

**Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Fakultät Life Sciences**

Transmission multiresistenter Erreger: Welche Risikofaktoren beeinflussen die Übertragung von multiresistenten Erregern zwischen Kontaktpatienten?

Bachelorarbeit

im Studiengang Gesundheitswissenschaften

vorgelegt von

Karras, Juliane



Hamburg
am 30. August 2018

Gutachter: Prof. Dr. med., MSc Publ. Health, MSc Epi. Ralf Reintjes (HAW Hamburg)
Gutachterin: Dr. Friederike Maechler (Charité Berlin)

Die Abschlussarbeit wurde betreut und erstellt im Labor des Nationalen Referenzzentrum für
Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ)

in Zusammenarbeit mit der Charité Universitätsmedizin Berlin

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Problematik der Verbreitung und Übertragung antibiotikaresistenter Infektionserreger nimmt weltweit zu und stellt eine große Herausforderung für die Medizin, das Gesundheitswesen und die Gesellschaft allgemein dar. Aufgrund fehlender Alternativen auf der Seite der Pharmaindustrie, stehen Maßnahmen wie das Screening und die Kontaktisolierungen im Mittelpunkt der Transmissionsprävention. Da diese Maßnahmen jedoch unter anderem enorme monetäre und personelle Kosten mit sich bringen und die Evidenz dieser Maßnahmen bisher nur selten untersucht wurde, stellt sich die Frage nach dem tatsächlichen Transmissionsgeschehen und den individuellen Einflussfaktoren, die eine Übertragung der Erreger begünstigen.

Methode: Um die Fragestellung zu untersuchen, wurde an der Charité Universitätsmedizin Berlin eine retrospektive Fall-Kontroll Studie mit gematchten Patienten-Pärchen durchgeführt. Die erhobenen Daten stammen aus der Zeit von Januar 2013 bis Dezember 2016. Die zugehörigen Patientenisolate wurden mittels des cgMLST Verfahrens analysiert und die DNA der Erreger miteinander verglichen. Die Zuordnung der Sequenz-Typen ermöglichte eine Identifikation oder den Ausschluss einer Transmission zwischen zwei Kontaktpatienten. Es wurden 20 Fälle und 20 Kontrollen, jeweils bestehend aus einem Index- und einem Kontaktpatienten, untersucht. Die anschließende Erfassung und statistische Analyse der Risikofaktoren sollte einen ersten Aufschluss über den Einfluss spezifischer Faktoren und die Übertragung liefern.

Ergebnisse: Die Stichprobe ergab insgesamt 23 männliche Patienten und 17 weibliche Patientinnen. Das Durchschnittsalter der Indexpatienten liegt bei 66,1 Jahren und 62 Jahren bei den Kontaktpatienten. Der Mittelwert des Komorbiditätsindex liegt bei den Indexpatienten bei 5,9 und bei den Kontaktpatienten bei 4,5. Die Ergebnisse der Unterschiedstests ergaben bei keinem der untersuchten Risikofaktoren und einem Signifikanzniveau von $p=0,05$ ein statistisch signifikantes Ergebnis. Dementsprechend sind die Nullhypothesen angenommen worden und es konnte kein Unterschied in der Ausprägung der Einflussfaktoren zwischen den Index- und Kontaktpatienten festgestellt werden.

Schlussfolgerung: Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse können keine evidenzbasierten Aussagen bezüglich der Transmissionsrate und den individuellen Risikofaktoren der Kontaktpatienten getroffen werden. Da die Stichprobe der Fälle und Kontrollen wesentlich geringer ausgefallen ist, als zuvor vermutet wurde, wird für zukünftige Studien eine Optimierung des Studiendesigns empfohlen, um eine größere Stichprobe zu erhalten und die Validität und Reliabilität zukünftiger Daten zu gewährleisten.

Abstract

Background: The increasing spread of antimicrobial resistant germs represents an international public health issue and a major challenge in medicine, the health care system and the general society. Due to conflicting data regarding the effectiveness of precautions such like contact isolation and screening procedures and a general lack of knowledge about the rate of transmission among contact patients, the aim of this study was to analyze the transmission proceeding of multiresistant germs and to identify associated risk factors.

Method: A case-control study with machted pairs was performed at the University Hospital Charité Berlin, Germany, including patients from January 2013 through December 2016. Then a DNA sequencing method (cgMLST) of all patient isolates was conducted to asses clonal relatedness among all contact patients. The sample identified 20 cases and 20 controls, each composed of one index patient and one contact patient. Following suspected transmissions and associated factors of influence among contact patients were recorded and analyzed by the help of statistical methods.

Results: The final sample resulted in 23 male patients and 17 female patients. The mean age was 66,1 years among the index patients and 62 years among the contact patients. None of the analyzed factors resulted in a significant distinction among all contact patients. In general the identified transmission rate to contacts was low and no factor of influence could be identified as potential risk factor.

Conclusion: Based on the presented results and the low level of evidence in this observational study, it is not possible to make a valid point regarding any risk factors of the transmission of multiresistant germs among contact patients. Due to the small sample size it is recommended to revise and to optimize the study design in the future to receive valid and reliable results in following investigations.

I. Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	2
Abstract.....	3
I. Inhaltsverzeichnis.....	4
II. Abkürzungsverzeichnis	6
III. Tabellenverzeichnis.....	7
1. Einleitung	8
1.1 Problemstellung und Anlass	9
1.1.1 Aktuelle Situation in Deutschland.....	15
1.1.2 Forschungsfrage und Zielsetzung.....	17
1.2 Aufbau der Arbeit	18
2. Begriffe und Definitionen	19
2.1 Infektion und Kolonisation.....	19
2.2 Bakterielle Erreger.....	20
2.3 Antibiotika und Antibiotikaresistenz	22
2.3.1 Multiresistente Erreger.....	23
2.3.2 Klassifizierung und Charakteristika	23
2.3.2.1 Methicillinresistenter Staphylococcus aureus.....	24
2.3.2.2 Escherichia coli.....	25
2.3.2.3 Klebsiella pneumoniae.....	25
2.3.2.4 Enterococcus faecium.....	26
3. Epidemiologische Methoden	27
3.1 Die Fall-Kontroll Studie.....	27
3.2 Zentrale Begriffe und Maßzahlen der Epidemiologie	29
3.3 Infektionsepidemiologie	30
3.3.1 Erregerquellen.....	31
3.3.2 Übertragungswege	32

3.3.3 Bekannte Risikofaktoren.....	33
4. Methode.....	34
4.1 Literaturrecherche	34
4.2 Studiendesign und Ablauf.....	35
4.2.1 Definition Kontaktpatienten und Kontaktzeit.....	36
4.2.2 Definition Übertragung.....	37
4.3 Datenerhebung.....	38
4.3.1 DNA Sequenzierung	39
4.3.2 Identifikation der Fälle und Kontrollen	40
4.3.3 Erhebung der Risikofaktoren	42
4.4 Statistische Analyse	42
4.4.1 Hypothesen	43
4.4.2 Variablen	45
4.4.3 Durchzuführende Analyseschritte	45
5. Ergebnisse	47
6. Diskussion.....	53
7. Schlussfolgerung.....	58
Literaturverzeichnis	60
Anhang 1.....	68
Eidesstattliche Erklärung.....	69

II. Abkürzungsverzeichnis

cgMLST	–	(core genome) Kerngenom Multi Lokus Sequenz Typisierung
DNA	–	Desoxyribonukleinsäure
ESBL	–	Extended Spectrum Betalaktamasen
EPSS	–	Electronic Pathogene Surveillance System
HAW	–	Hochschule für angewandte Wissenschaften Hamburg
H0	–	Nullhypothese
H1	–	Alternativhypothese
IT	–	Informationstechnik
KISS	–	Krankenhaus Infektions Surveillance System
KRINKO	–	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
MLST	–	Multi Lokus Sequenz Typisierung/ multi locus sequence typing
MRE	–	Multiresistente Erreger
MRGN	–	Multiresistente Gramnegative Enterobakterien
MRSA	–	Methicillinresistenter Staphylococcus aureus
NI	–	Nosokomiale Infektion
NRZ	–	Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen
PCR	–	Polymerase Chain Reaction
VRE	–	Vancomycinresistente Enterokokken
wgMLST	–	(whole genome) Ganzgenom Multi Lokus Sequenz Typisierung
ZVK	–	Zentraler Venenkatheter

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erregerspezies in dieser Fall-Kontroll Studie.....	38
Tabelle 2: Befund zwischen gemachten Fällen und Kontrollen – Beispiel.....	41
Tabelle 3: Finale Fall-Pärchen mit potentiellen Übertragungen.....	48
Tabelle 4: Basis Charakteristik der mit MRE kolonisierten oder infizierten Index- und Kontaktpatienten.....	50
Tabelle 5: Ergebnisse der Unterschiedstests zwischen den Kontaktpatienten (Fälle und Kontrollen).....	51

1. Einleitung

Multiresistente Erreger, kurz MRE, sind sowohl in Deutschland als auch weltweit ein ernst zu nehmendes Problem in der Humanmedizin und Public Health. Sie schränken nicht nur die Therapiemöglichkeiten für Mediziner ein, sondern bringen zusätzlich enorme individuelle, soziale und ökonomische Kosten mit sich (WHO, 2014). Angesichts der Tatsache, dass antibakterielle Wirkstoffe bei multiresistenten Erregern immer häufiger ihre Wirkung verlieren und die Forschungsergebnisse der pharmazeutischen Industrie bisher keinen neuen innovativen therapeutischen Ansatz ergeben haben, liegt der Fokus der Bekämpfung von MRE in der Transmissions- und Infektionsprävention. Da spezifische Präventionsmaßnahmen jedoch einen zusätzlichen Personal- und Zeitaufwand fordern, die gesundheitsbezogenen Kosten erhöhen und die Effektivität dieser Maßnahmen bezüglich der Transmissionsprävention bisher nicht nachgewiesen werden konnte, werden Maßnahmen wie die Kontaktisolierung und Kontroll- Screenings kontrovers diskutiert (Fussen & Lemmen, 2016). Aus dieser Problematik resultiert die Frage nach dem grundlegenden Problem des Transmissionsgeschehens zwischen Kontaktpatienten. Wie oft findet tatsächlich die Übertragung eines multiresistenten Erregers statt und wie oft nicht? Welche individuellen Risikofaktoren beeinflussen eine Übertragung zwischen zwei Kontaktpatienten? Daraus abgeleitet stellt sich außerdem die Frage, wie effektiv eine Kontaktisolierung wirklich ist, wenn das Risiko einer möglichen Transmission eher gering ist? Oder gibt es Faktoren, die bisher noch nicht als solche in Betracht gezogen worden?

Anlässlich der bis zum jetzigen Zeitpunkt unzureichender Studienergebnisse und nur vereinzelt durchgeführter epidemiologischer Studien und molekulargenetischer Diagnostik hinsichtlich dieser Thematik, stellen einige dieser Fragen den Mittelpunkt der vorliegenden Abschlussarbeit dar. Ziel ist es, die Problematik der Ausbreitung von MRE zu verdeutlichen und die damit verbundene Relevanz des Transmissionsgeschehens zwischen Kontaktpatienten in den Vordergrund zu stellen. Das Transmissionsgeschehen ist sehr komplex und bisher nur gering erforscht und nachvollzogen worden. Mit Hilfe epidemiologischer Methoden, sollen erste Aufschlüsse über die Übertragung zwischen Kontaktpatienten erlangt und mögliche Risikofaktoren identifizieren werden. Aufgrund der bis dato fehlenden Ergebnisse, sowohl auf nationaler als auch internationaler Ebene, steht die Forschung mit dieser Fragestellung noch ganz am Anfang.

1.1 Problemstellung und Anlass

In den letzten Jahren ist es weltweit zu einer Zunahme von multiresistenten Erregern und behandlungs-assoziierten Infektionen in Krankenhäusern gekommen. Auf Intensivstationen treten in Deutschland jährlich circa 60.000 krankenhaussassoziierte Infektionen und 120.000 postoperative Wundinfektionen auf. Insgesamt liegt die Fallzahl an Krankenhausinfektionen in deutschen Krankenhäusern bei 500.000 – 800.000 im Jahr. Doch nicht nur die Infektionen an sich stellen ein Problem in der Medizin und dem Gesundheitswesen dar, sondern spielt die damit zusammenhängende allgemeine Entwicklung der MRE eine ebenso zentrale Rolle. Die zunehmende Antibiotikaresistenz bei Staphylokokken, Enterokokken und gramnegativen Enterobakterien ist ein ernst zunehmendes Problem, da MRE auch immer häufiger außerhalb von medizinischen Einrichtungen zu finden sind (Gastmeier & Rüdén, 2003).

An dieser Stelle ist nicht mehr nur von einer medizinischen Problematik die Rede, sondern stellt das Problem der zunehmenden resistenten Erreger ebenso eine gesellschaftliche Herausforderung dar. Die Übertragung der Krankheitserreger und ihrer Resistenzen findet neben der Übertragung in Krankenhäusern auch durch die Aufnahme über Lebensmittel, den Kontakt zu Nutztieren aus der Landwirtschaft, den Kontakt zu Umfeld und Natur, die steigende Mobilität durch den globalen Handel und dem vermehrten Reisen in andere Länder statt (Antao & Wagner-Ahlf, 2018). Studien belegen, dass bereits Interspeziesübertragungen von bakteriellen Erregern und Resistenzmechanismen, wie zum Beispiel die der pathogenen *Escherichia coli*, zwischen Menschen, Wildtieren, Haus- und Nutztieren und der Umwelt stattgefunden haben (Schaufler et al., 2015). Ungünstige Bedingungen, wie unzureichend gereinigte Sanitäreinrichtungen und inadäquate Hygienezustände im Umgang mit Lebensmitteln begünstigen diese Übertragungen, sowohl in Krankenhäusern als auch außerhalb von medizinischen Einrichtungen (WHO, 2018). Aufgrund der differenzierten Beschaffenheit der Erreger und der davon abhängigen Fähigkeit Umwelteinflüssen zu widerstehen, unterscheiden sich die MRE Spezies auch in ihrem Vorkommen in der Allgemeinbevölkerung. Da einige der multiresistenten Bakterien eine hohe Widerstandsfähigkeit gegen Licht, Temperatur und andere Umwelteinflüsse haben, weisen sie eine hohe Umweltkontamination auf und sind weit verbreitet, wodurch ein hohes Potential zur Aufnahme bei Mensch und Tier besteht. Eine Person die einen sogenannten Trägerstatus mit einem Bakterium aufweist, kann diesen, abhängig von der Erregerspezies, bis zu 40 Monate beibehalten, ohne klinische Symptome einer Infektion zu entwickeln. Erkrankt die betroffene Person in diesem Zeitraum oder ist eine Aufnahme in ein Krankenhaus notwendig, wird der Trägerstatus oft erst dann identifiziert (Schillerpfennig, 2014; Gastmeier et al., 2006; Kramer et al., 2006). Auch resistente Enterobakterien, die

üblicherweise im Darm eines Individuums angesiedelt sind, können über Lebensmittel oder Kontakt zu besiedelten Personen und Tieren in den Körper aufgenommen werden und dort über einen längeren Zeitraum verweilen. Streuen diese Erreger von dem Ort der Kolonisation in andere Körperregionen der Person selbst, oder werden sie über Dritte, wie zum Beispiel dem Personal im Krankenhaus, auf andere Patienten übertragen und gelangen in sterile Bereiche wie Wunden, Harn- oder Atemwege, können sie zu einer Infektion führen. Besonders auf Intensivstationen und Stationen mit immungeschwächten Patienten, stellen Kolonisationen und Infektionen mit MRE eine besondere Gefahr für die Gesundheit und das Leben der Patienten dar (ebd.).

Da bakterielle Infektionen mit antibakteriell wirkenden Substanzen behandelt werden und sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich sehr häufig verwendet und verschrieben werden, wächst der Selektionsdruck bei der Therapie von Infektionen mit resistenten Bakterien enorm. Jeder nicht zielgerichtete Einsatz eines Antibiotikums fördert die Verbreitung und Entwicklung der bakteriellen Resistenzmechanismen. Dieser inadäquate Einsatz von antibakteriellen Substanzen wird durch unterschiedliche Faktoren beeinflusst. Häufig werden medizinische Diagnosen nicht ausreichend über die mikrobiologische Labordiagnostik abgeklärt und Infektionsanzeichen, sowohl im stationären als auch ambulanten Bereich, prophylaktisch mit Antibiotika therapiert. Auch bei Atemwegsinfektionen, die häufig durch virale Infekte bedingt sind, werden im ambulanten Bereich nicht selten antibakterielle Mittel verordnet (Antao & Wagner-Ahlf, 2018). Laut einer Studie und dem Bericht einer deutschen Krankenkasse, ist in Deutschland jede dritte Antibiotikaverschreibung eines/r Hausarztes/ärztin medizinisch nicht angemessen (Altiner et al., 2012). Aber auch betroffene Patienten tragen eine Mitverantwortung in dem Umgang mit Antibiotikum. Wird bei einer bakteriellen Infektion, die verschriebene Substanz falsch eingesetzt, indem sie entweder zu kurz oder über eine längere Zeit in einer zu geringen Dosis eingenommen oder frühzeitig abgesetzt wird, kann dies dazu führen, dass Bakterien im Körper verbleiben und im weiteren Verlauf Resistenzen entwickeln und sich wieder vermehren (Antao & Wagner-Ahlf, 2018).

Auch Patienten die im Rahmen eines langen (intensiv-) stationären Krankenhausaufenthaltes bereits mit mehreren Antibiotikasubstanzen therapiert wurden, weisen einen großen Selektionsdruck auf und haben dadurch ein erhöhtes Risiko mit einem MRE besiedelt oder infiziert zu sein. Hinzu kommen die erhöhten Risiken bei Intensivpatienten, die aufgrund komplexer Krankheitsverläufe, multipler Diagnosen und einem geschwächten Immunsystem eine erhöhte Vulnerabilität aufweisen. Des Weiteren erhöhen medizinische Materialien (Devices), wie Venen- oder Harnwegskatheter und

Intubationsschläuche die Gefahr, dass pathogene Bakterien in den Körper gelangen und zu einer Kolonisation oder Infektion führen (Fussen & Lemmen, 2016).

Um eine Ausbreitung und damit verbundene Übertragung von MRE auf Patienten im Krankenhaus zu vermeiden, beziehungsweise die Gefahr einer Infektion mit MRE für Patienten zu reduzieren, wurden unterschiedliche Präventionsmaßnahmen entwickelt. Zum einen wurde mit der Einführung der Deutschen Antibiotika Resistenzstrategie (DART) im Jahr 2008 die Anpassung und Aktualisierung des Infektionsschutzgesetzes und die Einführung von Meldepflichten für MRE ins Leben gerufen (Pletz et al., 2015). Außerdem soll mit dem sogenannten „Antibiotic Stewardship“ die Verordnung und Gabe von Antibiotika besser kontrolliert werden, was wiederum zu einer Reduktion des Selektionsdruckes führt. Die für die Problematik dieser Arbeit relevanten Verfahren, stellen jedoch die krankenhaushygienischen Maßnahmen dar. Diese Maßnahmen sollen eine Übertragung von MRE von Patient/in zu Patient/in (im Folgenden Patient) reduzieren. Zu der Durchführung dieser Maßnahmen und dem Umgang mit MRE Fällen, existieren sowohl nationale als auch internationale Empfehlungen. Die nationalen Empfehlungen werden in Deutschland von der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) gegeben und beinhalten grundlegend eine frühzeitige Identifikation von MRE besiedelten Patienten durch gezielte Untersuchungen (Screening), außerdem die Einleitung von Barrieremaßnahmen (Isolierung) verbunden mit einer konsequenten Durchführung von Hygienemaßnahmen (Händehygiene), sowie die Desinfektion der patientennahen Umgebung und unter Umständen die Eradikation des Erregers durch Dekolonisierung (RKI, 2015).

Die Evidenz und der Erfolg dieser Prinzipien zur Transmissionsprävention ist jedoch bisher nicht ausreichend belegt (Tacocnelli et al., 2014). Für bestimmte MRE Spezies fehlen sogar offizielle Empfehlungen und der aktuelle Umgang mit fallbezogenen Maßnahmen, beruht lediglich auf Expertenmeinungen (Mutters et al., 2013). Besonders die Maßnahmen des Screenings und der Kontaktisolierungen von Patienten werden in Bezug auf die Transmissions- und Infektionsprävention immer wieder kritisch beurteilt und diskutiert. Demnach stellt sich die Frage, ob diese Maßnahmen ein MRE Transmissionsgeschehen wirklich reduzieren oder nicht, und ob die Untersuchungsverfahren aus Nutzen-Effektivitäts-Gründen sinnvoll sind. Aus diesen Gründen ist die Durchführung der Präventionsmaßnahmen auf das Risiko der Erregergruppen angepasst. Dementsprechend sind für unterschiedliche Erregerspezies verschiedene Risikopatienten beschrieben, die bei Erfüllung bestimmter Faktoren auf MRE Kolonisationen gescreent werden. Solche Risikofaktoren können zum Beispiel der Kontakt zu einer Gesundheitseinrichtung in Risikoländern innerhalb der letzten 12 Monate sein oder Personen die ein Patientenzimmer

mit einem mit MRE besiedelten Patienten geteilt haben. Außerdem werden Patienten untersucht, die bereits in den letzten 12 Monaten länger als drei Tage stationär behandelt wurden (KRINKO, 2014). Doch auch die Evidenz für dieses risikobasierte Vorgehen ist gering. Hinzu kommt die unterschiedliche Sensivität und Spezifität der durchgeführten Screeninguntersuchungen, die eine Standardisierung erschweren. Es fehlen an dieser Stelle Vorgaben zu den verwendeten Materialien, den Abstrichlokalisationen und den Labormethoden (Fussen & Lemmen, 2016).

