghosh P, Ham C, Klotchko A, Singapuri S, Everett G. Prevalence of MRSA colonization in peripartum mothers and their newborn infants. *Scand J Infect Dis*. 2008;40(8):667-71.
14. Tomlinson MW, Schmidt NM, Rourke JW, Jr., McDonald J. Rectovaginal *Staphylococcus aureus* colonization: is it a neonatal threat? *Am J Perinatol* 2011;28(9):673-6.
15. Top KA, Huard RC, Fox Z, Wu F, Whittier S, Della-Latta P, et al. Trends in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* anovaginal colonization in pregnant women in 2005 versus 2009. *J Clin Microbiol*. 2010;48(10):3675-80.
16. Hufnagel M, Burger A, Bartelt S, Henneke P, Berner R. Secular trends in pediatric bloodstream infections over a 20-year period at a tertiary care hospital in Germany. *Eur J Pediatr*. 2008;167(10):1149-59.

17. Burke RE, Halpern MS, Baron EJ, Gutierrez K. Pediatric and neonatal *Staphylococcus aureus* bacteremia: epidemiology, risk factors, and outcome. *Infec Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(7):636-44.
18. Chen CY, Anderson BO, Lo SS, Lin CH, Chen HM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections may not impede the success of ultrasound-guided drainage of puerperal breast abscesses. *J Am Surg*. 2010;210(2):148-54.
19. Moazzez A, Kelso RL, Towfigh S, Sohn H, Berne TV, Mason RJ. Breast abscess bacteriologic features in the era of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* epidemics. *Arch Surg*. 2007;142(9):881-4.
20. Dener C, Inan A. Breast abscesses in lactating women. *World J Surg*. 2003;27(2):130-3.
21. Lee IW, Kang L, Hsu HP, Kuo PL, Chang CM. Puerperal mastitis requiring hospitalization during a nine-year period. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(4):332 e1-6.
22. Stafford I, Hernandez J, Laibl V, Sheffield J, Roberts S, Wendel G, Jr. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients with puerperal mastitis requiring hospitalization. *Obstet Gynecol*. 2008;112(3):533-7.
23. Kramer A, Ryll S, Wegner C, Jatzwauk L, Popp W, Hubner NO. One-day point prevalence of emerging bacterial pathogens in four secondary and five tertiary care German hospitals - results from a pilot study of the German Society for Hospital Hygiene (Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene, DGKH). *GMS Krankenhhyg Interdiszip*. 2011;6(1):1-10.
24. Bundesamt-für-Verbraucherschutz-und-Lebensmittelsicherheit. GERMAP 2010. In: Ehrlich P, Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie, Editors. *Zweiter Bericht über die Entwicklung des Antibiotikaverbrauches und der Verbreitung von Antibiotikaresistenzen* Freiburg 2011.
25. Canton R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F, et al. Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(1):144-53.
26. Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Eurosurveillance: bulletin europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2008;13(47).
27. Dhillon RH, Clark J. ESBLs: A clear and present danger? *Crit Care Res Pract*. 2012;2012:625170.
28. Valenza G, Nickel S, Pfeifer Y, Eller C, Krupa E, Lehner-Reindl V, et al. Extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* as intestinal colonizers in the German community. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(2):1228-30.
29. Geffers C, Gastmeier P. Nosocomial infections and multidrug-resistant organisms in Germany: epidemiological data from KISS (the Hospital Infection Surveillance System). *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(6):87-93.
30. Geissler A, Quentin W, Busse R. [Do German DRGs appropriately explain the resource consumption of hospitals? An empirical patient-level cost-data analysis across ten episodes of care]. *Gesundheitswesen*. 2014;76(5):284-96.

31. Grube RF, Heinlein W, Scheffer H, Rathmayer M, Schepp W, Lohse AW, et al. [Economic burden of Clostridium difficile enterocolitis in German hospitals based on routine DRG data]. *Z Gastroenterol.* 2015;53(5):391-7.
32. Simon M. Das deutsche DRG-System: Grundsätzliche Konstruktionsfehler. *Dtsch Arztebl.* 2013;110(39):1786-6.
33. Laufer R. Systematische Unterfinanzierung des Landesfallwerts aufgrund technischer Umsetzungseffekte des KHEntgG. *Krankenhaus.* 2015;920-2.
34. Mollema FPN, Severin JA, Nouwen JL, Ott A, Verbrugh HA, Vos MC. Successful Treatment for Carriage of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Importance of Follow-Up. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(9):4020-5.

7. Veröffentlichung I

Titel

Hospitalization cost at childbirth:
health parameters and colonization with antimicrobial resistant bacteria
and methicillin susceptible *Staphylococcus aureus*

Link: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.05.022>.

8. Veröffentlichung II

Titel

Evaluation of sampling locations in pregnant women and newborns for
the detection of colonization with antibiotic resistant bacteria

Link: <https://doi.org/10.1007/s10096-017-2997-5>.