Auch die bereits zuvor erwähnten Barriere- und Isolierungsmaßnahmen, unter denen sowohl das Tragen von Schutzkitteln, Handschuhen und Mund-Nasen-Schutz, als auch die Isolierung eines betroffenen Patienten in einem Einzelzimmer verstanden werden, sind in ihrer Effektivität auf die Reduktion des Transmissionsgeschehens nur gering belegt. Der systematische Review von Cohen et al. (2015) bestätigt, dass bei der aktuellen Datengrundlage keine evidenzbasierten Empfehlungen für oder gegen Isolierungsmaßnahmen geäußert werden können. In dem Review sind sechs Studien aufgeführt, wobei in fünf von sechs keine Reduktion des Transmissionsgeschehens durch Isolierungsmaßnahmen erzielt werden konnte. Nur in einer der sechs Studien konnte bei einer bestimmten Erregerspezies ein signifikanter Unterschied festgestellt werden, in dem eine Reduktion der Übertragungen durch Kontaktisolierungen beobachtet wurde (Cohen et al., 2015). Kritisch zu beurteilen sind außerdem die negativen Effekte, die in Untersuchungen von Einzelzimmerisolierungen bei betroffenen Patienten festgestellt wurden. Demzufolge werden Patienten, die in Einzelzimmern isoliert sind, seltener von dem zuständigen Personal versorgt, medizinisch diagnostische Verfahren finden zeitlich verzögert statt und es unterlaufen häufiger Medikationsfehler (Morgan et al., 2015). Eine andere Studie wiederum, zeigte bei isolierten Patienten außerdem signifikant häufiger Angstgefühle und Depressionen auf (Fussen & Lemmen, 2016).

Zusammenfassend sind die genannten Präventionsmaßnahmen zwar erreger- und risikoabhängig sinnvoll, doch ist die Wirksamkeit der Transmissionsprävention und die Relation zu Material- und Personalaufwand, ebenso zu individuellen Kosten in Frage zu stellen. Auch im Umgang mit Nachbarpatienten (Kontaktpatienten), die den Mittelpunkt dieser Untersuchung darstellen und mit einem besiedelten oder infizierten Patienten in einem Raum gelegen haben und von diesem anschließend getrennt werden, gibt es keine offiziellen Vorgaben. Offizielle Richtlinien fehlen auch an dieser Stelle, aufgrund mangelnder wissenschaftlicher Untersuchungen zur Evidenz (ebd.).

Diese Wissenslücke, die sich auch in der Literatur widerspiegelt, bezieht sich auf das allgemeine Wissen über das Transmissionsgeschehen zwischen zwei Patienten. Die sogenannte Patient-zu-Patient Übertragung (patient-to-patient transmission) von MRE ist

international bisher nur in wenigen Studien untersucht worden. Dementsprechend liegen kaum wissenschaftliche Ergebnisse vor, um Aussagen über die Wahrscheinlichkeit treffen zu können, dass bei Kontakt zwischen einem besiedelten oder infizierten Patienten und einem Kontaktpatienten tatsächlich eine Übertragung des Erregers stattfindet. Um diese spezifische Übertragung nachweisen zu können, müssen aufwändige biotechnologische Verfahren angewandt werden, die die Erreger anhand genetischer Eigenschaften identifizieren und zuordnen können. Bei dem sogenannten molekularbiologischen Typisieren der Erreger, werden Genabschnitte des Erregers untersucht, sequenziert und einem Sequenz-Typen zugeordnet. Dieses Verfahren ermöglicht den Vergleich der Genomabschnitte verschiedener Organismen einer Erregerspezies und die damit verbundene Bestimmung von Unterschieden oder Gemeinsamkeiten der Genome. Weisen die Genomvariationen der Erreger von zwei Kontaktpatienten Gemeinsamkeiten auf, so ist davon auszugehen, dass eine Übertragung stattgefunden hat. Liegen aber zwei verschiedene Sequenztypen mit unterschiedlichen Genomanordnungen vor, ist eine Übertragung zwischen den betroffenen Patienten auszuschließen (Ableitner, 2018).

Dieses molekularbiologische Verfahren ist in unterschiedlichen Methoden durchführbar. Die Analysen können mit Hilfe einfacher Polymerasekettenreaktionen (PCR) über die sogenannte Ganzgenom Multilokus Sequenz Typisierung (wgMLST), bis hin zu der Kerngenom Multilokus Sequenz Typisierung (cgMLST), durchgeführt werden. Die spezifischen MLST Methoden ermöglichen eine genaue Zuordnung der Erreger anhand ihrer genetischen Zusammensetzung. Eine der wenigen Studien, in der das Verfahren der molekulargenetischen Diagnostik zur Identifizierung der Transmission zwischen Kontaktpatienten durchgeführt wurde, ist die Untersuchung der Übertragung bestimmter multiresistenter Enterobakterien von Tschudin-Sutter et al. (2012). Auch diese Studie wurde aufgrund des fehlenden Wissens bezüglich des Transmissionsgeschehens der MRE und der nicht erwiesenen Effektivität des kostenaufwändigen Kontaktisolierens durchgeführt. Erste Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass eine Übertragung zwischen zwei Kontaktpatienten deutlich seltener stattfindet als zuvor erwartet wurde. Eine tatsächliche Übertragung des gleichen Erregers trat in dieser Studie nur bei zwei von 133 Kontaktpatienten auf. Dies entspricht einem Anteil von 1,5% (Tschudin-Sutter et al., 2012). Darüber hinaus zeigte eine andere Studie von Mutters et al. (2013), die mit einer ähnlichen Methodik das Risiko der Übertragung einer anderen MRE Spezies untersuchte, ähnliche Ergebnisse. Hier lag die Rate der Übertragungen bei Kontaktpatienten bei 3,5%. Auch in dieser Studie konnte, bei lediglich zwei aus 58 Kontaktpatienten, der identische Erreger nachgewiesen werden und somit eine Transmission festgestellt werden (Mutters et al., 2013).

Wie die bereits zuvor erwähnten Zweifel und fehlende Evidenz bezüglich der Präventionsmaßnahmen, betonen auch die Autoren dieser beiden Studien deutlich die Fragwürdigkeit von teuren und aufwändigen Isolierungsmaßnahmen. Bei der Untersuchung multiresistenter gramnegativer Bakterien konnten bisher keine relevanten Transmissionsraten ermittelt werden, für die die Durchführung dieser aufwendigen Verfahren von Notwendigkeit wäre.

Trotz der jahrelangen Studienarbeit, weisen beide Studien Limitationen bezüglich des Studiendesigns und der erhobenen Risikofaktoren auf. Dementsprechend gilt es, an dieser Stelle anzusetzen und die wissenschaftliche Untersuchung der MRE Transmissionen und der vermeintlichen Risikofaktoren, die eine solche Transmission begünstigen, voranzubringen.

Nicht nur in deutschen Krankenhäusern ist das Problem der MRE von Relevanz. Das weltweite Auftreten multiresistenter Bakterien, die immer häufiger auch außerhalb von Gesundheitseinrichtungen zu finden sind und die stetige Zunahme der multikausalen Resistenzmechanismen, sind sowohl für den Gesundheitssektor als auch die Lebensmittelindustrie und letztendlich die Politik von großer Bedeutung. Da derzeit keine Alternativen auf der Seite der pharmazeutischen Industrie in Entwicklung sind und die angewandten Präventionsmaßnahmen erhebliche Kosten auf monetärer und personeller Ebene darstellen, die Umwelt durch das stetige Verwenden von Einwegschutzprodukten zusätzlich belastet wird und schlussendlich die Gesundheit und das Leben betroffener Patienten in Gefahr ist und die Zahlen der MRE Träger in der Population steigen, ist notwendig an dieser Forschungslücke anzusetzen. Das Wissen über das Transmissionsgeschehen der spezifischen MRE und die möglichen Risikofaktoren, die diese Transmissionen beeinflussen, kann ein spezifischeres und ressourcenorientierteres Handeln bewirken. Außerdem könnten multimorbide und immungeschwächte Patienten die ein erhöhtes Risiko aufweisen, mit einem resistenten Erreger besiedelt zu sein, spezifischer geschützt werden. Letztendlich soll nicht nur das medizinische und epidemiologische Wissen über die Transmissionsdynamik erweitert werden, sondern auch eine Grundlage für Gesundheitspolitische, -ökonomische, und qualitätsorientierte Maßnahmen gebildet werden. Auch die WHO betont das internationale Problem der Multiresistenzen und ruft global dazu auf, den Stand der Forschung und medizinischen Möglichkeiten für neue Lösungsansätze und zu Gunsten der betroffenen Patienten sowie der allgemeinen Gesundheit der Weltbevölkerung, voran zu bringen (WHO, 2016).

1.1.1 Aktuelle Situation in Deutschland

In Deutschland werden sowohl auf Bundes- als auch auf Landesebene gesundheitsbezogene Daten erhoben und durch die Zusammenarbeit verschiedener MRE-Netzwerke am Robert-Koch Institut zusammengetragen. Derzeit sind mehr als 100 Netzwerke in Deutschland aktiv, die auf die Surveillance¹ von MRE spezialisiert sind und sich intensiv mit aktuellen Ausbrüchen, Identifikationsverfahren und dem Antibiotikaverbrauch beschäftigen. Zentrale Ziele der Netzwerkarbeit sind neben der Senkung von Infektions- und Resistenzraten, die Reduktion der generellen MRE-Last bei Patienten die in Krankenhäusern aufgenommen werden. Es gilt die MRE-Kolonisationen zu reduzieren, sodass weniger Isolierungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen und das Risiko einer Übertragung auf andere Patienten sinkt (RKI, 2017).

Das Nationale Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) stellt eine zentrale Einrichtung dar, in der mit Hilfe des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS), die Daten aus über 1400 deutschen Krankenhäusern zusammengetragen werden. Aktuelle Zahlen zu den multiresistenten Erregern, die auch Gegenstand dieser Arbeit sind, werden durch das sogenannte Intensiv- und Normalstations-KISS (ITS-KISS, STATIONS-KISS) erhoben. Die relevante Differenzierung einer MRE Infektion oder Kolonisation eines Patienten bei Aufnahme in ein Krankenhaus, wird an dieser Stelle ebenfalls berücksichtigt. Bei der Dokumentation der Daten wird erfasst, ob ein Patient bereits bei der Krankenhausaufnahme mit einem Erreger besiedelt war oder nicht. Außerdem wird eine reine Kolonisation von einer Infektion unterschieden (NRZ, 2014).

Die aktuellsten Zahlen der MRE-Surveillance sind in dem Zeitraum von Januar 2013 bis Dezember 2017 erfasst und öffentlich zugänglich. Die am 11. Juni 2018 neusten veröffentlichten Berechnungen des NRZ beruhen auf einer Anzahl von 570 bis 578 teilnehmenden Intensivstationen und 394 bis 431 teilnehmenden Normalstationen. Die Zahl der berücksichtigten Stationen variiert je nach der Stratifizierung der Erregergruppe (ebd.).

Bei Betrachtung der aktuellen Zahlen ist ersichtlich, dass die Fallzahlen der mitgebrachten Erreger in allen Erregergruppen deutlich höher sind, als die der auf Station erworbenen Fälle. Dieser Trend ist ebenfalls bei dem Unterschied zwischen einer Kolonisation und Infektion zu erkennen. Demnach sind die Zahlen der Patienten mit einer reinen Besiedlung mit einem Erreger deutlich höher, als die der Patienten mit einer Infektion. Die Häufigkeit von mitgebrachten methicillinresistenten Staphylokokken (MRSA) liegt auf Intensivstationen

¹ Surveillance = Fortlaufende, systematische Erfassung, Analyse und Interpretation von (gesundheitsbezogenen/ MRE) Daten. Das Erfassen und Bewerten dient der Entwicklung, Planung und Evaluation von medizinischen Maßnahmen (RKI, 2001).

bei 88,83%, während der Anteil der auf Station erworbenen Erreger die restlichen 11,2% ausmacht. Berücksichtigt wurden bei dieser Berechnung 578 Stationen mit insgesamt 1.818.094 Patienten. Dabei handelte es sich bei 79,5% um eine reine Kolonisation mit MRSA und bei 20,49% um eine Infektion. Auf den 394 berücksichtigten Normalstationen, mit insgesamt 1.761.835 Patienten, liegt der Anteil von mitgebrachten MRSA Erregern bei 92,8% und der auf Station erworbenen Erregern bei 7,2%. Unter diesen Fällen, weisen 84,3% eine reine Kolonisation und 15% eine Infektion mit MRSA auf.

Bei der Berechnung der vancomycinresistenten Enterokokken (VRE) wurden 570 Intensivstationen mit 1.753.768 Patienten und 420 Normalstationen mit 1.760.449 Patienten berücksichtigt. Auf den Intensivstationen wurden 68,2% der Erreger Fälle als mitgebracht und 31,7% der Fälle als auf Station erworben dokumentiert. Auf den Normalstationen liegt der Anteil der mitgebrachten Fälle bei 73,2% und der Anteil der auf Station erworbenen bei 26,7%.

An dieser Stelle wird der Unterschied der Stationen deutlich, da die Anzahl der VRE Fälle insgesamt auf Intensivstationen mit 13.113 Fällen deutlich höher ist, als auf Normalstationen mit 2.588 Fällen. Von den 13.113 VRE Fällen auf den teilnehmenden Intensivstationen werden 81,8% einer reinen Kolonisation mit VRE Erregern zugeordnet und 18,1% einer Infektion mit der genannten Erregergruppe. Auf den Normalstationen liegt die Verteilung mit 85,5% Kolonisationen und 14,4% Infektionen in einem vergleichbaren Bereich.

In der Gruppe der multiresistenten gramnegativen Bakterien (MRGN) sind den Stationen entsprechend ähnliche Verteilungen zu beobachten. Insgesamt wurden in der Berechnung dieser Erregergruppe 574 Intensivstationen mit 1.794.998 Patienten und 431 Normalstationen mit 1.800.812 Patienten berücksichtigt. Bei den allgemeinen Häufigkeiten der Erreger wurden auf den Intensivstationen 36.626 Fälle und auf den Normalstationen 12.230 Fälle gezählt. Auch an dieser Stelle ist ein klarer Unterschied der Häufigkeiten zwischen einer Normal- und einer Intensivstation zu erkennen. Der Anteil der mitgebrachten MRGN Erreger liegt auf den Intensivstationen bei 76,5% und bei Normalstationen bei 79,5%. 23,4% der Fälle haben den Erreger erst auf einer Intensivstation erworben und 20,4% auf einer Normalstation. Der Unterschied zwischen einer Kolonisation und einer Infektion liegt auf den Intensivstationen bei einem Anteil von 68,9% an reinen Kolonisationen und einem Anteil an 31% bei Infektionen. Auf den Normalstationen ist der Trend ähnlich und weist einen Anteil von 60,8% reinen Kolonisationen und 39,1% Infektionen auf (NRZ, 2018). Allgemein ist hier die Frage nach den positiv abgestrichenen Kontaktpatienten zu berücksichtigen. Wenn eine bestimmte Rate an Patienten schon bei der Krankenhausaufnahme mit einem MRE besiedelt ist, wie viele Kontaktpatienten werden dann im Verlauf positiv getestet? Auch an dieser Stelle kann die zuvor erwähnte DNA-Typisierung zu einer genaueren Einschätzung der Zahlen beitragen.

Im Allgemeinen ist zu beobachten, dass die Zahlen von neu auftretenden Fällen mit MRSA Infektionen oder Kolonisationen seit dem Jahr 2010 rückläufig sind, beziehungsweise die Surveillancedaten eine gleichbleibende Tendenz aufweisen. Fälle mit VRE und MRGN hingegen nehmen bundesweit zu. Auf Stationen, die eine risikobasierte Aufnahmeuntersuchung durchführen, ergab die Prävalenz für MRGN einen Anteil von 1,4%, für MRSA 1,1% und für VRE 0,4%. Auf Stationen, in denen alle Patienten bei der Aufnahme auf Erreger untersucht werden, liegt die Rate für MRGN bei 3,6%, für VRE bei 2,1% und für MRSA bei 1,5%. Diesen Zahlen zufolge, ist ein risikobasiertes Aufnahme-Screening für MRSA Fälle erfolgreich und ausreichend, jedoch erfasst es nicht ausreichend Patienten die mit MRGN und VRE besiedelt sind. An dieser Stelle werden Risikofaktoren vermutet, die noch nicht ausreichend erfasst und durch das bestehende Risikoprofil abgebildet sind. Des Weiteren sind immer wieder sogenannte Multispezies-Ausbrüche mit Erregern zu beobachten, die bestimmte Resistenzmechanismen aufweisen und diese an andere Erregerspezies weitergeben können. Übertragungen mit solchen Erregern stellen ebenfalls ein ernstzunehmendes, komplexes und schwer zu erkennendes Problem dar (RKI, 2017).

1.1.2 Forschungsfrage und Zielsetzung

Der Forschungsgegenstand dieser Untersuchung ist, ob individuelle Risikofaktoren die Übertragung von multiresistenten Erregern zwischen Patienten in einem Krankenhaus beeinflussen. Trotz des allgemeinen Bewusstseins über die schnelle Verbreitung multiresistenter Erreger und deren stetig verändernden Resistenzgenen, sowie die Etablierung spezifischer Präventionsmaßnahmen, ist die patient-to-patient transmission und die damit verbundenen Risikofaktoren der Träger- und Kontaktpatienten kaum erforscht. Während die Literatur ausreichend Informationen über direkte und indirekte Übertragungen durch Gegenstände und dritte Personen sowie daraus resultierende Verfahren wie Screening, Hygieneschulungen und Isolierungsmaßnahmen widerspiegelt, haben bisher nur wenige internationale Studien die Thematik der direkten Übertragung bei Kontaktpatienten untersucht. Ergebnisse dieser Studien weisen nur eine geringe Anzahl an tatsächlichen Übertragungen von multiresistenten Erregern zwischen einem Patient mit Trägerstatus (Indexpatient) und einem Kontaktpatienten auf. Demnach stellt sich die Frage, wie hoch das Risiko einer tatsächlichen Übertragung bei Kontaktpatienten ist und welche Faktoren eine solche Übertragung begünstigen. Daraus abgeleitet ist der Kern dieser Arbeit die folgende Fragestellung: Welche Risikofaktoren beeinflussen die Übertragung von multiresistenten Erregern bei Kontaktpatienten?

Die daraus abgeleiteten und zu untersuchenden Hypothesen lauten: H0 – Es liegt kein Unterschied in der Ausprägung der möglichen Risikofaktoren zwischen Kontaktpatienten mit einer Übertragung und Kontaktpatienten ohne eine Übertragung vor. H1 – Es liegt ein Unterschied in der Ausprägung der möglichen Risikofaktoren zwischen Kontaktpatienten mit einer Übertragung und Kontaktpatienten ohne eine Übertragung vor. Die spezifischen Null- und Alternativhypothesen der zu testenden Variablen, sind in dem Kapitel der Methodik einzeln definiert und aufgeführt.

In einer retrospektiven Fall-Kontroll Studie mit gematchten Fällen und Kontrollen sollen mögliche Risikofaktoren der Index- und Kontaktpatientinnen erfasst und deren Wirkung auf das Outcome, also einer tatsächlich stattgefundenen Übertragung, untersucht werden. Da bisher keine ähnliche epidemiologische Studie in diesem Bereich der Forschung durchgeführt wurde, handelt es sich in dieser Arbeit neben der Analyse der vermuteten Risikofaktoren um eine Art Konzeptprüfung und Eignung des Studiendesigns. Die Studie wird an der Charité in Berlin durchgeführt. Der Daten- und Stichprobenumfang in dieser Ausarbeitung wurde dem Format der Abschlussarbeit entsprechend angepasst und umfasst eine wesentlich kleinere Stichprobengröße. Die Ergebnisse dieser Stichprobe sollen erste Aufschlüsse über tatsächliche Übertragungen der einzelnen Erregergruppen zwischen Kontaktpatienten geben und Hinweise auf mögliche Risikofaktoren liefern. Außerdem wird die Angemessenheit und das Verfahren des Studiendesigns getestet, um Fehlerquellen zu identifizieren und das Verfahren in zukünftigen Forschungsprojekten anpassen und optimieren zu können.

1.2 Aufbau der Arbeit

Zu Beginn werden zentrale Begriffe, die für das Verständnis der Arbeit und der Thematik essenziell sind, definiert. Hierzu gehören die Begriffe „Kolonisation“, „Infektion“ und „Antibiotikaresistenz“, sowie die Erläuterung „bakterieller Erreger“ und die Abgrenzung zu „multiresistenten Erregern“. Des Weiteren werden die spezifischen Erreger beschrieben, die Bestandteil der durchgeführten Studie sind. Anschließend wird die Methodik der Epidemiologie und Thematik der Infektionsepidemiologie beschrieben und die zugehörigen Begriffe der „Übertragung“, „Risikofaktoren“ und „Erregerquellen“ genauer erläutert.

Im folgenden Abschnitt liegt der Fokus auf dem Ablauf und der Durchführung der Studie und dem ausgewählten Studiendesign, sowie den für die Datenabfrage definierten Begriffen der „Kontaktpatienten“, „Kontaktzeit“ und „Übertragung“. Chronologisch erfolgt daraufhin eine Beschreibung des Arbeitsablaufes, beginnend mit der Literaturrecherche und Datengewinnung, darauf folgt die Beschreibung des biotechnologischen Verfahrens zu der

Analyse der Erregerstämme, sowie die Vorgehensweise bei der Rekrutierung von gematchten Fällen und Kontrollen. Anschließend wird die Datenerhebung der vermuteten Risikofaktoren beschrieben, woraufhin die darauffolgende Durchführung der statistische Analyse das Kapitel der Methodik schließt.

Der anschließende Teil präsentiert die Ergebnisse der durchgeführten Studie und der zugehörigen statistischen Hypothesentest, die Aufschluss über das Ergebnis der epidemiologischen Studie und der zentralen Fragestellung dieser Arbeit geben sollen. Nachfolgend wird die Thematik, sowie das Vorgehen in der Studienarbeit und die Methodik kritisch beleuchtet und fragwürdige Aspekte, wie der Umfang der Stichprobengröße und damit verbundene Limitationen der Studie, diskutiert. Potentielle Anregungen bezüglich der Methodik und kritische Gedankengänge werden in die Diskussion mit eingebunden. Das letzte Kapitel und der damit verbundene Abschluss der Arbeit erfolgt mit einer klaren Schlussfolgerung unter Betrachtung der zentralen Fragestellung.

2. Begriffe und Definitionen

Um die Zusammenhänge und die Thematik zu verstehen, ist es sinnvoll vorab die wichtigsten Begrifflichkeiten, die im Mittelpunkt dieser Arbeit stehen, zu erläutern. Hierzu werden spezifische Definitionsansätze herangezogen, sowie Abgrenzungen zu ähnlichen Begriffen getätigt.

2.1 Infektion und Kolonisation

Eine Infektion wird als eine erfolgreiche Vermehrung von Mikroorganismen, wie Bakterien, Viren, Pilzen oder Parasiten auf oder in einem anderen Organismus verstanden. Dieser Mikroorganismus breitet sich von der Aufnahmestelle aus, siedelt sich im Wirtsorganismus an und vermehrt sich. Führt dieser Prozess zu einer Immunreaktion und klinischen Symptomen, die sich unter anderem in Schädigungen des Wirtsgewebes und Veränderungen der Physiologie äußern, liegt eine Infektion vor (Domann, 2000). Die Entstehung einer Infektion hängt sowohl von der Folge unspezifischer und spezifischer Abwehrreaktionen des menschlichen Immunsystems ab, als auch von der Pathogenität und Virulenz des eingedrungenen Mikroorganismus (Kayser & Böttger, 2014). Während die Pathogenität eines Mikroorganismus die Gesamtheit der qualitativen Faktoren oder Eigenschaften beschreibt, die durch einen koordinierten Einsatz zu einer Infektionskrankheit im Wirt führen, umfasst die Virulenz quantitative Eigenschaften, die das Ausmaß der

Pathogenität beschreiben. Demnach wird die Virulenz eines Erregers durch die Anzahl der Erreger ausgedrückt, die für die Abtötung der Hälfte einer Gruppe von infizierten Wirtsorganismen notwendig ist (Domann, 2000).

Bei einer Infektion, die im Zusammenhang mit einem Krankenhausaufenthalt steht, handelt es sich um eine sogenannte nosokomiale Infektion. In dem deutschen Infektionsschutzgesetz wird eine nosokomiale Infektion (NI) oder auch „Krankenhausinfektion“ als Infektion definiert, die bei der Aufnahme in das Krankenhaus weder vorhanden noch in der Inkubationsphase war und in einem Zusammenhang mit dem Aufenthalt in einem Krankenhaus oder einer anderen medizinischen Einrichtung steht (RKI, 2011). Diese Definition wird sowohl auf Patienten im Krankenhaus, als auch auf Patienten im ambulanten Bereich oder in Pflegeeinrichtungen bezogen. Der zeitliche Aspekt bei der Charakterisierung der Krankenhaus-assoziierten-Infektionen ist an dieser Stelle entscheidend (Gastmeier, 2016).

Jedoch führt nicht jeder Krankenhausaufenthalt oder Kontakt mit Erregern und Bakterien zwangsläufig zu einer Infektion mit klinischen Symptomen. Hat ein Individuum die Erreger in den Organismus aufgenommen, ohne dass eine Abwehr- oder physiologische Reaktion ausgelöst wird, handelt es sich um eine reine Kolonisation oder Besiedlung mit Erregern und einem damit verbundenen Trägerstatus der betroffenen Person. Eine solche Kolonisation kann sowohl transient als auch chronisch verlaufen und erst zu einem späteren Zeitpunkt eine Immunreaktion verursachen und in eine daraus resultierende Infektionskrankheit übergehen (Vonberg, 2006). Dieser Definition folgend, wird der sogenannte Trägerstatus eines Patienten nicht zwangsläufig während des Krankenhausaufenthaltes erworben, sondern kann bei der Aufnahme in ein Krankenhaus bereits vorhanden sein und erst im Laufe des Krankenhausaufenthaltes eine Infektion hervorrufen. Des Weiteren kann auch ein Erregerwechsel stattfinden, bei dem ein bereits besiedelter Patient während des Krankenhausaufenthaltes mit einem anderen Erreger in Kontakt kommt, diesen aufnimmt und daraufhin eine Infektion entwickelt, die durch den im Krankenhaus erworbenen Erreger verursacht ist (Gastmeier, 2012).

2.2 Bakterielle Erreger

Die in dieser Arbeit untersuchten Erregergruppen gehören zu den Prokaryonten² und werden allgemein als Bakterien bezeichnet. Bakterien sind einzellige Mikroorganismen mit einem Durchmesser zwischen 0,2 und 2 µm und unterscheiden sich in ihrem Aufbau deutlich von der humanen oder animalen Zelle. Sie bestehen aus einer starren Zellwand (Exoskelett)

² Prokaryonten = Mikroorganismen ohne einen festen und von einer Membran umschlossenen Zellkern (Pschyrembel, 2016).

und besitzen sogenannte Fortbewegungsorganellen (Flagellum oder Geißel). Im inneren eines Bakteriums befindet sich, anders als bei einer menschlichen Zelle, keine Kernmembran und nur wenige intrazelluläre Organellen (Josehans & Hahn, 2016). Die sogenannten Eubakterien, die besonders in der Infektionsmedizin von Bedeutung sind und zu den humanpathogenen Bakterien zählen, werden aufgrund ihrer Form und Gestalt in die drei Gruppen der Kokken, Stäbchen und schraubenförmige Bakterien unterteilt.

Eine weitere Einteilung, die besonders für die medizinische Bakteriologie von Bedeutung ist, erfolgt nach der Dicke und Beschaffenheit der Zellhülle eines Bakteriums. Die unterschiedliche Beschaffung der Zellwände teilt Bakterien in die zwei Gruppen der grampositiven und gramnegativen Bakterien (ebd.). Die Benennung dieser Bakteriengruppen erfolgte nach dem Bakteriologen H.C.J. Gram, der die Differenzierung der Zellwandbeschaffenheit durch das Anfärben und Auswaschen der Bakterien erstmals mikroskopisch darstellte. Grampositive Bakterien weisen eine mehr- oder vielschichtige Zellwand oder auch Peptidoglykanschicht auf, die die Dicke der Zellwand eines gramnegativen Bakteriums bis um das 40-Fache übertreffen kann. Grampositive Bakterien nehmen bei der Färbung die violette Farbe auf und lassen sich anschließend nicht mit Alkohol auswaschen. Gramnegative Bakterien hingegen, besitzen eine dünne Zellwand, die aus einer äußeren Membran und einer weiteren einschichtigen sogenannten Mureinschicht besteht. Nach der Färbung der gramnegativen Bakterien, lässt sich der violette Farbstoff durch die dünne Zellwand auswaschen und hinterlässt eine rötliche Farbe im Zellinneren des Bakteriums, welches sich daraufhin unter dem Mikroskop negativ gefärbt darstellt (Holtmann & Nitsche, 2017). Die Beschaffenheit der Zellhülle beeinflusst nicht nur die unterschiedliche Affinität und das Färbeverhalten der Bakterien, sondern unterscheidet grampositive und gramnegative Bakterienzellen auch in ihrer Virulenz und Empfindlichkeit gegenüber antibakteriell wirkenden Medikamenten. Die Unterschiede in der Antibiotikaempfindlichkeit spielen sowohl eine Rolle in der Therapie und der damit verbundenen Wahl eines geeigneten Wirkstoffes, als auch in der Entwicklung und Bildung von multiresistenten Mechanismen einer Bakterienspezies (Josehans & Hahn, 2016).

Wie zuvor erwähnt, besitzt ein Bakterium weder einen Zellkern noch eine Kernmembran in der die zur Replikation und Zellteilung benötigte merkmalkodierte Erbsubstanz liegt. Die DNA der Bakterien liegt im Zellinneren (Zytoplasma) frei als zirkuläre oder lineare doppelsträngige DNA und ist an einer oder mehreren Stellen mit der Zytoplasmamembran verbunden. Dieses sogenannte Bakterienchromosom ist das Genom der Bakterienzelle und wird auch als Nukleoid bezeichnet. Diese Genome sind in der Medizin und Mikrobiologie ebenso von Bedeutung und ermöglichen durch Untersuchungen der genomischen Variation, Anordnung der Gene sowie Aktivierungs- und Abschaltmechanismen die Identifizierung von

infektiologisch relevanten Bakterienspezies. Bereits kleinste Unterschiede in dem Gehalt von Genen innerhalb einer bestimmten Bakteriengruppe können das pathogene Potenzial dieser Spezies signifikant beeinflussen. Auch eine Veränderung der Zellmembran kann die Pathogenität, die Reaktion auf antibakterielle Wirkstoffe, die Überlebensfähigkeit und die Übertragungsmechanismen eines Bakteriums beeinflussen (ebd.).

2.3 Antibiotika und Antibiotikaresistenz

Antibakteriell wirkende Substanzen oder auch sogenannte Antibiotika, enthalten Wirkstoffe die die Vermehrung von Bakterien durch verschiedene Wirkungsweisen hemmen. Unterschieden wird zwischen der reversiblen (bakteriostatisch) und der irreversiblen (bakterizid) wirkenden Hemmung. Bei der irreversiblen Hemmung erfolgt eine Abtötung der Bakterien, sodass sich nach dem Entfernen der antibakteriellen Substanz keine Bakterien erneut vermehren können. Laut Definition liegt eine klinisch relevante Bakterizidie vor, wenn nach 6-24 Stunden nach Beginn der Antibiotikatherapie 99,9% der Bakterien in einer Kultur abgetötet sind (Fille & Ziesing, 2016).

Wie bereits zuvor erwähnt bieten Bakterien in ihrem Zellaufbau unterschiedliche Angriffsorte, an denen die antibakteriellen Substanzen ansetzen und wirken. So stören verschiedene Antibiotikagruppen Stoffwechselprozesse wie die Zellwandsynthese, die Proteinbiosynthese oder die Nukleinsäuresynthese; oder verursachen Schäden an der Zytoplasmamembran einer Bakterienzelle. Das sogenannte Wirkungsspektrum der Antibiotika kann viele verschiedene Infektionserreger (Breitspektrumantibiotikum) oder nur wenige Arten der Erregergruppen (Schmalspektrumantibiotikum) erfassen. Während Schmalspektrumantibiotika eine gezielte Therapie für empfindliche Erreger darstellen, die zuvor in mikrobiologischen Untersuchungen auf den Wirkstoff reagiert haben, werden Breitspektrumantibiotika angewendet, wenn der Erreger noch nicht spezifisch diagnostiziert wurde oder eine Infektion mit multiresistenten Erregern vorliegt (ebd.).

Von einer Antibiotikaresistenz wird ausgegangen, wenn ein Mikroorganismus eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber einem Antibiotikum aufweist. Bakterien, die eine verminderte oder eine vollständige Unempfindlichkeit gegenüber mehreren Antibiotika oder Antibiotikagruppen zeigen, werden als multiresistent bezeichnet (Wandeler et al., 2012). Die Resistenzbildung an sich, ist ein natürlicher Prozess, der sowohl bei Menschen und Tieren als auch in der Umwelt und in Lebensmitteln auftreten kann. Diese Resistenzen treten jedoch aufgrund unsachgemäßer Antibiotikatherapien und vermehrten Einsatz von Breitspektrumantibiotika immer häufiger auf (Noll et al., 2018). Die dadurch erworbenen

Resistenzen basieren auf dem evolutionären Vorgang der Mutation eines Bakteriums oder dessen Resistenzgenen, die von Bakterienzelle zu Bakterienzelle übertragen werden. Der Definition folgend ist ein Bakterienstamm dann gegen ein Antibiotikum resistent, wenn die minimale Hemmkonzentration so hoch ist, dass auch bei der verwendeten Höchstdosierung ein therapeutischer Erfolg ausbleibt.

Multiresistente Bakterien besitzen verschiedene Resistenzmechanismen, die zur Abwehr des Antibiotikums dienen. Sie können sowohl inaktivierende Enzyme bilden, die das betroffene Antibiotikum unwirksam machen, als auch die Beschaffenheit der Zellhülle verändern, die Ausschleusung des Wirkstoffes aus der Zelle verstärken oder Umgehungswege bilden, sodass die Konzentration des Antibiotikums nicht mehr wirksam ist (Fille & Ziesing, 2016).

2.3.1 Multiresistente Erreger

Antibiotikaresistente Bakterien sind die häufigsten Erreger, die im Zusammenhang mit Krankenhaus-assoziierten-Kolonisationen und Infektionen auftreten. Unter dem Begriff multiresistente Erreger werden in der Regel methicillinresistente *Staphylococcus aureus* Stämme (MRSA), vancomycinresistente *Enterococcus faecium* Stämme (VRE) und multiresistente gramnegative Bakterien (MRGN) verstanden. Die Klassifikation und Einteilung der Erregergruppen erfolgt nach ihrer Beschaffenheit und Resistenzmechanismen (Wandeler et al., 2012). Die in dieser Arbeit untersuchten MRE sind MRSA und VRE Stämme, sowie extended-spectrum-Betalaktamase (ESBL) bildende *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae*. Die Einteilung in multiresistente Gruppen sowie die Klassifikation und Eigenschaften dieser Erreger, werden in den folgenden Abschnitten genauer erläutert.

2.3.2 Klassifizierung und Charakteristika

Die zur Beschreibung der Epidemiologie definierten Klassifikation der multiresistenten Bakterien, erfolgt neben der Unterscheidung zwischen grampositiven und gramnegativen Gruppen, nach den jeweiligen Wirkstoffgruppen gegen die ein Erregerstamm Resistenzen aufweist (Pletz et al., 2015). Traditionell wird das Leitantibiotikum genannt wie zum Beispiel Methicillin oder Vancomycin, gegen das der betroffene Erreger resistent ist. Die Resistenz gegenüber diesem Leitantibiotikum ist oft mit Unempfindlichkeiten gegenüber weiteren Antibiotikagruppen verbunden, sodass Abkürzungen wie MRSA für methicillinresistente *Staphylococcus aureus* und VRE für vancomycinresistente Enterokokken als Synonym für

Erreger dieser Spezies verwendet werden. Bei der Klassifizierung der multiresistenten gramnegativen Bakterien, erfolgt die Einteilung nach der Anzahl der Antibiotikagruppen, gegen die ein Erreger Resistenzen aufweist. Wobei sich die Definition zwischen der Anzahl der existierenden Antibiotikagruppen von der Anzahl der nicht wirksamen Gruppen unterscheidet. Daraus resultiert die von der KRINKO definierte Klassifizierung und Benennung der 3MRGN und 4MRGN. 3MRGN steht für multiresistente gramnegative Stäbchen Bakterien mit Resistenzen gegen drei von vier Antibiotikagruppen und 4MRGN für multiresistente gramnegative Stäbchen Bakterien mit Resistenzen gegen vier von vier Antibiotikagruppen. Neben dem Resistenzverhalten können sich Erreger zusätzlich durch differenzierte Virulenzeigenschaften voneinander unterscheiden (RKI, 2012). Die in dieser Arbeit aufgeführte Virulenzeigenschaft ist die der ESBL-bildenden Erregergruppen. Extended-Spectrum-Betalaktamasen beschreiben die Bildung von β -Laktamasen; inaktivierende Enzyme die den sogenannten β -Laktam-Ring des Antibiotikums spalten, was wiederum zu einem Wirkungsverlust des Antibiotikums führt. ESBL-bildende Bakterien sind gegen die Antibiotikagruppen der Penicilline und Cephalosporine resistent. Des Weiteren gibt es Bakterien die ähnliche, auf Enzymen basierende Mechanismen, entwickeln und Resistenzen gegen die Antibiotikagruppe der Carbapeneme bilden. Carbapenemasebildende Bakterien sind in dieser Stichprobe jedoch nicht weiter spezifiziert worden (Ziesing & Fille, 2016).

2.3.2.1 Methicillinresistenter *Staphylococcus aureus*

Der methicillinresistente *Staphylococcus aureus* ist ein grampositiver Erreger, der sowohl die Haut und Schleimhäute von Menschen als auch von Tieren besiedeln kann. Bei circa 10 – 20% der Menschen, die einen MRSA Trägerstatus aufweisen, sind vornehmlich die Nasenvorhöfe und der Mund-Rachenraum mit Bakterien besiedelt. Eine durch MRSA verursachte Infektion kann sich in Form einer Hautinfektion mit Abszessen und Furunkeln äußern, aber auch schwerwiegendere Infektionskrankheiten wie eine Pneumonie³, Sepsis oder Endokarditis⁴ verursachen. Durch MRSA verursachte Infektionen weisen in Deutschland eine Letalität von bis zu 40% auf (Dettenkofer et al., 2018). Die Resistenzmechanismen der *Staphylococcus aureus* Stämme können variieren und sich zwischen einer 4-fachen bis hin zu einer 9-fachen Resistenz unterscheiden (Schimmelpfennig, 2014). MRSA Stämme, die den sogenannten Panton Valentine Leukozidin (PVL) Virulenzfaktor besitzen, können aufgrund bestimmter Toxine auch bei

³ Pneumonie = med. Fachterminus für Lungenentzündung

⁴ Endokarditis = Entzündung der Herzinnenhaut

gesunden Personen mit einer relativ intakten Haut Infektionen verursachen. PVL-bildende MRSA Stämme können durch rezidivierende Infektionen für betroffene Patienten eine besondere psychische und physische Belastung darstellen (Becker et al., 2014).

Neben dem klassischen Vorkommen von MRSA in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen, existieren auch so genannte „Community-acquired“ MRSA Erreger, die Personen ohne spezifische Risikofaktoren kolonisieren. Auch im Bereich der Nutztierhaltung, insbesondere bei Schweinen, sind MRSA Stämme nachweisbar. In diesem Fall wird von „Livestock-associated“ MRSA Stämmen gesprochen (Pletz et al., 2015).

2.3.2.2 Escherichia coli

Escherichia coli, kurz *E. coli*, ist einer der häufigsten Erreger von Infektionen des Urogenital- und Gastrointestinaltrakts, dessen Resistenzbildung in den vergangenen Jahren stetig zugenommen hat (RKI, 2012). *E. coli* gehören zu der Gruppe der Enterobakterien, die sich aus verschiedenen Gattungen der gramnegativen Stäbchenbakterien zusammensetzen. Diese Bakterien gehören zu der physiologischen Mikrobiota des menschlichen oder tierischen Darmtraktes und können sich sowohl unter aeroben, als auch unter anaeroben Bedingungen vermehren. In der molekularen Biotechnologie wird *E. coli* außerdem als ein primärer Indikator für fäkal verunreinigtes Wasser oder Lebensmittel verwendet (Suerbaum et al., 2016).

Die sogenannten fakultativ pathogenen *E. coli* Stämme können neben Darm- und Harnwegsinfektionen auch eine Pneumonie verursachen oder in die Blutbahn gelangen und zu einer Sepsis führen. Die relevanten Resistenzfaktoren der *E. coli* Stämme stellen die β -Laktamasen dar, die verschiedene Antibiotika wie Penicilline und Cephalosporine inaktivieren und somit die antibakteriellen Substanzen unwirksam machen. Diese ESBL Enzyme, sind bei *E. coli* Bakterien immer häufiger zu finden und vermitteln ein erweitertes Resistenzspektrum, welches nicht nur unter *E. coli* Stämmen weitergegeben wird, sondern auch speziesübergreifend auf andere Enterobakterien übertragen werden kann (ebd.).

2.3.2.3 Klebsiella pneumoniae

Klebsiella pneumoniae (*K. pneumoniae*) Bakterien gehören ebenfalls zu den opportunistischen Enterobakterien und können neben Harnwegsinfektionen, Wundinfektionen und Septitiden, bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen auch zu schwerwiegenden Pneumonien führen (Kayser & Böttger, 2014). Diese Bakterienart gehört zu der Gattung der Klebsiellen, die in der Natur sowohl im Wasser, auf der Erde und

auf Pflanzen vorkommen. Klebsiellen sind bei circa 30% der gesunden Bevölkerung im Darm oder oberen Respirationstrakt zu finden beziehungsweise angesiedelt. Bei Angestellten in Krankenhäusern ist der Anteil besiedelter Personen sogar noch höher.

Aufgrund fehlender Geißeln sind Klebsiellen unbeweglich, unterscheiden sich jedoch durch 70 unterschiedliche Kapseltypen voneinander (Josehans & Hahn, 2016).

Die Untergruppe der *K.pneumoniae* befällt häufig abwehrgeschwächte Patienten im ambulanten Bereich, auf Intensivstationen und in onkologischen Abteilungen. Neben der bereits zuvor genannten Pneumonie, können *K.pneumoniae* auch Exazerbationen⁵ von chronischen Bronchitiden verursachen. Eine Besiedlung mit *K.pneumoniae* im Bereich der Nasenschleimhaut kann zu einer chronischen Infektion mit Borkenbildung führen, die sich im Verlauf auf Kehlkopf und Trachea⁶ ausbreitet.

Viele der *K.pneumoniae* Stämme sind aufgrund ihrer Multiresistenz schwer zu therapieren, da sie nicht nur ESBL-Bildner sein können, sondern auch Carbapenemasen bilden und gleichzeitig gegen mehrere Antibiotikaklassen resistent sind (ebd.).

2.3.2.4 Enterococcus faecium

Die ebenfalls medizinisch relevante Bakterienspezies *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) gehört der Gattung der grampositiven Kettenkokken an und wird der Familie der Enterococcaceae zugeordnet. Auch diese Erreger sind aufgrund ihrer antibiotikaresistenten Stämme von zunehmender Relevanz und treten immer häufiger in medizinischen Einrichtungen und besonders auf Intensivstationen auf. *E.faecium* Kolonisationen können bei immungeschwächten Patienten zu Harnwegsinfektionen, Weichteilinfektionen, Wundinfektionen, katheterassoziierten Infektionen und Sepsen führen, sowie gelegentlich auch Endokarditen verursachen (Gatermann, 2016).

Grundsätzlich sind Enterokokken von Natur aus resistent gegen äußere Einflüsse wie Hitze bis zu 45 Grad Celsius, pH Werte bis zu 9,6 und Salzkonzentrationen bis zu 6,5%. Die Bakterien sind in der physiologischen Dickdarmflora des Menschen und zahlreicher Säugetiere angesiedelt und überleben dort aufgrund ihrer Widerstandsfähigkeit gegen Galle. Der Darm ist gleichzeitig die Quelle endogen entstehender Enterokokkeninfektionen, von der die Erreger, durch Perforation oder Schmierinfektionen, in andere Körperregionen gelangen. Auch eine Infektion des Respirationstraktes ist durch *E.faecium* möglich und weist auf eine durch Antibiotika geförderte Kolonisation hin. Die Problematik der multiresistenten Erreger entsteht in dieser Bakterienspezies durch die vancomycinresistenten Enterokokkenstämm. VRE sind häufig nicht nur gegen das Antibiotikum Vancomycin

⁵ Exazerbation = med. Fachterminus für Verschlimmerung; Wiederaufleben einer Krankheit

⁶ Trachea = med. Fachterminus für Luftröhre

resistent, sondern weisen auch Resistenzen gegen den Wirkstoff Ampicillin auf. Die Prävalenz von VRE- Trägern liegt in Deutschland bei circa 1% (ebd.).

3. Epidemiologische Methoden

Die Epidemiologie befasst sich im Allgemeinen mit der Untersuchung des Auftretens und der Verteilung von Krankheiten und Krankheitsfolgen in der Bevölkerung. Indem sie unterschiedliche Einflüsse untersucht und Risikofaktoren für das Auftreten einer Krankheit identifiziert, schafft die Epidemiologie eine Grundlage für die Entwicklung, Durchführung und Evaluation gesundheitsbezogener Präventionsmaßnahmen (Gordis, 2014a).

Ein zentraler Bestandteil epidemiologischer Methoden ist es, die Faktoren einer Person oder Personengruppe zu ermitteln, die das Risiko erhöhen oder reduzieren können an einer definierten Krankheit zu erkranken. Dementsprechend werden sowohl Risiko- als auch Schutzfaktoren untersucht. Das Wissen über die Risiken oder Schutzfaktoren ermöglicht es, die Übertragung und Ausbreitung einer Krankheit zu unterbrechen und die Morbidität und Mortalität in der betroffenen Population zu senken (ebd.).

Zu den Methoden der Epidemiologie gehören verschiedene Studiendesigns, die sich im Aufbau und Ablauf der Untersuchung voneinander unterscheiden und je nach Design retrospektiv oder prospektiv ausgerichtet sind (Ammon, 2016). Die spezifischen Eigenschaften einer Fall-Kontroll Studie, die in dieser Untersuchung ihre Anwendung findet, werden im anschließenden Kapitel genauer erläutert.

3.1 Die Fall-Kontroll Studie

Grundlegend beinhaltet ein Studiendesign die Gesamtheit der Vorgehensweise, die im Rahmen einer Untersuchung oder Studie durchgeführt wird. Ziel ist es, mit dem entwickelten Studiendesign alle Gütekriterien des wissenschaftlichen Arbeitens zu erfüllen. Ein hohes Maß an Objektivität, Reliabilität und Validität fördert die Aussagekraft der Studienergebnisse. Des Weiteren kann das Auftreten von verfälschten Testergebnissen, durch ein genau definiertes Studiendesign sowie kontrolliertes Vorgehen vermieden werden (Diekmann, 2014).

Das in dieser Untersuchung gewählte Studiendesign, zählt zu dem Bereich der analytischen Epidemiologie. Ziel der analytischen Epidemiologie ist es, verschiedene Hypothesen in Bezug auf die Krankheitsentstehung zu analysieren und mögliche Risikofaktoren zu bestimmen, die mit der Krankheit vergesellschaftet sind. Ein klassisches Studiendesign der

analytischen Epidemiologie stellt die Fall-Kontroll Studie (case-control study) dar. Fall-Kontroll Studien sind eine wichtige Methode, um klinische Fragestellungen zu untersuchen und die Qualität des Gesundheitswesens zu gewährleisten (Vonberg & Mutters, 2018).

In einer Fall-Kontroll Studie werden, die mit der zu untersuchenden Krankheit, erkrankten Personen mit Personen ohne diese Erkrankung, unter Betrachtung verschiedener Faktoren, verglichen. Erkrankte Personen stellen in diesem Studienmodell die Fälle dar. Die Personen, die zum Vergleich ausgewählt werden, gehören dann der Kontrollgruppe an. Die Blickrichtung einer Fall-Kontroll Studie ist von dem Outcome aus rückblickend auf die Expositionen gerichtet, weshalb von einem retrospektiven Studiendesign gesprochen wird. Dieses Prinzip der Expositionsuntersuchung, gilt auch in prospektiven Fall-Kontroll Studien, in denen die Studienteilnehmer jedoch fortlaufend rekrutiert werden, was bei einer retrospektiven Fall-Kontroll Studie nicht der Fall ist. Dieses Studiendesign dient der Untersuchung von Risikofaktoren und ihrer Beziehung zu der untersuchten Erkrankung (Ammon, 2016).

Der retrospektive Charakter einer Fall-Kontroll Studie, bringt jedoch verschiedene Verzerrungsquellen oder systematische Fehler (Bias) mit sich, die die Aussagekraft der Ergebnisse verfälschen können. Die Auswahl der zugehörigen Kontrollen stellt hier den kritischen Faktor bei dem Design der Methode dar. Das sogenannte Matching, soll den genannten Fehlerquellen entgegenwirken und die Fall- und Kontrollgruppe möglichst gleich stellen. Typische Parameter, die zum Matching verwendet werden, stellen zum Beispiel das Alter oder das Geschlecht dar. Es gilt allerdings zu beachten, dass diese Parameter anschließend nicht mehr auf ihren Einfluss auf das Outcome untersucht werden können (ebd.).

Bei der Rekrutierung der Fälle, sollten wenn möglich, neue Fälle ausgewählt werden, die keine bereits vorbestehenden Fälle sind. Die Identifikation der Fälle aus einer Population, ist mit modernen Verfahren und computergestützten Programmen, die heutzutage eine häufige Anwendung bei gesundheitsbezogenen Daten finden, relativ einfach durchzuführen. Die Fälle werden anschließend aufgrund der Erkrankung, nicht anhand der vermuteten Exposition ausgewählt. Essenziell ist an dieser Stelle die zuvor festgelegte Definition, die einen Fall genau beschreibt (Gordis, 2014b).

Die Auswahl der Kontrollen stellt eine größere Gefahr für systematische Verzerrungen dar, da Kontrollen in der Regel keine natürlich definierte Gruppe abbilden, sondern zu dem Zweck der Studie, konstruiert werden. Aufgrund dessen sollte die Kontrollgruppe möglichst aus der selben definierten Population ausgewählt werden. Des Weiteren sollten die Kontrollen aus etwa der gleichen Zeit wie die Fälle stammen und denselben Ein- und

Ausschlusskriterien entsprechen. Die Schwierigkeit bei der Auswahl von Kontrollen liegt darin, dass Kontrollen sowohl die Fälle der untersuchten Population und ihre zugehörigen Eigenschaften (das Outcome ausgenommen), als auch die Gesamtpopulation widerspiegeln sollen, um ein möglichst repräsentatives Ergebnis zu erlangen. Dies ist in Studien mit Patienten aus einem oder mehreren Krankenhäusern nur bedingt möglich, da die Patienten in den meisten Fällen aus der umliegenden Nachbarschaft oder der gleichen Stadt kommen oder erst durch verschiedene Abläufe und Prozesse in das betroffene Krankenhaus gelangt sind. Hierfür ist es fundamental, vor Beginn der Studie festzulegen, ob die Kontrollen in- oder außerhalb des Krankenhaussettings rekrutiert werden (ebd).

3.2 Zentrale Begriffe und Maßzahlen der Epidemiologie

Zentrale Begriffe und Maßzahlen der Epidemiologie, stellen unter anderem die Prävalenz und Inzidenz, sowie das Risiko beziehungsweise die Risikofaktoren dar.

Die Prävalenz und Inzidenz dienen der Beschreibung der Morbiditätswahrscheinlichkeit und sind Teil der deskriptiven Epidemiologie, jedoch unterschiedlich zu interpretieren. Eine Bestimmung dieser Maßzahlen hängt von dem jeweiligen Studiendesign ab, welches für eine Untersuchung gewählt wurde.

Die Prävalenz ist eine Gliederungs- oder Prozentzahl, die den Anteil erkrankter Personen an der Gesamtpopulation misst. Diese Maßzahl dient der Beurteilung der Krankheitsverteilung und beschreibt den Zustand oder das Ausmaß einer Krankheit in einer Bevölkerungsgruppe. Die Inzidenz oder auch kumulative Inzidenz hingegen, gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass eine zufällig ausgewählte Person in einer Population innerhalb einer zeitlich definierten Periode an der Krankheit neu erkrankt. Dieser Definition folgend beschreibt die Maßzahl der Neuerkrankungen die Entstehung einer Krankheit. An dieser Stelle wird davon ausgegangen, dass sich die Population in dem definierten Zeitraum nicht verändert hat (Kreienbrock, 2012).

Unter dem Begriff Risiko wird im Allgemeinen die Wahrscheinlichkeit verstanden, dass ein unerwünschtes Ereignis eintritt. In der Epidemiologie handelt es sich dabei um Beobachtungen über einen bestimmten Zeitraum, bei denen das Vorhandensein verschiedener Faktoren mit dem Eintreten einer Krankheit korreliert. Dabei kann es sich sowohl um Faktoren handeln, die das Risiko der Eintrittswahrscheinlichkeit erhöhen (Risikofaktoren), als auch verringern (protektive Faktoren) (Wille & Krämer, 2003).

Die in dieser Arbeit untersuchten vermuteten Risikofaktoren werden als Einflussgrößen definiert, die das Risiko einer Person, sich mit dem betroffenen Erreger zu infizieren, entweder erhöhen oder senken. Im Allgemeinen können solche Risikofaktoren sowohl

physikalische oder chemische Umwelteinflüsse sein, also auch individuelle Lebensgewohnheiten oder genetische und soziale Faktoren, die eine Krankheit begünstigen. Risikofaktoren wie das Alter, Geschlecht und genetische Faktoren sind jedoch nicht beeinflussbar. Das Vorliegen eines solchen Risikofaktors wird in der Epidemiologie auch als Exposition bezeichnet (Kreienbrock, 2012). Eine Person oder eine Personengruppe gilt dann als exponiert, wenn sie mit einem Risikofaktor in Verbindung steht oder in Kontakt gekommen ist. Eine Exposition kann sich sowohl über einen langen Zeitraum erstrecken, als auch zu einem bestimmten Zeitpunkt stattfinden. Im Verlauf einer epidemiologischen Studie wird dann in der Regel eine Gruppe die exponiert ist, mit einer nicht-exponierten Gruppe verglichen und das Ergebnis anschließend interpretiert (Weiß, 2013).

3.3 Infektionsepidemiologie

Einen spezifischen Bereich der Epidemiologie, stellt die Infektionsepidemiologie dar. Im Mittelpunkt der epidemiologischen Forschung stehen in diesem Fach die Infektionskrankheiten. Zentrale Aufgaben der Infektionsepidemiologie sind, ähnlich wie in der allgemeinen Epidemiologie, die Prävalenz und Inzidenz sowie epidemiologisch relevante Trends der Infektionskrankheiten zu beschreiben. Eine weitere Herausforderung ist es, die Übertragungs- und Ausbreitungswege der Infektionserreger in einer Bevölkerungsgruppe zu untersuchen und Risiko- oder Schutzfaktoren zu identifizieren. Auch die Frage nach der Übertragungsart stellt einen zentralen Gegenstand der Infektionsepidemiologie dar (Kärmer, A. 2003). Die unterschiedlichen Erregerquellen, Übertragungsweisen und Pathogenitätsmerkmale der Erreger und das schnell erforderliche Handeln bei Ausbrüchen, stellen eine zusätzliche Herausforderung in der Infektionsepidemiologie dar. Um den Ansprüchen dieses Fachgebietes gerecht zu werden, bedarf es neben dem allgemeinen epidemiologischen Wissen zusätzliche Kenntnisse in der Infektiologie und Mikrobiologie. Die interdisziplinäre Methodik der Infektionsepidemiologie fordert dementsprechend eine enge Zusammenarbeit von Infektionsmedizinern/innen, Epidemiologen/innen und Mikrobiologen/innen (Ammon, 2016).

Die Studie und Fragestellung dieser Arbeit entsprechen einer klassischen infektionsepidemiologischen Untersuchung. Im Mittelpunkt stehen die Risikofaktoren, die die Übertragung von MRE zwischen Kontaktpatienten beeinflussen. Hierfür wird im Rahmen eines Fall-Kontroll Studiendesigns eine Gruppe von Patienten, bei denen eine Übertragung stattgefunden hat, mit einer Gruppe verglichen, in der zwischen den Patienten eine Übertragung mit klinisch gängigen Methoden ausgeschlossen werden konnte. Durch die

Untersuchung der zugehörigen Einflussfaktoren und den Vergleich der zwei Gruppen, können anschließend erste Aussagen getroffen werden, wie hoch die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung zwischen Kontaktpatienten tatsächlich ist und welche Einflussfaktoren diese Übertragung begünstigen. Die Studie soll dazu beitragen, die Dynamik von Besiedlungen und Infektionen mit MRE und die damit verbundene Transmission und Ausbreitung der Erreger zu verstehen. Ein Teil der infektionsepidemiologischen Methodik ist es, die Erregerspezies von betroffenen Patienten zu bestimmen, zu analysieren und anhand genetischer Variationen miteinander zu vergleichen. Die Untersuchung geschieht aufgrund des spezifischen biotechnologischen Verfahrens stets in enger Zusammenarbeit mit der Mikrobiologie und verfügbaren molekularbiologischen Methoden.

3.3.1 Erregerquellen

Die Vielfalt der Krankheitserreger spiegelt sich ebenso in der Häufigkeit der verschiedenen Erregerquellen wider. Grundlegend wird bei einem Infektionsgeschehen zwischen endogen und exogen unterschieden. Bei einer endogenen Infektion, ist der Erreger bereits ein Bestandteil der patienteneigenen Flora, wie es bei einem bereits besiedelten Patienten der Fall ist. Von einer exogenen Infektion wird gesprochen, wenn der Erreger erst auf den Patienten übertragen wird und daraufhin eine Infektionsreaktion auslöst (Vonberg & Graf, 2016). Des Weiteren wird eine Quelle aus der ein Erreger stammt, zwischen einer primären und sekundären Quelle unterschieden. Der Ort an dem der Erreger angesiedelt ist und sich vermehrt, wird als primäre Quelle bezeichnet. Unter den Begriff der sekundären Quelle fallen leblose Materialien und Gegenstände, aber auch Drittpersonen, die bei der Übertragung von der primären Quelle auf einen Wirt eine Rolle spielen können (Kayser & Böttger, 2014).

Die Übertragung von MRE in Krankenhäusern und die daraus resultierende Kolonisation oder Infektion von Patienten kann durch unterschiedliche Quellen verursacht werden und ist nur begrenzt vermeidbar. Eine der häufigsten Erregerquellen für Infektionen, stellen Patienten selbst dar, die bereits mit einem Erreger besiedelt sind. Auch kann ein Patient, der einen Trägerstatus oder eine Infektion mit einem MRE hat, als sogenannter Indexpatient der Ausgangspunkt von Übertragungen auf einen oder mehrere Patienten sein. Eine weitere Erregerquelle, die für die Übertragung von MRE in Betracht gezogen wird, sind neben externen Besuchern und Familienangehörigen, auch die angestellten Mitarbeiter/innen eines Krankenhauses. In der Fachliteratur wird immer wieder von Ausbrüchen berichtet, die von kolonisierten oder infizierten Mitarbeiter/innen ausgegangen sind. Durch den täglichen Kontakt zu besiedelten Patienten und kontaminierten Materialien oder Arbeitsflächen, ist die

Wahrscheinlichkeit, dass ein/e Mitarbeiter/in einen Erreger auf der körpereigenen Flora trägt, erhöht. In dieser Hinsicht sind besonders Mitarbeiter/innen, die in mehreren Bereichen eines Krankenhauses arbeiten, von großer Bedeutung. Angestellte von Funktionsbereichen, Physiotherapeuten/innen oder Personen aus der Krankenhausküche bewegen sich in allen Fachbereichen des Krankenhauses und rotieren zwischen vielen verschiedenen Stationen. Dadurch ist nicht nur die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass ein/e Mitarbeiter/in mit multiresistenten Erregern in Kontakt kommt, sondern dass die Erreger zeitgleich über weite Teile des Krankenhauses streuen und wiederum auf andere Patienten oder Mitarbeiter übertragen werden (Vonberg & Graf, 2016).

Darüber hinaus stellen Medizinprodukte, wie zum Beispiel Venenkatheter, arterielle Gefäßzugänge, Harnwegskatheter, Magensonden, endotracheale Tuben oder Wunddrainagen in ihrer Anwendung eine potentielle Erregerquelle dar. Ob diese Medizinprodukte ein erhöhtes Risiko haben, schon vor oder während der Anwendung mit einem MRE kontaminiert zu sein, hängt in der Regel von der Handhabung und anschließender Verwendung am Patienten ab. Schon beim Öffnen der steril verpackten Materialien oder der Benutzung an einem Patienten besteht durch die Hände der Mitarbeiter, die patienteneigene Flora oder andere Partikel aus der Umwelt das Risiko einer Kontamination.

Die soeben genannte Umwelt, beziehungsweise Umgebung eines Patienten ist als Erregerquelle ebenfalls von großer Bedeutung. Unter diesem Aspekt werden sowohl kontaminierte Gegenstände und Oberflächen im Patientenzimmer, als auch Wasser und Luft in Betracht gezogen. Je intensiver der Kontakt des Patienten zu Gegenständen wie der Bettwäsche, dem Nachttisch oder der Toilette besteht, desto wahrscheinlicher ist eine Kontamination. Diese kontaminierten Oberflächen stellen daraufhin eine potentielle Erregerquelle für Patienten, die im gleichen Patientenzimmer liegen, dar (ebd.).

3.3.2 Übertragungswege

Auch der Übertragungsweg spielt in der Infektionsepidemiologie eine wichtige Rolle, um die Dynamik und Verbreitung der Erreger nachzuvollziehen und präventiv eingreifen zu können. Grundlegend wird bei einem Übertragungsweg zwischen einer direkten und indirekten Übertragung unterschieden (Krämer & Wille, 2003).

Einer der häufigsten Transmissionswege von MRE ist der direkte oder indirekte Kontakt. Einen direkten Übertragungsweg stellt der (Haut-) Kontakt zwischen Patienten und Krankenhausmitarbeitern/innen dar. Hierbei können Erreger von der Flora des Patienten an den/die Mitarbeiter/in übertragen werden, oder Erreger die der/die Mitarbeiter/in bereits auf der Haut trägt, an den Patienten weitergegeben werden. Wie bereits zuvor erwähnt, bildet

diese Übertragung eine besondere Gefahr in der Verbreitung der MRE auf Krankenhausstationen ab. Wohingegen von einem indirekten Kontakt gesprochen wird, wenn eine Transmission durch verunreinigte und kontaminierte Oberflächen der patientennahen Umgebung stattfindet. Gegenstände wie Bettgitter, Toilettenstühle, Türgriffe, Nachtschränke und medizinische Produkte, wie Blutdruckmanschetten, Stethoskope, Thermometer oder Endoskope stellen an dieser Stelle ein zwischenzeitliches Erregerreservoir dar (Vonberg & Graf, 2016).

Neben den Übertragungswegen des direkten oder indirekten Kontaktes, können Erreger auch über Tröpfchen oder Luftaerosole übertragen werden. Diese Art der Übertragung ist besonders in der Infektionsprävention von Bedeutung und beeinflusst die Wahl der richtigen Schutzmaßnahmen. Des Weiteren hängt die Wahrscheinlichkeit der Tröpfchen- oder Luftübertragung von der Umweltresistenz der Erreger ab. Eine indirekte Übertragung von MRE über die Luft ist bisher in dieser Form nicht beschrieben worden. Auch ein weiterer indirekter Transmissionsweg, der über Vektoren (Insekten wie z.B. Mücken) stattfindet, spielt in deutschen Krankenhäusern keine Rolle (ebd.).

Jedoch ist bei dem Thema des Übertragungsweges zusätzlich zu erwähnen, dass auch zwischen Erregern bestimmte Übertragungen stattfinden können. Bei diesen Transmissionen handelt es sich um die Weitergabe der Erbinformation. Auch neu entwickelte und pathogene Eigenschaften oder Resistenzmechanismen, die besonders bei der Verbreitung von MRE relevant sind, können in dieser Erbinformation enthalten sein. Diese Eigenschaften können sowohl bei der Vermehrung eines Bakteriums an die nachfolgende Zelle weitergegeben werden (vertikale Übertragung), als auch an bereits existierende Bakterien übertragen werden (horizontale Übertragung). Durch die horizontale Transmission können Resistenzmechanismen auch an Bakterien einer anderen Art oder Gattung übertragen werden. Diese Fähigkeit ist unter anderem bei ESBL-bildenden Enterobakterien zu beobachten (Vonberg & Mutters, 2018).

3.3.3 Bekannte Risikofaktoren

Bei der Übertragung von multiresistenten Erregern werden derzeit unterschiedliche Risiken und spezifische patientenbezogene Risikofaktoren vermutet. Jedoch konnte bisher kein spezifischer Zusammenhang zwischen verschiedenen Expositionen und dem Risiko einer MRE Kolonisation belegt werden. In der Literatur sind immer wieder Informationen über die Risikofaktoren einer behandlungsassoziierten Infektion zu finden, jedoch gibt es nur wenige Studien, die die potentiellen Risikofaktoren einer reinen Übertragung von MRE und einer damit verbundenen Kolonisation untersuchen. Vereinzelt internationale Studien, die sich

auf ESBL-produzierende Enterobakterien oder MRSA Stämme konzentriert haben, ergaben Risikofaktoren, wie Auslandsaufenthalte oder Kontakte zu ausländischen Gesundheitseinrichtungen, vorrangigene Antibiotikatherapien, Aufenthalte in einem Krankenhaus, insbesondere auf einer Intensivstation, berufliche Tätigkeiten in medizinischen Einrichtungen oder ein jüngeres/ älteres Alter der betroffenen Patienten (van Bijnen et al., 2015; Fankhauser et al., 2009; Hilty et al., 2012). Auch eine Studie, die das Risiko einer VRE Transmission zwischen Patienten mit einer Bakteriämie und Kontaktpatienten untersuchte, weist auf Risikogruppen mit vorangegangenen Krankenhausaufenthalten und langen Antibiotikatherapien hin. Des Weiteren zeigen die Ergebnisse ein erhöhtes Risiko bei multimorbiden Patienten auf (Mutters et al., 2013). Diese Ergebnisse stellten einen Anhaltspunkt für die Auswahl der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Einflussfaktoren.

4. Methode

Das folgende Kapitel stellt das methodische Vorgehen, der vorliegenden Abschlussarbeit und der damit verbundenen Durchführung einer epidemiologischen Studie vor. Neben der Erläuterung des angewandten Studiendesigns, werden die spezifischen Begriffe „Kontaktpatienten“, „Kontaktzeit“ und „Übertragung“ definiert, die für das Verständnis der Untersuchung und die Datengewinnung essenziell sind. Dies soll zu dem Verständnis der Thematik beitragen und das Nachvollziehen der initialen Datengewinnung und der anschließenden Identifikation der Fälle und Kontrollen vereinfachen. Anschließend folgt die Beschreibung der Datensammlung und der dafür angewandten Methode. Das komplexe Verfahren der genetischen Analyse wird im folgenden Teil kompakt zusammengefasst und bildet die Grundlage für die Rekrutierung der finalen Fälle. Im darauffolgenden Abschnitt wird die Rekrutierung der Kontrollen beschrieben und die Erhebung und Kodierung der Risikofaktoren aller Patienten genauer erläutert, woraufhin der letzte Teil des vierten Kapitels mit der Begründung des statistischen Vorgehens schließt.

4.1 Literaturrecherche

Die primär durchgeführte Literaturrecherche, diente dem grundlegenden Verständnis der vorliegenden Thematik und ihrer zugehörigen Fachterminologie. Die Suche nach geeigneter Fachliteratur erfolgte in der medizinischen Bibliothek auf dem Charité Campus Berlin Mitte und in der Fachbibliothek der Freien Universität Berlin. Des Weiteren erfolgte eine

computergestützte Recherche in online Literaturdatenbanken. Die Internetrecherche erfolgte in der Onlinebibliothek der Charité und der Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg (HAW), sowie auf den Datenbanken PubMed, Embase, Free Medical Journals, Springer Link und in ausgewählten Fällen Google Scholar. Offizielle Internetseiten der World Health Organization, des Robert Koch-Institutes, des Center for Disease Control and Prevention und des Deutschen Gesundheitsministeriums wurden ebenfalls berücksichtigt. Die anschließende Literatursichtung beinhaltete neben Definitionen in Lehrbüchern, originale Studienberichte aus nationalen und internationalen Studien, Publikationen in wissenschaftlichen Zeitschriften und systematische Review Artikel. Die Recherche beinhaltete deutsch- und englischsprachige Literatur. Zentrale Begriffe der Literaturrecherche waren unter anderem „Infektionserreger“, „Antibiotikaresistenz“, „multiresistente Erreger“, „Kolonisation“, „nosokomiale Infektion“, „Surveillance multiresistenter Erreger“, „Übertragung“ („transmission“), „patient-to-patient transmission“, „Kontaktpatienten“, „Kontaktisolerung“, „DNA-Sequenzierung“, „Multilocus Sequenz Typisierung“, „cgMLST“, „single nucleotide polymorphism“, „single nucleotide variations in antibiotic multiresistant organism“, „Transmissionsprävention“ und „Risikofaktoren multiresistente Erreger“. Außerdem wurden Synonyme und verwandte Begriffe verwendet, um eine möglichst ausgeweitete Übersicht über den Stand der Literatur zu erlangen. Eine anschließend engere Auswahl, der für die Fragestellung relevantesten Artikel und Studienberichten, erfolgte durch die Überprüfung der Titel und Abstracts.

Die durchgeführte Literaturrecherche stellte die Basis für die Planung und Durchführung der vorliegenden Studie dar. Vorangegangene Studien, mit ähnlichen Fragestellungen und Methoden, fungierten als Vorlage für die spezifische Planung des Studiendesigns und der darin enthaltenen Definitionen. Außerdem trug die Literaturrecherche zu einem grundlegenden Verständnis über die Methodik der DNA-Sequenzierung und die damit verbundene Interpretation der Übertragungen bei.

4.2 Studiendesign und Ablauf

In der vorliegenden Arbeit wurde zur Untersuchung der Risikofaktoren bei MRE Transmissionen zwischen Kontaktpatienten eine retrospektive Fall-Kontroll Studie mit gematchten Fällen und Kontrollen angewandt, die an dem Klinikum Charité – Berlin Universitätsmedizin durchgeführt wurde. Die Stichprobe dieser Studie beschränkt sich auf dieses Setting und beinhaltet ausschließlich Patienten, die stationär an der Charité behandelt wurden. Dabei wurden alle Stationen der drei Standorte Charité Mitte, Virchow und Steglitz berücksichtigt.

Die Stichprobenauswahl erfolgte durch eine systematische Datenabfrage, die für den Zeitraum Januar 2013 bis Dezember 2016 durchgeführt wurde.

Die Fälle und Kontrollen sind aus Pärchen zusammengesetzt, die jeweils aus einem Indexpatienten und einem Kontaktpatienten bestehen. Dieser Definition folgend, besteht ein Fall-Pärchen aus einem Index- und einem Kontaktpatienten, bei denen eine Übertragung nachgewiesen werden konnte und ein Kontroll-Pärchen aus einem Index- und einem Kontaktpatienten, zwischen denen eine Übertragung ausgeschlossen wurde.

Der gesamte Studienablauf und die vorrausgehende Rekrutierung der Stichprobe, erfolgte in mehreren Abschnitten. Der Prozess der Datengewinnung begann mit der computergestützten Abfrage nach potentiellen Fall-Pärchen. In den darauffolgenden Schritten, erfolgte die molekularbiologische Analyse der potentiellen Fall-Pärchen und die anschließende Systemabfrage nach den Kontroll-Pärchen. Der angewandte Code und die biotechnologische Methode werden in den Kapitel „Datenerhebung“ und „DNA-Sequenzierung“ genauer beschrieben.

Die finale Erhebung und Auswahl der zu berücksichtigenden Risikofaktoren, basierte auf den Ergebnissen vorangegangener Studien und den Erfahrungen der Fachärzte/innen und Wissenschaftler/innen, die diese Studie betreuen. Woraufhin im letzten Schritt die Daten zusammengetragen und für die Analyse kodiert und statistisch ausgewertet wurden.

4.2.1 Definition Kontaktpatienten und Kontaktzeit

Die Begriffe „Kontaktpatienten“ und „Kontaktzeit“, die in der Rekrutierung der Stichprobe und der damit verbundenen Datengewinnung von zentraler Bedeutung sind, wurden zu Beginn der Untersuchung klar definiert. Diese Definitionen sind grundlegend für die computergestützten Abfragen der Datenbank.

Die Kontaktpatienten sind als Pärchen festgelegt, die jeweils aus zwei Patienten bestehen. Der Kontakt zwischen zwei Patienten, ist durch den gemeinsamen Aufenthalt in einem Patientenzimmer (Zwei- oder Mehrbettzimmer) definiert. Die Pärchen bestehen aus einem Index- und einem Kontaktpatienten. Die Index- und Kontaktpatienten sind wie folgt definiert.

Indexpatient: Ein Patient bei dem eine Kolonisation oder Infektion mit MRE nachgewiesen wurde, also ein positiver Befund eines multiresistenten Erregers vorliegt. Dieser Befund muss während des berücksichtigten Aufenthaltes festgestellt worden sein (kein Befund vor stationärem Aufenthalt).

Kontaktpatient: Ein Patient der mit dem Indexpatienten durch den Aufenthalt im gleichen Patientenzimmer in Kontakt gekommen ist und im folgenden Verlauf (nach dem ersten Kontaktdatum) auf den gleichen Erreger positiv getestet wurde.

Die Abfrage nach den Kontaktpatienten erfolgte durch die Prüfung der jüngsten positiven Befunde (Entnahmedatum der Abstrichprobe) in dem Zeitraum nach dem Datum des Erstkontaktes + 14 Tage. Die zugehörige Kontaktzeit der Kontaktpatienten ist dementsprechend wie folgt definiert.

Kontaktzeit: Die Kontaktzeit wird in Tagen gezählt (nicht 24h), die beide Patienten zusammen in einem Patientenzimmer verbracht haben. Es wird unterschieden zwischen dem ersten Kontaktdatum und dem letzten Kontaktdatum, woraus anschließend die Differenz gebildet wird. Es gilt außerdem das Datum der Probenentnahme des Indexpatienten als zeitlich jünger und das Entnahmedatum des Kontaktpatienten als zeitlich älter zu berücksichtigen.

In Anlehnung an die Transplantationsterminologie wird der Indexpatient im mikrobiologischen Kontext auch als Donor und der Kontaktpatient als Acceptor bezeichnet. Des Weiteren ist zu beachten, dass ein Indexpatient zum Beispiel in einem Mehrbettzimmer die Erregerquelle für mehrere Kontaktpatienten darstellen kann. Wiederum kann ein initialer Kontaktpatient im zeitlichen Verlauf zum Indexpatient für andere Kontaktpatienten werden. Aufgrund dessen ergab der erste Datenauswurf Dopplungen einiger Patientennamen, welche sowohl als Donor, als auch in einem anderen Pärchen als Acceptor auftauchten.

4.2.2 Definition Übertragung

Die Definition der Übertragung stellt ebenfalls eine entscheidende Rolle in der Datenabfrage dar. Um erste potentielle Kontaktpatienten, bei denen eine Übertragung vermutet werden kann, zu identifizieren und für die spezifischere Analyse aus der Datenbank zu filtern, wurde die Übertragung in der computergestützten Abfrage wie folgt definiert:

Potentielle Übertragung: Es wird von einer potentiellen Übertragung ausgegangen, wenn bei einem Kontaktpatient die gleiche Erregerspezies wie bei dem potentiell zugehörigen Indexpatienten gefunden

wurde und die Bedingung der definierten Patienten und Kontaktzeit erfüllt ist.

Die Zuordnung möglicher Kontaktpatienten, erfolgte in der systematischen Datengeneration anhand der diagnostizierten Erreger und den zugehörigen Klassifikationen MRSA, VRE, ESBL und 3- oder 4MRGN. Die spezifischen Erreger sind, je nach ihrem mikrobiologischen Befund und der vorliegenden Charakteristik, diesen Attributen zugeordnet. Der Definition folgend, ergab die Datenabfrage zwei passende Kontaktpatienten, wenn bei beiden Patienten ein Befund des gleichen Erregers vorlag. Zu berücksichtigen war an dieser Stelle, dass der jeweilige Befund sowohl bei dem Index- als auch bei dem Kontaktpatienten aus der gleichen Körperregion stammt (*siehe Tabelle 1*). Es ist außerdem zu beachten, dass die Erregerspezies *E.coli* und *K.pneumoniae* als ESBL-Bildner auftreten können, aber auch in Form von 3- oder 4MRGN vorliegen können (*siehe Tabelle 1*).

Erregerspezies in dieser Fall – Kontroll Studie

Attribut Abkürzung	Erregerspezies	Lokalisation der Probenentnahme
MRSA	Staphylococcus aureus	Nase – Rachen Abstrich
VRE	Enterococcus faecium	Rektalabstrich
ESBL	Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae	Rektalabstrich
3MRGN	Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae	Rektalabstrich
4MRGN	Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae	Rektalabstrich

Tab. 1: Zuordnung der Erregerspezies und Abstrichlokalisationen (eigene Darstellung).

4.3 Datenerhebung

Die computergestützte und ursprüngliche Gewinnung der Daten, erfolgte in enger Zusammenarbeit mit den Mitarbeitern der Informationstechnik – Abteilung (IT) des Instituts für Hygiene und Umweltmedizin der Charité. Mit Hilfe einer systematischen Abfrage der Charité-internen Patientendatenbanken, sollten die zu untersuchenden Fälle und Kontrollen, die die Stichprobe darstellen, rekrutiert werden. Diese Abfrage erfolgte anhand der zuvor erläuterten Falldefinitionen. Der dafür definierte Code berücksichtigte alle Patienten aus den Patientendatenbanken der Bewegung und dem intranet-basierten Electronic Pathogene Surveillance System (EPSS), welche für die Patientendokumentation und Surveillance von Ärzten/innen, Hygienefachkräften und Stationsmitarbeitern/innen

betrieben werden, sowie allen archivierten Befunden der Labordatenbank. Die Bewegungsdaten stammen aus dem Datenverwaltungsprogramm SAP 740 und bilden alle Patientenbewegungen und Verlegungsdaten in und aus dem Krankenhaus, sowie zwischen den Stationen und von Bett zu Bett ab.

Die systematische Abfrage der Datenbanken berücksichtigte alle Befunde mit multiresistenten Erregern, auf allen Stationen der Charité, für den Zeitraum Januar 2013 bis Dezember 2016. In der Abfrage der Bewegung, wurde zusätzlich der Raum und die Station der Patienten ermittelt. Des Weiteren wurde die minimale und maximale Liegedauer eines Patienten erfasst. Bei der Abfrage der Fälle, erfolgte außerdem die Ermittlung der Einfriernummern⁷, um das zugehörige Erregermaterial später für die DNA-Sequenzierung zu verwenden. An dieser Stelle ist zu berücksichtigen, dass nur stationäre Befunde während der Aufenthaltszeit berücksichtigt wurden.

Die bereits zuvor genannten Definitionen der Kontaktpatienten und Übertragung wurden in den Code ebenfalls integriert. Der entscheidende Unterschied in der Abfrage der Kontrollen, lag in dem negativen Befund der Kontaktpatienten und damit ein Ausschluss einer möglichen Übertragung.

4.3.1 DNA Sequenzierung

Nach der Durchführung der Datenabfrage und der damit verbundenen Identifikation der potentiellen Fälle, folgte die molekularbiologische Untersuchung der Stichprobe, um tatsächlich stattgefundenen Übertragungen, anhand der gleichen cgMLST Typen zu identifizieren. Hierfür wurden alle Abstrichproben (Patientenisolate/ Isolate) und die darin enthaltenen Erreger, auf ihre genetischen Variationen analysiert. Hierbei ist es wichtig zu erwähnen, dass an der Charité alle Patientenisolate für 10 Jahre eingefroren und archiviert werden. Die zu untersuchenden Isolate der betroffenen Patienten, konnten demnach dem Archiv entnommen werden und mithilfe der cgMLST Methodik bestimmt werden. Diese Technik bestimmt die Nukleotid-Reihenfolge eines DNA-Einzelstranges eines Erregers und vergleicht das Sequenzierungsergebnis mit bekannten Referenzsequenzen einer Datenbank. Hierfür werden sogenannte Loci aus dem bakteriellen Genom amplifiziert und deren Sequenzen ermittelt. Diese Loci stammen bei dem cgMLST Verfahren aus dem Kerngenom, welche aber dennoch eine bestimmte Variabilität aufweisen, wodurch anschließend auch verschiedene Isolate der gleichen Spezies unterschieden oder einander zugeordnet werden können. Mit Hilfe dieser identifizierten Sequenz-Typen, ist anschließend

⁷ Einfriernummer = Systematisch erfasste Identifikationsnummer des Patientenisolates (angelegte Kultur der Abstrichprobe)

ein Vergleich der untersuchten Erreger möglich. Diese molekularbiologische Untersuchung erfolgte bei 115 Patientenisolaten.

Für die Sequenzierungen der Patientenisolate wurden die entsprechenden Proben über Nacht bei 37°C auf sogenannten Columbia – Blutagarplatten kultiviert. Nach der Kultivierung der bakteriellen Erreger, wurde anschließend das Zellmaterial zur Extraktion der DNA verwendet. Für diesen Prozess wurde das DNeasy UltraClean Microbial Kit von Qiagen verwendet. Das für diesen Vorgang genutzte Kit basiert auf der Kombination eines mechanischen und chemischen Zellaufschlusses. Die daraus extrahierte DNA wurde anschließend mit dem Nextera XT DANN Librarypräparationskit von Illumina aufgearbeitet. Das Protokoll dieser Methode umfasst die folgenden Schritte: (1) Tagmentierung der genomischen DNA, (2) Amplifizierung der Fragmente, (3) Aufreinigung der PCR – Produkte, (4) Normalisierung der Library und (5) Poolen und Denaturieren der verschiedenen Proben. Anschließend erfolgte die Sequenzierung dieser Proben mit Hilfe des MiSeq Sequenzierers von Illumina unter der Verwendung des Reagenzien Kits v2. Für die darauffolgende Analyse der sequenzierten DNA Proben wurde die Ridom SeqSphere+ Software Version 4.1.9 verwendet (Illumina, 2018).

4.3.2 Identifikation der Fälle und Kontrollen

Die generierten Sequenz- und cgMLST Typen der Patientenisolate wurden anschließend den Pärchen zugeordnet und in eine Excel-Tabelle übertragen. Folgend wurden die Sequenz – und cgMLST Werte zwischen dem zugehörigen Donor und Acceptor verglichen. Es konnte eine Übertragung ausgeschlossen werden, wenn verschiedene cgMLST Werte vorlagen. Bei einem identischen cgMLST Wert wurde das Patientenpärchen als Fall identifiziert und in die Stichprobe mit aufgenommen.

Nach der Identifikation der vorhandenen Fall-Pärchen, wurde der Code, der für die erste Abfrage der Datenbank genutzt wurde, der Definition eines Kontroll-Pärchens angepasst. Dabei wurde der gleiche Code verwendet, der für die Abfrage der Fälle diente, mit dem Unterschied, dass die Befunde der Kontrollabstriche bei den Kontaktpatienten negativ sein mussten. Auch dieser Abstrich musste innerhalb von zwei Wochen nach dem letzten Kontaktdaten zu dem Indexpatienten, erfolgt sein. Um den Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen verständlicher zu gestalten, ist in der folgenden Tabelle ein Beispiel aufgeführt (*siehe Tabelle 2*).

Nachdem die computergestützte Systemabfrage nach potentiellen Kontrollpatienten gelaufen war, wurde der Datensatz systematisch nach Kontroll-Pärchen, die zu den Fall-

Pärchen passen, durchsucht. Dabei wurde für jeden individuellen Fall eine passende Kontrolle gesucht. Das sogenannte Matching erfolgte nach den jeweiligen Stationen und Kontaktzeiten der Fälle, sowie der Art des Erregers. Dementsprechend hat ein Kontroll-Pärchen auf der gleichen Station gelegen, wie die Fall-Patienten und weist wenn möglich den gleichen Kontaktzeitraum auf. Der Indexpatient des Kontroll-Pärchens wurde außerdem mit dem gleichen Erreger positiv getestet. Da es sich ohnehin schwierig gestaltete, passende Kontrollen zu allen Fällen zu finden, wurde der Kontaktzeitraum auf plus/minus zwei Monate erweitert.

Befund zwischen gematchten Fällen und Kontrollen – Beispiel

Funktion	Patient	Kontaktzeit in Tagen	Kontakt- funktion	Befund (Kontroll-) Abstrich	Erreger Attribut	Erreger	cgMLST Typ
Fall	A	5	Indexpatient	positiv	ESBL	E.coli	24
	B	5	Kontaktpatient	positiv	ESBL	E.coli	24
Kontrolle	C	3	Indexpatient	positiv	ESBL	E.coli	539
	D	3	Kontaktpatient	negativ	-	-	-

Tab. 2: Unterschied des Abstrich Befundes zwischen Fall- und Kontroll Pärchen (eigene Darstellung).

Initial sollte ein 1:2 Matching erfolgen, welches für einen Fall jeweils zwei Kontrollen vorsieht. Da die Datenabfrage aber deutlich weniger Kontrollen ergab, war dies nicht möglich. Demnach erfolgte ein 1:1 Matching, in dem für jedes Fall-Pärchen ein passendes Kontroll-Pärchen rekrutiert wurde.

Zusammenfassend wurden von insgesamt 115 sequenzierten Patientenisolaten, 25 Transmissionen bestätigt. Unter diesen 25 Fällen, waren drei Mutter-Säugling Pärchen, die aufgrund differenzierter Bedingungen und einer möglichen Verzerrung aus der Stichprobe genommen wurden. Des Weiteren konnten im Verlauf der Studie in zwei weiteren Fällen, die zugehörigen Patientenakten nicht zur Verfügung gestellt werden und somit eine Erhebung der möglichen Risikofaktoren nicht stattfinden. Daraufhin lag die Anzahl der Fälle bei 20 Pärchen. Da die Rekrutierung der Kontrollen, deutlich weniger passende Patienten ergab, beschränkt sich die finale Stichprobe dieser Untersuchung auf 10 Fälle und 10 Kontrollen und beinhaltet insgesamt 40 Patienten. Welche Probleme dies in der geplanten Analyse mit sich bringt, und mit welchen statistischen Alternativen fortgefahren wurde, wird in dem Kapitel der Statistischen Analyse genauer erläutert.

4.3.3 Erhebung der Risikofaktoren

Der finale Schritt der Datensammlung und der damit verbundenen Erhebung der möglichen Risikofaktoren, erfolgte durch die Einsicht der analogen und digitalen Patientenakten. Die in dieser Studie berücksichtigten Einflussfaktoren sind das Alter, das Geschlecht, der Komorbiditätsindex, medizinisch vorhandene Devices wie der Zentrale-Venen-Katheter (ZVK), der periphere Venenkatheter und der Harnwegskatheter, sowie der Aufenthalt auf einer Intensivstation und eine durchgeführte Operation. Des Weiteren wurden die vermuteten Risikofaktoren einer Antibiotikatherapie berücksichtigt, in dem eine Antibiotikagabe vor dem Kontaktdatum, während der Kontaktzeit und nach dem Kontaktdatum erfasst wurde.

Die Datenerfassung erfolgte für alle Index- und Kontaktpatienten, sowohl die der Fälle als auch Kontrollen. Hierfür wurde jede Patientenakte kontrolliert, auf die genannten Faktoren geprüft und die ermittelten Daten in einer Tabelle zusammengefasst. Der zuvor erwähnte Komorbiditätsindex, wurde einer separaten digitalen Datei entnommen, in der für jeden Patienten der Wert des sogenannten Charlson Score dokumentiert wird. Der Charlson-Komorbiditätsindex dient der Einschätzung der Morbidität und Mortalität eines Patienten. Die Beurteilung erfolgt durch die Erfassung einer standardisierten Punktebewertung, die 19 prognostisch relevante Erkrankungen enthält. Zu diesen Erkrankungen gehören zum Beispiel Herz- und Gefäßerkrankungen, Lungenfunktionsstörungen, Lebererkrankungen oder zerebrovaskuläre Erkrankungen und Demenz. Je höher der Punktwert eines Patienten ist, desto höher ist die Komorbidität (Pschyrembel, 2016).

Nach dem Erfassen und Zusammentragen der vermuteten Risikofaktoren, wurden alle Faktoren und ihre Ausprägungen für die anschließende Generierung der Variablen kodiert.

4.4 Statistische Analyse

Im Folgenden werden die in dieser Studie durchgeführten statistischen und mathematischen Analyseschritte vorgestellt und erläutert. Die initial geplante multivariate Analyse zur Berechnung und Quantifizierung der vermuteten Risikofaktoren, konnte aufgrund der geringen Anzahl an identifizierten Fällen und Kontrollen nicht durchgeführt werden. Da die erforderliche Fallzahl von der Anzahl der Einflussfaktoren und der zu erwartenden Effektstärke abhängt, sind in einer kleinen Stichprobe nur sehr starke Zusammenhänge nachweisbar. Hinzu kommt, dass die Literatur eine allgemeine Faustregel zu Grunde legt, dass die Variablen in einem multivariaten Modell, wie der Regressionsanalyse, mindestens 40 Beobachtungen aufweisen sollten (Schneider et al., 2010). Da dies in der vorliegenden Stichprobe nicht der Fall ist und die Anzahl der Fälle und Kontrolle insgesamt gering ausfällt,

ist an dieser Stelle nicht von einem aussagekräftigen Ergebnis auszugehen. Aufgrund dessen beschränkt sich die durchgeführte Analyse der Daten auf das deskriptive und bivariate Verfahren.

4.4.1 Hypothesen

Die zentrale Fragestellung dieser Arbeit beabsichtigt eine analytische Untersuchung des Transmissionsgeschehens von MRE zwischen Kontaktpatienten und die Identifikation möglicher Einflussfaktoren, die das Risiko einer Transmission erhöhen. Die daraus abgeleiteten Hypothesen, die zur Anwendung der statistischen Testverfahren dienen, sind von den zu untersuchenden Risikofaktoren abhängig. Da, wie bereits zuvor erwähnt, die Anzahl der Beobachtungen der erhobenen Risikofaktoren für ein multivariates Verfahren nicht ausreichen, ist lediglich ein Vergleich der Fälle und Kontrollen möglich. Dabei wurden die Kontaktpatienten der Fall-Pärchen mit den Kontaktpatienten der Kontroll-Pärchen verglichen und auf mögliche Unterschiede untersucht. Dies sollte Aufschluss darüber geben, ob sich Patienten, bei denen eine Transmission stattgefunden hat, in dem Vorhandensein vermuteter Risikofaktoren gegenüber den Patienten, bei denen keine Übertragung stattgefunden hat, unterscheiden.

Um alle vermuteten Risikofaktoren zu berücksichtigen, wurden die zu untersuchenden Hypothesen wie folgt aufgestellt.

Alter: *Fragestellung* – Gibt es einen Unterschied bei der Übertragung von multiresistenten Erregern zwischen älteren und jüngeren Patienten?
Null-Hypothese – Es liegt kein Unterschied bei der Übertragung von multiresistenten Erregern in dem Alter (Mittelwert) zwischen den Fällen und Kontrollen vor.

Geschlecht: *Fragestellung* – Gibt es einen signifikanten Unterschied bei einer Transmission von multiresistenten Erregern zwischen weiblichen und männlichen Patienten?
Null-Hypothese – Es liegt kein Unterschied bei der Transmission von multiresistenten Erregern zwischen Männern und Frauen vor.

Komorbiditätsindex: *Fragestellung* – Gibt es einen signifikanten Unterschied bei der Übertragung von multiresistenten Erregern zwischen Patienten mit einer hohen Komorbidität gegenüber Patienten mit einer geringen Komorbidität?

- Null-Hypothese* – Es liegt kein Unterschied bei der Transmission von multiresistenten Erregern zwischen Patienten mit einer höheren Komorbidität und Patienten mit einer geringen Komorbidität vor.
- Devices: *Fragestellung* – Gibt es einen Unterschied bei der Übertragung von multiresistenten Erregern zwischen Patienten mit einem vorhandenen ZVK/ peripheren Venenkatheter/ Harnwegskatheter gegenüber Patienten ohne einen ZVK/ peripheren Venenkatheter/ Harnwegskatheter?
- Null-Hypothese* – Es liegt kein Unterschied bei der Transmission von multiresistenten Erregern zwischen Patienten mit einem ZVK/ peripheren Venenkatheter/ Harnwegskatheter und Patienten ohne einen ZVK/ peripheren Venenkatheter/ Harnwegskatheter vor.
- Intensivstation: *Fragestellung* – Gibt es einen Unterschied bei der Übertragung von multiresistenten Erregern zwischen Patienten mit einem intensivstationären Aufenthalt gegenüber Patienten ohne einen Aufenthalt auf einer Intensivstation?
- Null-Hypothese* – Es liegt kein Unterschied bei der Übertragung von multiresistenten Erregern zwischen Patienten mit einem intensivstationären Aufenthalt und Patienten ohne einen intensivstationären Aufenthalt vor.
- Operationen: *Fragestellung* – Gibt es einen Unterschied bei der Transmission von multiresistenten Erregern zwischen Patienten, die während des stationären Aufenthaltes operiert wurden und Patienten, die während dieser Zeit nicht operiert wurden?
- Null-Hypothese* – Es liegt kein Unterschied bei der Transmission von multiresistenten Erregern zwischen Patienten mit einer durchgeführten Operation und Patienten ohne eine durchgeführte Operation vor.
- Antibiotikatherapie: *Fragestellung* – Liegt ein Unterschied bei der Übertragung von multiresistenten Erregern zwischen Patienten, die vor/ während der Kontaktzeit ein oder mehrere Antibiotika erhalten haben und Patienten, die keine Antibiotika vor/ während der Kontaktzeit erhalten haben vor?
- Null-Hypothese* – Es liegt kein Unterschied bei der Übertragung von multiresistenten Erregern zwischen Patienten, die vor/ während der Kontaktzeit ein oder mehrere Antibiotika erhalten haben und

Patienten, die keine Antibiotika vor/ während der Kontaktzeit erhalten haben vor.

Die generierten Hypothesen sind die Grundlage für die statistischen Testverfahren, die den Unterschied zwischen den Kontaktpatienten testen sollen. Ist das Ergebnis des jeweiligen Test statistisch signifikant, so wird die Null-Hypothese abgelehnt und die Alternativ-Hypothese angenommen. Ist dies der Fall, ist von einem Unterschied in den untersuchten Einflussfaktoren zwischen den Kontaktpatienten mit einer Übertragung und den Kontaktpatienten ohne eine Übertragung auszugehen.

4.4.2 Variablen

Die für die Fragestellung erhobenen Einflussfaktoren und somit zur Verfügung stehenden Variablen in der statistischen Analyse sind das Alter, das Geschlecht, der Komorbiditätsindex (Charlson Score), der Aufenthalt auf einer Intensivstation, eine/mehrere durchgeführte Operationen, der ZVK, der periphere Venenkatheter, der Harnwegskatheter sowie die Einnahme von Antibiotika vor der Kontaktzeit, während der Kontaktzeit und nach der Kontaktzeit.

Zu Beginn der Datenerhebung erfolgte die automatische Erfassung des Geschlechts und Alters aller Patienten. Die dichotome Variable „Geschlecht“ wurde von einem ursprünglichen nominalen Datenniveau mit den Ausprägungen „männlich“ und „weiblich“ in die Variable „weiblich“ geändert und ist mit 0 für „nein“ und „1“ für ja kodiert. Die Variablen „Alter“ und „Charlson Score“ liegen jeweils in einem metrischen Datenniveau vor.

Die Variablen der vermuteten Risikofaktoren sind „zvk“ für den zentralen Venenkatheter, „per_Zug“ für den peripheren Venenkatheter, „hwk“ für den Harnwegskatheter, „its“ für den Aufenthalt auf einer Intensivstation, „op“ für eine durchgeführte Operation, und „ab_v“ für eine Antibiotikatherapie vor der Kontaktzeit, „ab_w“ für eine Antibiotikatherapie während der Kontaktzeit und „ab_n“ für eine Antibiotikatherapie nach der Kontaktzeit. Diese Variablen sind jeweils auf 0 für „nein“ und 1 für „ja“ kodiert und somit ebenfalls dichotom.

4.4.3 Durchzuführende Analyseschritte

Die Daten der Index- und Kontaktpatienten wurden mit dem Datenverwaltungsprogramm Windows Excel 2016 zusammengefasst, anonymisiert, sortiert und bereinigt. Die anschließenden statistischen Berechnungen wurden in dieser Studie mit dem computergestützten Statistik Programm „R“ durchgeführt.

Um einen ersten Eindruck über die Verteilung der Variablen und der Verhältnisse zwischen den Fällen und Kontrollen zu erhalten, wurden die Daten unter den Aspekten der deskriptiven Statistik betrachtet. Dabei wurden alle Variablen unabhängig voneinander auf ihre Verteilung und Maße der zentralen Tendenz untersucht. Anhand einer erstellten Tabelle, die die grundlegenden Charakteristik der Variablen abbildet, wurde zuerst die Verteilung der Geschlechter in beiden Gruppen untersucht. Da es sich bei den darauffolgenden Variablen „Alter“ und „Charlson Score“ um ein metrisches Datenniveau handelt und ein kleiner Stichprobenumfang vorlag, war an dieser Stelle außerdem die Berechnung der Mittelwerte sinnvoll, sowie das Bestimmen der Minimum- und Maximum-Werte. Um anschließend die Variablen der erhobenen Risikofaktoren zwischen den Index- und Kontaktpatienten vergleichen zu können, wurden die Beobachtungen gezählt und der Anteil in Prozent berechnet. Die Werte wurden daraufhin in einer Tabelle gegenüber gestellt und verglichen. Dies ermöglichte den ersten Überblick über die Verteilung der vermuteten Risikofaktoren in der gesamten Stichprobe.

Im nächsten Schritt, wurden die Ausprägungen der Risikofaktoren zwischen den Kontaktpatienten der Fälle und den Kontaktpatienten der Kontrollen verglichen. Diese Analyse sollte einen ersten Aufschluss darüber geben, ob Unterschiede im Vorhandensein der möglichen Risikofaktoren zwischen den beiden Gruppen vorliegen. Da bei dem Umfang der vorliegenden Stichprobe nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann, wurde für die Analyse ein nicht-parametrisches Testverfahren angewandt. Zum einen wurde der univariate Fisher-exakt Test verwendet, um zu untersuchen, ob sich die Ausprägungen der Risikofaktoren bei den Kontaktpatienten zufällig einordnen, abhängig davon ob bei den Patienten eine Übertragung stattgefunden hat oder nicht. Da das allgemein verwendete T-Test Verfahren, ebenfalls eine Normalverteilung voraussetzt, wurde an dieser Stelle der Mann-Whitney-U Test angewandt. Dieser stellt das parameterfreie Pendant zu dem T-Test dar und vergleicht die Tendenz zwei unabhängiger Gruppen, in dieser Untersuchung die Fall-Kontaktpatienten und Kontroll-Kontaktpatienten, miteinander. Mit dem Mann-Whitney-U Test wurden dementsprechend die zentralen Maße (Mittelwerte) der Variablen „Alter“ und „Charlson Score“ miteinander verglichen. Bei den Variablen „zvk“, „per_Zug“, „hwk“, „its“, „op“, „ab_v“, „ab_w“ und „ab_n“ wurden dann unter Anwendung des Fisher Tests die beiden Gruppen und die Beobachtungen ihrer Einflussfaktoren miteinander verglichen. In beiden statistischen Verfahren wurde ein Signifikanzniveau von 5%, also eine Prüfgröße (p-Wert) = 0.05, festgelegt. Dieses Signifikanzniveau prüft die Wahrscheinlichkeit, dass im Rahmen dieser Tests, die Null-Hypothesen verworfen werden, obwohl sie in Wahrheit richtig sind. Hierbei handelt es sich um die sogenannte Irrtumswahrscheinlichkeit. Ergeben die statistischen Testverfahren einen p-Wert, der größer als 0.05 ist, so ist die Null-Hypothese anzunehmen und die Alternativ-Hypothese abzulehnen.

Nachdem alle Berechnungen und Testverfahren durchgeführt wurden, gilt es die Beobachtungen und Ergebnisse zusammenzutragen und zu interpretieren. Die Ergebnisse dieser analytischen Untersuchung werden im folgenden Kapitel dargelegt und interpretiert.

5. Ergebnisse

In dem Zeitraum von Januar 2013 bis Dezember 2016 wurden insgesamt 115 potentielle Fall-Pärchen identifiziert und die zugehörigen Patientenisolate sequenziert. Die Ergebnisse der DNA-Sequenzierung ergaben 25 Fälle, in denen eine Transmission des Erregers mikrobiologisch festgestellt werden konnte (*siehe Anhang 1*). Von diesen 25 Fällen, bestanden drei Pärchen aus einer Mutter und dem zugehörigen Säugling. Diese Fälle wurden aus der Stichprobe genommen, da in diesen Fällen andere Risikofaktoren betrachtet werden müssten. Von den übrigen 22 Fällen wurden insgesamt 20 Fälle für die Erhebung der Risikofaktoren verwendet. Die übrigen zwei Pärchen konnten aufgrund fehlender Patientenakten nicht in die Stichprobe mit aufgenommen werden.

Bei der Rekrutierung der Kontrollen, konnten lediglich 10 Kontroll-Pärchen als passende Matches identifiziert werden. Diese Kontroll-Pärchen sind nach der Station, der Erregerspezies und dem Aufenthaltszeitraum der Fälle gematcht. Dementsprechend umfasst die Stichprobe 10 Fälle mit 20 Patienten (*siehe Tabelle 3*) und 10 Kontrollen mit 20 Patienten, wobei in der Untersuchung der Risikofaktoren 10 Kontaktpatienten der Fall-Pärchen und 10 Kontaktpatienten der Kontroll-Pärchen miteinander verglichen wurden.

In der gesamten Stichprobe sind die Erregerspezies MRSA, VRE mit *E.faecium*, ESBL-bildende *E.coli* und *K.pneumoniae*, sowie *K.pneumoniae* der Gruppe 3MRGN vertreten. Bei Betrachtung der gesamten Stichprobe sind die Erreger auf 12 Patienten mit MRSA, drei Patienten mit einem *E.faecium*, fünf Patienten mit ESBL-bildenden *E.coli* und vier mit *K.pneumoniae* und sechs Patienten mit einem *K.pneumoniae* der Gruppe 3MRGN verteilt. In vier Fällen hat eine Transmission mit dem Erreger MRSA stattgefunden. Die Übertragung eines *E.faecium* hat in einem Fall stattgefunden, während keine Übertragung eines ESBL-bildenden *E.coli* und zwei Transmissionen eines ESBL-bildenden *K.pneumoniae* beobachtet wurden. Die Transmission der *K.pneumoniae* aus der Gruppe 3MRGN hat in drei Fällen stattgefunden (*siehe Tabelle 3*).

Finale Fall-Pärchen mit potentiellen Übertragungen

Kontakt Id	Funktion	Erreger Attribut	Erreger	cgMLST Typ
814	Donor	ESBL	K.pneumoniae	972
	Acceptor	ESBL	K.pneumoniae	972
696	Donor	VRE	E.faecium	1690
	Acceptor	VRE	E.faecium	1690
alt_02	Donor	3MRGN	K.pneumoniae	249
	Acceptor	3MRGN	K.pneumoniae	249
948	Donor	MRSA	Staph.aureus	7671
	Acceptor	MRSA	Staph.aureus	7671
184	Donor	MRSA	Staph.aureus	7674
	Acceptor	MRSA	Staph.aureus	7674
2726	Donor	ESBL	K.pneumoniae	1229
	Acceptor	ESBL	K.pneumoniae	1229
2373	Donor	3MRGN	K.pneumoniae	105
	Acceptor	3MRGN	K.pneumoniae	105
1100	Donor	MRSA	Staph.aureus	7679
	Acceptor	MRSA	Staph.aureus	7679
3200	Donor	MRSA	Staph.aureus	1424
	Acceptor	MRSA	Staph.aureus	1424
2609	Donor	3MRGN	K.pneumoniae	105
	Acceptor	3MRGN	K.pneumoniae	105

Abkürzungen: MRSA, Methicillinresistenter Staphylococcus aureus;
VRE, Vancomycinresistenter Enterokokkus faecium; ESBL, Extended-spectrum-
betalactamasen; 3MRGN, Gramnegative Enterobakterien mit einer Resistenz
gegen 3 von 4 Antibiotikagruppen; cgMLST, core genome multi locus sequence typisation

Tab. 3: 10 von insgesamt 25 identifizierten Fällen mit cgMLST Typ aus 155 sequenzierten Patientenisolaten (eigene Darstellung).

Werden die Variablen der gesamten Stichprobe betrachtet (*siehe Tabelle 4*), so sind von 40 Patienten insgesamt 23 männlich und 17 weiblich. Die Geschlechter teilen sich in 11 männliche Indexpatienten, 12 männliche Kontaktpatienten, 9 weiblich Indexpatienten und 8 weibliche Kontaktpatienten auf. Das jüngste beobachtete Alter in der gesamten Stichprobe liegt bei 20 Jahren und das älteste bei 88 Jahren. Das höchste beobachtete Alter unter den Indexpatienten beträgt 87 Jahre. Der berechnete Mittelwert liegt in der Gruppe der Indexpatienten bei 66,1 Jahren und in der Gruppe der Kontaktpatienten bei 62 Jahren. Die Variable der Komorbidität und dem dafür berechneten Charlson Score liegt im Durchschnitt bei 5,9 in der Gruppe der Indexpatienten und bei 4,5 in der Gruppe der Kontaktpatienten.

Das Vorhandensein der vermuteten Risikofaktoren wurde bei allen Index- und Kontaktpatienten erhoben, in der folgend vorliegenden Tabelle zusammengetragen und die Beobachtungen anschließend miteinander verglichen. 10 von 20 Indexpatienten, also ein Anteil von 50% hatten einen venösen Zugang in Form eines ZVKs. Unter den Kontaktpatienten wurden bei 9 von 20 Patienten und somit einem Anteil von 45% das Vorhandensein eines ZVK dokumentiert. Des Weiteren hatten insgesamt 60% der Indexpatienten und 65% der Kontaktpatienten einen peripheren Venenkatheter. Ein weiterer Device in Form eines Harnwegskatheters wurde bei 35% der Indexpatienten und 30% der Kontaktpatienten dokumentiert. In beiden Gruppen lag außerdem bei 6 Patienten, was jeweils einem Anteil von 30% entspricht, die Exposition eines Aufenthaltes auf einer Intensivstation vor. Des Weiteren wurden 8 von 20 Indexpatienten und 8 von 20 Kontaktpatienten während des Krankenhausaufenthaltes operiert. Dies entspricht in beiden Gruppen einem Anteil von 40%.

Eine Antibiotikatherapie vor der Kontaktzeit konnte bei 42,1% der Indexpatienten und 47,3% der Kontaktpatienten beobachtet werden. Die Einnahme von Antibiotika während der Kontaktzeit wurde ebenfalls bei 42,1% der Indexpatienten und 68,4% der Kontaktpatienten dokumentiert. 31,5% der Indexpatienten und 57,8% der Kontaktpatienten wiesen eine Antibiotikatherapie nach dem Kontaktzeitraum auf. Ein Anteil von 36,8% der Indexpatienten und 15,7% der Kontaktpatienten erhielt keine Antibiotikatherapie während der Kontaktzeit (*siehe Tabelle 4*).

Basis Charakteristik der mit MRE kolonisierten oder infizierten Index- und Kontaktpatienten

Variable	Indexpatienten	Kontaktpatienten
n	20	20
Alter (in Jahren)		
Minimum	20	33
Maximum	87	88
Mittelwert	66.1	62
Geschlecht		
männlich	11	12
weiblich	9	8
Charlson Score		
Mittelwert	5.9	4.5
ZVK		
Anteil in %	50	45
Peripherer Venenkatheter		
Anteil in %	60	65
Harnwegskatheter		
Anteil in %	35	30
Aufenthalt ITS		
Anteil in %	30	30
OP		
Anteil in %	40	40
Antibiotika vor Kontakt		
Anteil in %	42.1	47.3
Antibiotika während Kontakt		
Anteil in %	42.1	68.4
Antibiotika nach Kontakt		
Anteil in %	31.5	57.8
Nie Antibiotika		
Anteil in %	36.8	15.7

Abkürzungen: Charlson Score, Komorbiditätsindex; ZVK, Zentraler Venenkatheter; OP, Operation.

Tab. 4: Erhobene Variablen und Risikofaktoren der Index- und Kontaktpatienten (eigene Darstellung).

In der anschließenden bivariaten Analyse der Indexpatienten, aus den Fällen und Kontrollen, wurden die Ausprägungen der Variablen miteinander verglichen und auf mögliche Unterschiede zwischen den zwei Gruppen getestet. Die Stichprobe dieser statistischen Tests beinhaltete dementsprechend 10 Kontaktpatienten, bei denen eine Transmission nachgewiesen werden konnte und 10 Kontaktpatienten, bei denen eine Transmission ausgeschlossen wurde.

Wie in der folgenden Ergebnistabelle zu erkennen ist, konnte anhand der ermittelten Daten kein statistisch signifikanter Unterschied, im Auftreten der vermuteten Risikofaktoren zwischen den Kontaktpatienten der Fälle und Kontrollen nachgewiesen werden (*siehe Tabelle 5*).

Ergebnisse der Unterschiedstests zwischen den Kontaktpatienten (Fälle und Kontrollen)

Variable	Übertragungstattgefunden (nein = 0)	Übertragungstattgefunden (ja = 1)	p-Wert**
n	10	10	
Funktion	Kontrollen	Fälle	
Alter			
Mittelwert	63.6	60.3	0.76*
weiblich	3	4	1.00
Charlson Score			
Mittelwert	3.7	4.44	0.53*
zvk	3	6	0.31
per_Zug	8	5	0.35
hwk	3	3	1.00
its	3	3	1.00
op	3	5	0.65
ab_v	4	5	1.00
ab_w	6	7	1.00
ab_n	4	7	0.31

* Mann-Whitney-U Test

** bei einem Signifikanzniveau von 5%, $p = 0.05$

Tab. 5: Unterschiedstest der Variablen zwischen den Kontaktpatienten der Fälle und Kontrollen (eigene Darstellung).

Beginnend mit der Variable „Alter“ liegt bei den Mittelwerten der zwei Gruppen bei einem Signifikanzniveau von 0,05, kein statistisch relevanter Unterschied vor ($p=0,76$). Dies schließt das Alter als Risikofaktor aus, da sich die Patienten, bei denen eine Übertragung stattgefunden hat, nicht von den Kontrollen unterscheiden. Des Weiteren ergab die Analyse des Geschlechts 4 weibliche Personen unter den Fällen und 3 weibliche Personen unter den Kontrollen. Auch bei dem Vergleich dieser Werte, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden ($p=1,00$). Die anschließend analysierte Exposition der Komorbidität und des zugehörigen Charlson Scores, ergab durch den Vergleich der Durchschnittswerte von 4,4 bei den Fällen und 3,7 bei den Kontrollen, ein nicht signifikantes Ergebnis ($p=0,53$). Aufgrund dessen wurde auch in diesem Test die Null-Hypothese angenommen, was darauf schließen lässt, dass sich die Ausprägungen der Komorbiditäten und deren Auswirkung auf eine Übertragung zwischen den Fällen und Kontrollen nicht unterscheiden. Die Ergebnisse der daraufhin untersuchten medizinischen Devices, weisen ebenfalls, sowohl bei dem Vorhandensein eines ZVKs ($p=0,53$) oder eines peripheren Zugangs ($p=0,31$) als auch eines Harnwegskatheters ($p=1,00$), auf einen nicht signifikanten Unterschied zwischen den zwei Gruppen der Kontaktpatienten hin. Folglich unterscheiden sich die Fall- und Kontrollpatienten nicht in den Einflussfaktoren hinsichtlich des Vorhandenseins eines medizinischen Produkts und dem Stattfinden einer Übertragung. Auch der Aufenthalt auf einer Intensivstation ($p=1,00$) und der mögliche Risikofaktor einer durchgeführten Operation ($p=0,65$), ist in den statistischen Auswertungen der Unterschiedstests zwischen den Fällen und Kontrollen nicht signifikant.

Die abschließend untersuchte Antibiotikatherapie, die aufgrund verschiedener Studien als potentieller Risikofaktor vermutet wurde, ergab in dieser Untersuchung ebenfalls kein statistisch signifikantes Ergebnis, welches einen Unterschied zwischen den Fällen und Kontrollen deutlich macht. In der Gruppe der Fälle, bekamen 5 von 10 Kontaktpatienten bereits vor dem Kontaktzeitraum ein Antibiotikum, 7 Patienten erhielten während der Kontaktzeit eine Antibiotikatherapie und 7 Patienten auch nach dem Kontaktzeitraum. In der Gruppe der Kontrollen, wurde bei 4 von 10 Patienten eine Antibiotikagabe vor dem Kontaktzeitraum dokumentiert, sowie bei 6 Patienten während der Kontaktzeit und bei 4 Patienten nach der Kontaktzeit. Die Ergebnisse des Fisher Tests, ergaben für die Antibiotikatherapie vor der Kontaktzeit ($p=1,00$), während der Kontaktzeit ($p=1,00$) und nach der Kontaktzeit ($p=0,31$), keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kontaktpatienten der Fälle und der Kontrollen.

Alle ermittelten Ergebnisse der durchgeführten Analysen weisen auf darauf hin, dass sich die Fälle und Kontrollen in ihrer Ausprägung und dem Vorhandensein möglicher

Risikofaktoren nicht voneinander unterscheiden. Die Zahlen weisen keinen Unterschied zwischen Kontaktpatienten, bei denen eine Übertragung stattgefunden hat und den Kontaktpatienten, bei denen keine Übertragung stattgefunden hat, auf. Dementsprechend können die vermuteten Einflussfaktoren, aufgrund der vorliegenden Ergebnisse nicht als Risikofaktoren bezeichnet werden. Die analytische Untersuchung in der vorliegenden Fall-Kontroll Studie mit gematchten Patienten-Pärchen, weist somit keine aussagekräftigen Hinweise durch den Einfluss der untersuchten Einflussfaktoren auf das Stattfinden einer Transmission von MRE auf.

An dieser Stelle ist es relevant zu erwähnen, dass die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse mit Vorsicht zu genießen ist. Wie bereits in dem Kapitel der Methodik erwähnt wurde, ist die detaillierte Analyse einer Stichprobe mit einer geringen Anzahl an Probanden nur erschwert möglich. Die Limitationen der geringen Stichprobenanzahl, der damit verbundenen begrenzten Testverfahren und die daraus resultierenden Ergebnisse, werden im nächsten Kapitel kritisch beurteilt. Auch die Methodik und der Umfang der vorliegenden Untersuchung werden im nachfolgenden Teil diskutiert.

6. Diskussion

Zusammenfassend stellt die Forschungsfrage und bearbeitete Thematik dieser Abschlussarbeit, derzeit ein aktuelles und relevantes Problem in der Medizin und dem allgemeinen Gesundheitswesen dar. Das vermehrte Auftreten von MRE, sowohl in medizinischen Einrichtungen als auch in der Allgemeinbevölkerung und anderen Umfeldern, wie der Lebensmittelindustrie und Nutztierhaltung, betrifft die gesamte Gesellschaft. Da immer mehr Patienten schon bei der Aufnahme in ein Krankenhaus mit einem oder mehreren MRE besiedelt und somit eine potentielle Quelle für den Ausgangspunkt einer Übertragungen sind, spielt die Infektions- und Transmissionsprävention in Krankenhäusern eine wichtige Rolle. Trotz fehlender wissenschaftlicher Evidenz, bildet derzeit die Durchführung von Kontroll-Screenings und Kontaktisolationen den Standard im Umgang mit kolonisierten oder infizierten Patienten ab. Doch werden diese Screenings und Isolierungsmaßnahmen nicht von jedem Krankenhaus oder jeder Station identisch durchgeführt und bringen sie auch enorme monetäre und personelle Kosten mit sich. Auch die Umsetzung einer Kontaktisolierung jedes betroffenen Patienten, ist bei mangelnder Verfügbarkeit von Räumlichkeiten nur bedingt realisierbar. Die zentrale Frage dieses Problems beschäftigt sich mit der tatsächlich stattfindenden Übertragung von MRE. Nur wenige Studien konnten bisher Hinweise auf die Raten von stattgefundenen tatsächlich stattgefundenen Übertragungen von MRE zwischen Kontaktpatienten zeigen (Tschudin-

Sutter et al., 2012; Mutters et al., 2013). Und auch die Risikofaktoren, die eine solche Übertragung beeinflussen, sind bisher kaum untersucht. Daraus abgeleitet stellte sich die Frage der vorliegenden Untersuchung, nach den Risikofaktoren, die eine Transmission von MRE zwischen zwei Kontaktpatienten beeinflussen.

Mit der Hilfe des molekularbiologischen cgMLST Verfahrens, wurden tatsächlich stattgefunden Übertragungen identifiziert und die daraus resultierenden Fälle mit den Kontrollen anhand einer epidemiologischen Studie verglichen. Die rekrutierte Stichprobe, die die Grundlage der vorliegenden Ergebnisse darstellt, umfasst 20 Fälle und 20 Kontrollen. Da es sich bei den Fällen und Kontrollen um Pärchen handelt, die jeweils aus einem Index- und einem Kontaktpatienten bestehen, wurden in der Untersuchung der Risikofaktoren, lediglich die Kontaktpatienten der Pärchen untersucht. Dabei wurden die Kontaktpatienten, bei denen eine Transmission von MRE stattgefunden hat, in der Ausprägung ihrer Einflussfaktoren mit den vorhandenen Einflussfaktoren der Kontaktpatienten verglichen, bei denen keine Transmission stattgefunden hat.

Die Ergebnisse der statistische Analyse zwischen den Gruppen, weisen bei keinem der vermuteten Risikofaktoren einen signifikanten Unterschied auf. Die ermittelten p-Werte der Fisher Tests und Mann-Whitney-U Tests liegen alle über dem festgelegten Signifikanzniveau von 5%. Das bedeutet, dass die Alternativ-Hypothesen verworfen und die Null-Hypothesen angenommen werden. Dabei ist davon auszugehen, dass sich die Kontaktpatienten mit Übertragungen in ihren möglichen Risikofaktoren nicht von den Kontaktpatienten ohne Übertragungen unterscheiden. Dieses Ergebnis deutet dementsprechend darauf hin, dass die untersuchten Variablen das Risiko einer Übertragung weder positiv noch negativ beeinflussen. Auch die Anzahl an stattgefundenen Übertragungen ist in der untersuchten Stichprobe gering ausgefallen. Von 155 sequenzierten Patientenisolaten, konnte nur in 25 Fällen eine Transmission molekularbiologisch identifiziert werden.

Grundlegend für aussagekräftige Studienergebnisse, ist eine repräsentative Stichprobe mit der die analytischen Untersuchungen durchgeführt werden können. Da in dieser Untersuchung bereits während der Rekrutierung Schwierigkeiten aufgetreten sind und deutlich weniger Fälle und Kontrollen identifiziert werden konnten als zuvor gedacht, wurde die Analyse mit einer zu geringen Anzahl von Patienten durchgeführt. Diese geringe Anzahl an Probanden und die damit verbundenen Beobachtungen, die sich ebenfalls in einem geringen Zahlenbereich bewegen, erschweren das Anwenden von statistisch aussagekräftigen Testverfahren. Dementsprechend musste in diesem Fall von einem initial geplanten multivariaten Analyseverfahren abgesehen werden und ein bivariates Verfahren

in Form der Unterschiedstests angewandt werden. In diesem Verfahren ist die komplexe Analyse der Einflussfaktoren und ihrer vermuteten Einwirkungen auf das Outcome nur bedingt möglich. Des Weiteren ist die Aussagekraft der Ergebnisse, die auf einer so kleinen Stichprobe basieren, fragwürdig. Anhand der vorliegenden Resultate sind keine Rückschlüsse auf eine Grundgesamtheit und somit auch keine allgemein evidenzbasierte Aussage zu dem Transmissionsgeschehen und den vermuteten Risikofaktoren möglich. Dieses Problem wird auch in den bereits zuvor erwähnten Studien deutlich, in denen trotz wesentlich größerer Stichproben, nur eine geringe Anzahl an tatsächlich stattgefundenen Transmissionen festgestellt werden konnte (Tschudin-Sutter et al., 2012).

Um in zukünftigen oder anlehenden Untersuchungen eine größere Anzahl an Fällen und Kontrollen rekrutieren zu können, sollte schon bei der Datengewinnung spezifisch auf das Verfahren und Vorgehen geachtet werden. Auch in der durchgeführten Datensammlung im Rahmen dieses Studiendesigns, sind einige Limitationen zu berücksichtigen. Beginnend mit der Quelle der Daten, gilt zu beachten, dass die Daten aus dem EPSS Programm nicht von allen verantwortlichen Stationen regelmäßig gepflegt werden. Aufgrund dessen ist an dieser Stelle davon auszugehen, dass potentielle Fall-Pärchen verloren gegangen sind und nie erfasst wurden. Des Weiteren unterscheiden sich die teilnehmenden Stationen in der Durchführung der Screeningverfahren. Es ist nicht davon auszugehen, dass alle Patienten stets bei der Aufnahme auf eine Station, auf alle MRE Spezies getestet werden, wobei außerdem die Sensitivität eines einmaligen Screeningergebnisses infrage zu stellen ist. Besonders bei Kolonisationen mit MRGN sind die Ergebnisse der Rektalabstriche nicht immer verlässlich. Auch das Robert-Koch Institut berichtet über MRGN-Besiedlungen, die über Jahre im Darm eines Patienten bestehen können, jedoch bei zwischenzeitigen Testverfahren einen negativen Abstrich ergeben haben (RKI, 2017). Weshalb auch die Aussagekraft eines einmaligen Kontrollabstriches der Kontaktpatienten, die mit einem Indexpatienten in einem Zimmer gelegen haben, mit Vorsicht zu beurteilen ist.

Ebenso ist das molekularbiologische cgMLST Verfahren kritisch zu beurteilen. Trotz einer hohen Reproduzierbarkeit durch die Anwendung etablierter Protokolle und dem einfachen weltweiten Vergleich vieler verschiedener Isolate an Bakterienspezies, die auf online Datenbanken verfügbar sind, ist der Nutzen dieses Verfahrens bei krankenhausbefundenen Untersuchungen durch den hohen Arbeitsaufwand limitiert. Auch bietet die Anwendung dieses Verfahrens in der vorliegenden Untersuchung nur Hinweise auf die horizontale Übertragung der Erregerspezies, wobei auch eine Übertragung von mobilen Resistenzgenen zu der Häufung und Transmission von MRE in Betracht gezogen werden sollte. Außerdem bringt die Analyse der Kerngenome einen enormen Zeitaufwand und hohe Kosten mit sich (Jolley & Maiden, 2010). Trotz dieses Aufwandes, war diese Methode für

die vorliegenden Fall-Kontroll Studie ein geeignetes Verfahren, um nicht stattgefundene Übertragungen klar ausschließen zu können und die damit verbundene Identifikation der potentiellen Fall-Patienten zu ermöglichen.

Doch nicht die Rekrutierung der Fälle stellte das Hauptproblem dieser Untersuchung dar, sondern die Identifikation der Kontrollen gestaltete sich deutlich schwieriger. Das Ergebnis der zweiten systematischen Datenabfrage ergab deutlich weniger potentielle Kontrollen, als zuvor vermutet wurde. Dadurch, dass die Fälle und Kontrollen nach den Stationen, den Erregern und der Aufenthaltszeit gematcht wurden, konnten nur wenige passende Kontrollen rekrutiert werden. Ein Matching nach Stationen und Erregerspezies, ist an dieser Stelle sinnvoll, jedoch ist auch zu vermuten, dass ein Matching nach der Dauer der Kontaktzeit zu einer größeren Anzahl an Kontrollen geführt hätte. Da die Kontaktzeit in ganzen Tagen gezählt wurde, wäre es sinnvoller die Fälle und Kontrollen mittels einer identischen oder ähnlichen Kontaktzeit in Tagen zuzuordnen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die Kontaktzeit, beziehungsweise Expositionszeit, später nicht mehr als Risikofaktor in die Untersuchung mit einbezogen werden kann. Und auch eine Prüfung des Zusammenhangs der gematchten Stationen oder Erregergruppen und einer möglichen Übertragung, ist an dieser Stelle nicht mehr möglich. Jedoch kann gerade die Kontaktzeit und somit die Dauer der Expositionszeit von Relevanz sein und sollte in Zukunft als ein potentieller Risikofaktor in Betracht gezogen werden. Dabei wäre es sinnvoll die Kontaktzeit, in Stunden zu erfassen, um die Expositionszeit spezifisch benennen und analysieren zu können. Auch in der vorangegangenen Studie von Mutters et al. konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer längeren Kontaktzeit und einer positiven Übertragung von VRE festgestellt werden. Dabei wird davon ausgegangen, dass bei einer verlängerten Kontaktzeit die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung durch verschiedene Kontaktmöglichkeiten steigt. Jedoch wurde in dieser Studie weder der Kontakt zu dem Pflegepersonal berücksichtigt, noch das gemeinschaftlich genutzte Zimmer spezifischer in die Analyse integriert (Mutters et al., 2013).

Auch in der vorliegenden Untersuchung, wurde weder das Krankenhauspersonal, noch geteilte Sanitäranlagen oder das Inventar des Patientenzimmers in die Risikofaktorenanalyse mit aufgenommen. Auch wenn bekannt ist, dass eine hohe Übertragungsrate über die Hände des Personals und Gegenstände stattfindet, gestaltet sich die Untersuchung dieser Faktoren in einer retrospektiven Studie schwierig. An dieser Stelle wäre es außerdem sinnvoll, die variierenden potentiellen Übertragbarkeiten der verschiedenen Erregerspezies differenzierter in die Untersuchung miteinzubeziehen. Demnach wäre eine Analyse der Risikofaktoren nach den verschiedenen Erregergruppen nötig, um mögliche Unterschiede bei der Übertragung dieser Erreger feststellen zu können.

Eine weitere relevante Limitation der Datengewinnung, spiegelt sich in der Erfassung der Risikofaktoren wieder. Die für diese Arbeit erfassten Einflussfaktoren beschränken sich ausschließlich auf den aktuellen Krankenhausaufenthalt der erfassten Kontaktzeit. Das wiederum bedeutet, dass zum Beispiel die Medikation nur für diesen Zeitraum erfasst und beurteilt werden konnte, es jedoch keine Aussagen zu vorangegangenen ambulanten Antibiotikatherapien und deren Einfluss auf eine Transmission getroffen werden können. Auch die Erfassung anderer Medikamente, die vor dem Krankenhausaufenthalt eingenommen wurden, ist in diesem retrospektiven Studiendesign nicht möglich. Für die genaue Beobachtung und Beurteilung solcher externen Risikofaktoren, wäre ein prospektives Langezeitstudiendesign sinnvoll, welches auch Risikofaktoren außerhalb des Krankenhaussettings integriert. Ebenso konnten individuelle Lebensgewohnheiten oder Ernährungsformen, die außerhalb des Krankenhauses stattfinden, nicht berücksichtigt werden. Besonders in Bezug auf die vorangegangene Thematik der Nutztierhaltung und die Übertragung von MRE durch Lebensmittel, wäre es in Zukunft von Relevanz, auch die Ernährung der Patienten als Exposition zu berücksichtigen und zu untersuchen.

Das gewählte Studiendesign der Fall-Kontroll Studie bringt im Rahmen des Projektes sowohl Vor- als auch Nachteile mit sich. Dieses epidemiologische Studiendesign ist weniger zeit- und ressourcenaufwändig im Vergleich zu Langzeitstudien und kommt besonders häufig bei der Untersuchung von seltenen Expositionen zum Einsatz. Auch in der vorliegenden Arbeit eignet sich die Fall-Kontroll Studie dazu, die spezifische Gruppe betroffener Patienten zu untersuchen und durch möglichst gleiche Grundbedingungen, die Konzentration der Analyse auf die bisher unbekannt und gering untersuchten Risikofaktoren zu legen. Der Nachteil ist dabei jedoch, dass durch die spezifische Auswahl der Fälle und Kontrollen eine Verzerrung der Auswahl der Studienpopulation stattfindet und sich ausschließlich auf diese bestimmte Personengruppe beschränkt und so nur schwer auf eine Gesamtpopulation übertragbar ist (Röhrig et al., 2009). Eine Langzeitstudie in Form einer Kohortenstudie, wie sie in der Untersuchung von Tschudin-Sutter durchgeführt wurde, stellt an dieser Stelle eine sinnvolle Alternative dar, um die Chance auf signifikante und aussagekräftige Studienergebnisse zu erhöhen. Jedoch würde eine Langzeitstudie in diesem Umfang enorme Kosten und einen hohen Arbeitsaufwand mit sich bringen, da eine große Studienpopulation über einen langen Zeitraum untersucht und die Erhebung der Daten auch nach dem Krankenhausaufenthalt fortgeführt werden müsste. Eine Alternative hierzu könnte die Erweiterung der zugrunde liegenden Daten sein, indem zum Beispiel die Datenabfrage auf ein größeres Zeitfenster von bis zu 10 Jahre erweitert wird. Dabei sollte jedoch die zeitlich limitierte Archivierung der Patientenisolate berücksichtigt werden, sodass auch alle relevanten Proben für eine Sequenzierung zur Verfügung stehen würden.

Des Weiteren sind das gewählte Studiendesign und die daraus resultierenden Ergebnisse durch die isolierte Durchführung an der Charité limitiert. Dementsprechend würde eine Untersuchung mit Daten aus mehreren Krankenhäusern nicht nur die Größe der Stichprobe positiv beeinflussen, sondern auch die Chance auf die Identifikation einer höheren Übertragungsrate und aussagekräftige Ergebnisse bezüglich der Risikofaktoren erhöhen. Jedoch werden klinische Studien in diesem Umfang finanziell nur geringfügig gefördert und bringen einen enormen organisatorischen Arbeitsaufwand mit sich. Ein spezifisches und reproduzierbares Studiendesign müsste für diese Untersuchung über einen längeren Zeitraum entwickelt und getestet werden. Außerdem müssten einheitliche Verfahren in den teilnehmenden Krankenhäusern etabliert sein um die Daten miteinander vergleichen zu können und die Objektivität, Reliabilität und Validität zukünftiger Ergebnisse zu gewährleisten.

7. Schlussfolgerung

Abschließend ist die vorliegende Fragestellung und Untersuchung der Risikofaktoren einer MRE-Transmission, als ein relevantes medizinisches und gesundheitsspezifisches Thema zu betrachten. Der geringe Wissensstand über Transmissionsraten und mögliche Risikofaktoren sowie die Problematik der organisatorischen, finanziellen und individuellen Präventionsmaßnahmen, die dem Schutz des Patienten und der Bevölkerungsgesundheit dienen sollen, weist einen spezifischen Bedarf an Forschung und Handlung auf. Die vorliegende Abschlussarbeit hat die Problematik der geringfügig untersuchten Risikofaktoren aufgegriffen und ein Modell der Studiendurchführung vorgestellt. Aufgrund der Limitationen der Stichprobe und Durchführung des gewählten Studiendesigns, konnten keine aussagekräftigen Ergebnisse und Antworten auf die aufgestellte Forschungsfrage ermittelt werden.

Trotz der fehlenden Evidenz im Rahmen dieser Untersuchung, stellt die rasante Verbreitung und Veränderung der MRE und die Übertragung auf Krankenhausstationen ein großes Problem dar. Die aktuellen Zahlen von Kolonisationen und Infektionen, sowie die sich immer wieder verändernden Resistenzen der Erregerspezies, weisen deutlich auf ein multiples Transmissionsgeschehen hin. Da sowohl die derzeitigen Ressourcen der Pharmaindustrie aufgebraucht sind, als auch die Kapazitäten der Krankenhäuser in Form von Personal- und Materialkosten ausgelastet sind, gilt es mit Hilfe der Forschung die derzeitigen Vorgehensweisen in der Prävention zu hinterfragen und zu optimieren. Auch das Vorliegen, bisher nicht in Betracht gezogener Risiko- oder Einflussfaktoren, sollte in zukünftigen

Untersuchungen berücksichtigt werden. Aufgrund eines multikausalen Geschehens, ist der Einbezug verschiedener wissenschaftlicher Disziplinen in der Methodik und gesellschaftlicher Bereiche in der Untersuchung der Faktoren unbedingt notwendig. Auch wenn bereits vorliegende Studien nur eine geringe Zahl an Transmissionsraten aufweisen, sprechen sowohl nationale als auch internationale Prävalenz- und Inzidenzraten für die Zunahme der MRE-Problematik. Die Untersuchung des Risikos einer Übertragung und Identifikation individueller Risikofaktoren kann in Zukunft durch spezifische und gezielte Präventions- und Therapiemaßnahmen zu einer Senkung der Übertragungsrate und einer Unterbrechung möglicher Übertragungsketten beitragen. Dies wiederum würde auf längere Sicht die Prävalenz von MRE verringern und die Gefahr für Patienten und die damit verbundene Morbidität und Mortalität minimieren.

Literaturverzeichnis

Ableitner, O. (2018). Einführung in die Molekularbiologie. Basiswissen für das Arbeiten mit DNA und RNA im Labor. 2. Auflage. Wiesbaden: Springer Spektrum.

Altiner, A.; Berner, R.; Diener, A.; Feldmeier, G.; Köchling, A.; Löffler, C.; Schröder, H.; Siegel, A.; Wollney, A.; V Kern, W. (2012). Converting habits of antibiotic prescribing for respiratory tract infections in German primary care – the cluster-randomized controlled CHANGE-2 trial. *BMC Biomedcentral family practice*, 13, 1 – 7.

Ammon, A. (2016). Epidemiologie der Infektionskrankheiten. In Suerbaum, S.; Burchard, G.-D.; Kaufmann, S. H. E.; Schulz, T. F. (Hrsg.), *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (S.151ff). Berlin Heidelberg: Springer Verlag.

Antao, E-M.; Wagner-Ahlf, C. (2018). Antibiotikaresistenz Eine gesellschaftliche Herausforderung. *Bundesgesundheitsblatt*, 61, 499 – 506.

Becker, K.; Kriegeskorte, A.; Suderkötter, C.; Löffler, B.; von Eiff, C. (2014). Chronisch rezidivierende Infektionen der Haut und Weichgewebe durch *Staphylococcus aureus*. Klinische Bedeutung des Small-colony-variant (SVC)-Phänotyps und von Panton-Valentine-Leukozidin (PVL)-positiven *S.-aureus*-Isolaten. *Hautarzt*, 65, 15 – 25.

Bundesministerium für Gesundheit (2015). *Bekämpfung resistenter Erreger: 10-Punkte-Plan zur Vermeidung behandlungsassoziierter Infektionen und Antibiotika-Resistenzen*. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Z/10-Punkte_Antibiotika-Resistenzen.pdf [16.08.2018].

Cohen, C. C.; Cohen, B.; Shang, J. (2015). Effectiveness of contact precautions against multidrug-resistant organism transmission in acute care: a systematic review of the literature. *J Hospital Infections*, 90, 275 – 284.

Dettenkofer, M.; Frank, U.; Fussen, R.; Lemmen, S. (2018). Multiresistente Erreger (MRSA, VRE, MRGN). In Dettenkofer, M.; Frank, U.; Just, H.-M.; Lemmen, S.; Scherrer, M. (Hrsg.), *Praktische Krankenhaushygiene und Umweltschutz* (S.226). 4. Auflage. Heidelberg: Springer Verlag.

Diekmann, A. (2014). Empirische Sozialforschung. Grundlagen Methoden Anwendungen. 9. Auflage. Hamburg: Rowohlt Taschenbuch Verlag.

Domann, E. (2000). Bakterien. Allgemeine Prinzipien bakterieller Pathogenität. In Marre, R.; Mertens, T.; Trautmann, M.; Vanek, E. (Hrsg.), *Klinische Infektiologie*. (S. 21ff). München Jena: Urban & Fischer Verlag.

Fankhauser, C.; Zingg, W.; Francois, P.; Dharan, S.; Schrenzel, J.; Pittet, D. (2009). Surveillance of extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in a Swiss Tertiary Care Hospital. *Swiss medical weekly*, 139, 747 – 751.

Fille, M. & Ziesing, S. (2016). Antibakterielle Wirkung. In Suerbaum, S.; Burchard, G.-D.; Kaufmann, S. H. E.; Schulz, T. F. (Hrsg.), *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (S.709ff). Berlin Heidelberg: Springer Verlag.

Fussen, R. & Lemmen, S. (2016). Multiresistente Erreger auf der Intensivstation. Sinnvolle Maßnahmen zur Prävention. *Medizinische Klinik – Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 111, 743 – 754.

Gastmeier, P. & Rüden, H. (2003). Nosokomiale Infektionen und multiresistente Erreger. In Krämer, A. & Reintjes, R. (Hrsg.), *Infektionsepidemiologie. Methoden, moderne Surveillance, mathematische Modelle, Global Public Health* (S. 129). Berlin Heidelberg: Springer Verlag.

Gastmeier, P.; Schwab, F.; Bärwolff, S.H.R.; Grundmann, H. (2006) Correlation between the genetic diversity of nosocomial pathogens and their survival time in intensive care units. *The Journal of hospital infection*, 62, 181 – 186.

Gastmeier, P. (2012). Problemkeime. Aktueller Überblick. *Zeitschrift für Herz-, Thorax-, Gefäßchirurgie*, 27, 49 – 53.

Gastmeier, P. (2016). Nosokomiale Infektionen. In Suerbaum, S.; Burchard, G.-D.; Kaufmann, S. H. E.; Schulz, T. F. (Hrsg.), *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (S.913f). Berlin Heidelberg: Springer Verlag.

Gatermann, S. (2016). Enterokokken und weitere katalase-negative grampositive Kokken. In Suerbaum, S.; Burchard, G.-D.; Kaufmann, S. H. E.; Schulz, T. F. (Hrsg.), *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (S.213). Berlin Heidelberg: Springer Verlag.

Gordis, L. (2014a). Introduction. In Gordis, L. (Hrsg.), *What is Epidemiology? Epidemiology*. (S.2f). 5. Auflage. Saunders: Elsevier Inc.

Gordis, L. (2014b). Case-Control and Other Study Design. In Gordis, L. (Hrsg.), *What is Epidemiology? Epidemiology*. (S.189ff). 5. Auflage. Saunders: Elsevier Inc.

Hilty, M.; Betsch, B. Y.; Bogli-Stuber, K.; Heiniger, N.; Stadler, M.; Kuffer, M. (2012). Transmission dynamics of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in the tertiary care hospital and the household setting. *Infectious Diseases Society of America*, 55, 967 – 975.

Holtmann, H. & Nitsche, J. (2017). BASICS. Medizinische Mikrobiologie, Hygiene und Infektiologie. 4. Auflage. München: Elsevier GmbH.

Illumina (2018). *Nextera XT DNA Library Preparation Kit*. Verfügbar unter: <https://emea.illumina.com/products/by-type/sequencing-kits/library-prep-kits/nextera-xt-dna.html?langsel=/de/> [09.07.2018].

Jolley, K. A. & Maiden, M. C.J. (2010). BIGSdb: Scalable analysis of bacterial genome variation at the population level. *BMC bioinformatics*, 11, 1 – 11.

Josenhans, C. & Hahn, H. (2016). Bakterien: Definition und Aufbau. In Suerbaum, S.; Burchard, G.-D.; Kaufmann, S. H. E.; Schulz, T. F. (Hrsg.), *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (S.173ff). Berlin Heidelberg: Springer Verlag.

Kayser, F. H. & Böttger, E. C. (2014). Allgemeine Aspekte der medizinischen Mikrobiologie und Labordiagnostik. Grundbegriffe der Infektionslehre. In Kayser, F. H.; Böttger, E. C., Haller, O.; Deplazes, P.; Roers, A. (Hrsg.), *Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie* (S.42f). 13. Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag.

Kayser, F. H. & Böttger, E. C. (2014). Epidemiologie und Hygiene. In Kayser, F. H.; Böttger, E. C., Haller, O.; Deplazes, P.; Roers, A. (Hrsg.), *Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie* (S.77). 13. Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag

Kayser, F. H. & Böttger, E. C. (2014). Bakterien als Krankheitserreger. Opportunistische Enterobacteriaceae. In Kayser, F. H.; Böttger, E. C., Haller, O.; Deplazes, P.; Roers, A. (Hrsg.), *Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie* (S.322). 13. Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag.

Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (2014). Ergänzungen zu den „Hygienemaßnahmen bei Infektion oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen“ (2012) im Rahmen der Anpassung an die epidemiologische Situation. *Epidemiologisches Bulletin*, 21, 183 – 188.

Kramer, A.; Schwebke, I.; Kampf, G. (2006). How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC infectious diseases*, 6, 130.

Krämer, A. (2003). Bedeutungen und Aufgaben der Infektionsepidemiologie. In Krämer, A. & Reintjes, R. (Hrsg.), *Infektionsepidemiologie. Methoden Surveillance Mathematische Modelle Global Public Health* (S.7ff). Berlin Heidelberg: Springer Verlag.

Krämer, A. & Wille, L. (2003). Prinzipien der Infektionsepidemiologie. In Krämer, A. & Reintjes, R. (Hrsg.), *Infektionsepidemiologie. Methoden Surveillance Mathematische Modelle Global Public Health* (S.41). Berlin Heidelberg: Springer Verlag.

Kreienbrock, L.; Pigeot, I.; Ahrens, W. (2012). Epidemiologische Maßzahlen. *Epidemiologische Methoden*. 5. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer Verlag.

Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (2014). *Erreger Surveillance*. Verfügbar unter: <http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/its-kiss/erreger/> [23.08.2018].

Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (2018). *Erreger-Surveillance im Modul ITS-KISS Referenzdaten Stratifizierung: Alle Stationen*. Verfügbar unter: http://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/its/mre/201301_201712_ITS_ALL_MRECDADRef.pdf [01.08.2018].

Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (2018). *Erreger-Surveillance im Modul STATIONS-KISS Referenzdaten Stratifizierung: Alle Stationen*. Verfügbar unter:

http://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/station/erreger/201301_201712_STATION_ALL_MRECD_ADRRef.pdf [01.08.2018].

Noll, I.; Schweickert, B.; Tenhagen, B.-A.; Käsbohrer, A. (2018). Antibiotikaverbrauch und Antibiotikaresistenz in der Human- und Veterinärmedizin. Überblick über die etablierten nationalen Surveillance-Systeme. *Bundesgesundheitsblatt*, 61, 522 – 532.

Morgan, D. J.; Murthy, R.; Munoz-Price, L. S.; Barnden, M.; Camins, B. C.; Johnston, B. L.; Rubin, Z.; Sullivan, K. V.; Shane, A. L.; Dellinger, E. P.; Rupp, M. E.; Bearman, G. (2015). Reconsidering Contact Precautions for Endemic Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Vancomycin-Resistant *Enterococcus*. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 36, 1163 – 1172.

Mutters, N. T.; Mersch-Sundermann, V.; Mutters, R.; Brandt, C.; Schneider-Brachert, W.; Frank, U. (2013). Kontrolle von Vancomycin-resistenten Enterokokken im Krankenhaus. Epidemiologischer Hintergrund und klinische Relevanz. *Deutsches Ärzteblatt*, 110(43), 725 – 731.

Mutters, N. T.; Brooke, R. J.; Frank, U.; Heeg, K. (2013). Low risk of apparent transmission of vancomycin-resistant Enterococci from bacteraemic patients to hospitalized contacts. *American Journal of Infection Control*, 41, 778 – 781.

Pletz, M. W.; Eckmann, C.; Hagel, S.; Heppner, H. J.; Huber, K.; Kämmerer, W.; Schmitz, F.-J.; Wilke, M.; Grabein, B. (2015). Multiresistente Erreger – Infektionsmanagement 2015. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 140, 975 – 981.

Psyhyrembel Online (2016). *Charlson-Komorbiditätsindex*. Verfügbar unter: <https://www.psyhyrembel.de/Charlson-Komorbiditätsindex/K0PUP> [17.08.2018].

Psyhyrembel Online (2016). *Prokaryonten*. Verfügbar unter: <https://www.psyhyrembel.de/Prokaryonten/H0BQK/doc/> [26.08.2018].

Robert Koch-Institut (2001). Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention zur Surveillance (Erfassung und Bewertung) von nosokomialen Infektionen (Umsetzung von §23 IfSG). *Bundesgesundheitsblatt*, 44, 523 – 536.

Robert Koch-Institut (2011). *Prävention von nosokomialen Infektionen und Krankenhaushygiene im Infektionsschutzgesetz (IfSG). §2 Begriffsbestimmungen*. Verfügbar unter:

https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Praevention_nosokomial/Noso_infekt_01.pdf?__blob=publicationFile [16.08.2018].

Robert Koch-Institut (2012). Bekanntmachung: Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). *Bundesgesundheitsblatt*, 55, 1311 – 1354.

Robert Koch-Institut (2015). Infektionsprävention im Rahmen der Pflege und Behandlung von Patienten mit übertragbaren Krankheiten. Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt*, 58, 1151 – 1170.

Robert Koch-Institut (2017). Bericht zum Treffen der Moderatoren der regionalen MRE-Netzwerke am Robert Koch-Institut. *Epidemiologische Bulletin*, 41, 465 – 476.

Röhrig, B.; du Prel, J-B.; Wachtlin, D.; Blettner, M. (2009). Studententypen in der medizinischen Forschung. *Deutsches Ärzteblatt*, 15, 262 – 286.

Schaufler, K.; Semmler, T.; Wieler, L. H.; Wöhrmann, M.; Baddam, R.; Ahmed, N.; Müller, K.; Kola, A.; Fruth, A.; Ewers, C.; Guenther, S. (2015). Clonal spread and interspecies transmission of clinical relevant ESBL-producing *Escherichia coli* of ST410—another successful pandemic clone? *FEMS Federation of European Microbiological Societies Microbiology Ecology*, 92, 1 – 9.

Schimmelpfennig, M. (2014). Multiresistente Erreger (MRE). In Höfert, R. & Schimmelpfennig, M. (Hrsg.), *Hygiene – Pflege – Recht* (S.126). Berlin Heidelberg: Springer Verlag.

Schneider, A.; Hommel, G.; Blettner, M. (2010). Lineare Regressionsanalyse – Teil 14. *Deutsches Ärzteblatt international*, 44, 776 – 782.

Suerbaum, S.; Hornef, M.; Karch, H. (2016). Enterobakterien. In Suerbaum, S.; Burchard, G.-D.; Kaufmann, S. H. E.; Schulz, T. F. (Hrsg.), *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (S. 227ff) 8.Auflage. Berlin Heidelberg: Springer Verlag.

Tacconelli, E.; Cataldo, M. A.; Dancer, S. J.; De Angelis, G.; Falcone, M.; Frank, U.; Kahlmeter, G.; Pan, A.; Petrosillo, N.; Rodriguez-Bano, J.; Singh, N.; Venditti, M.; Yokoe, D. S.; Cookson, B. (2014). ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clinical Microbiological Infection*, 20, 1 – 55.

Tissot, F.; Widmer, A. F.; Kuster, S. P.; Zanetti, G. (2014). Enterobacteriaceae mit Breitspektrum Beta-Laktamasen (ESBL) im Spital: Neue Empfehlungen Swisnoso 2014. *Swisnoso*, 18, 1 – 8.

Tschudin-Sutter, S.; Frei, R.; Dangel, M.; Stranden, A.; Widmer, A. F. (2012). Rate of Transmission of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae Without Contact Isolation. *Clinical Infectious Diseases*, 55, 1505 – 1511.

Vonberg, R. P. (2006). Epidemiologische Grundlagen. Terminologie: Nosokomiale Infektion, Kolonisation, Kontamination, Transmission. In Daschner, F.; Dettenkofer, M.; Frank, U.; Scherrer, M. (Hrsg.) *Praktische Krankenhaushygiene und Umweltschutz* (S.20f) 3. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

Vonberg, R. P. & Graf, K. (2016). Prävention von Bakterien und Virusinfektionen. In Suerbaum, S.; Burchard, G.-D.; Kaufmann, S. H. E.; Schulz, T. F. (Hrsg.), *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (S.158ff). Berlin Heidelberg: Springer Verlag.

Vonberg, R. P. & Mutters, N. T. (2018). Epidemiologische Grundlagen nosokomialer Infektionen. In Dettenkofer, M.; Frank, U.; Just, H.-M.; Lemmen, S.; Scherrer, M. (Hrsg.), *Praktische Krankenhaushygiene und Umweltschutz* (S.24f) 4. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer Nature.

Wandeler, G.; Gastmeier, P.; Mühlemann, K. (2012). Infektionskrankheiten. In: Egger, M.; Razum, O. (Hrsg.) *Public Health: Sozial- und Präventivmedizin kompakt* (S.296ff). Berlin: De Gruyter.

Weiß, C. (2013). Risikostudien. In Weiß, C. (Hrsg.) *Basiswissen Medizinische Statistik* (S.241ff). Berlin Heidelberg: Springer Verlag.

Wille, L. & Krämer, A. (2003). Methoden und Konzepte der Infektionsepidemiologie. In Krämer, A. & Reintjes, R. (Hrsg.), *Infektionsepidemiologie. Methoden Surveillance Mathematische Modelle Global Public Health* (S.45f). Berlin Heidelberg: Springer Verlag.

World Health Organization (2014). *Antimicrobial Resistance. Global Report on Surveillance 2014 Summary*. Verfügbar unter:

http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112647/WHO_HSE_PED_AIP_2014.2_eng.pdf.;jsessionid=142CA37E500CBE71231512CFEE4AFB7B?sequence=1 [26.08.2018].

World Health Organization (2016). *At UN, global leaders commit to act on antimicrobial resistance*. Verfügbar unter: <http://www.who.int/en/news-room/detail/21-09-2016-at-un-global-leaders-commit-to-act-on-antimicrobial-resistance> [26.08.2018].

World Health Organization (2018). *Antimicrobial Resistance*. Verfügbar unter: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> [25.08.2018].

Ziesing, S. & Filling, M. (2016). Resistenz. In Suerbaum, S.; Burchard, G.-D.; Kaufmann, S. H. E.; Schulz, T. F. (Hrsg.), *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (S.713). Berlin Heidelberg: Springer Verlag.

Anhang 1

Daten der sequenzierten Patientenisolat ohne fehlende Werte

Id	aktzeitraum_in	eschlecht_Donor	Entnahmedatum_DK_Donor	Erreger_Donor	AttributShortname_Donor	eschlecht_Acceptor	Entnahmedatum_DK_Acceptor	Erreger_Acceptor	AttributShortname_Acceptor	cgMLST_Donor	cgMLST_Acceptor	ST_Donor	ST_Acceptor	Match
1810	0	W	20140216	Staphylococcus aureus	MRSA	M	20140218	Staphylococcus aureus	MRSA	7668	7668	149	149	1
1050	2	W	20140130	Staphylococcus aureus	MRSA	M	20140203	Staphylococcus aureus	MRSA	7670	7670	5	5	1
2447	0	W	20150915	Staphylococcus aureus	MRSA	W	20150917	Staphylococcus aureus	MRSA	7677	7677	1	1	1
1578	0	W	20141001	Klebsiella pneumoniae	3MRGN	W	20141015	Klebsiella pneumoniae	3MRGN	103	103	48	48	1
1321	0	W	20140311	Staphylococcus aureus	MRSA	M	20140314	Staphylococcus aureus	MRSA	7674	7674	59	59	1
707	4	M	20150723	Staphylococcus aureus	MRSA	M	20150727	Staphylococcus aureus	MRSA	1430	7673	22	22	0
707	4	M	20150723	Staphylococcus aureus	MRSA	M	20150727	Staphylococcus aureus	MRSA	1430	8039	22	45	0
1223	3	M	20150530	Klebsiella pneumoniae	3MRGN	M	20150614	Klebsiella pneumoniae	3MRGN	1517	1517	15	15	1
582	0	W	20151105	Escherichia coli	3MRGN	M	20151109	Escherichia coli	ESBL	24	24			1
2342	2	W	20150803	Klebsiella pneumoniae	3MRGN	M	20150810	Klebsiella pneumoniae	ESBL	103	103	48	48	1
1342	0	M	20141004	Staphylococcus aureus	MRSA	M	20141017	Staphylococcus aureus	MRSA	256	7675	398	22	0
696	4	M	20150615	Enterococcus faecium	VRE	M	20150625	Enterococcus faecium	VRE	1609	1609	203	203	1
535	3	W	20150921	Enterococcus faecium	VRE	M	20151002	Enterococcus faecium	VRE	1017	474	80	203	0
2609	10	W	20160127	Klebsiella pneumoniae	3MRGN	W	20160211	Klebsiella pneumoniae	3MRGN	105	105	15	15	1
2726	4	W	20160321	Klebsiella pneumoniae	ESBL	W	20160329	Klebsiella pneumoniae	ESBL	1229	1229	14	14	1
948	0	M	20141213	Staphylococcus aureus	MRSA	M	20141217	Staphylococcus aureus	MRSA	7671	7671	22	22	1
1950	0	M	20140820	Klebsiella pneumoniae	3MRGN	M	20140901	Klebsiella pneumoniae	3MRGN	1084	1084	15	15	1
21	40	W	20150518	Enterococcus faecium	VRE	M	20150716	Enterococcus faecium	VRE	163	197	18	202	0
26	11	M	20151116	Enterococcus faecium	VRE	M	20151201	Enterococcus faecium	VRE	1610	30	117	117	0
1968	0	W	20140721	Escherichia coli	ESBL	M	20140806	Escherichia coli	ESBL	24	24			1
367	1	M	20150428	Enterococcus faecium	VRE	M	20150429	Enterococcus faecium	VRE	1015	474	203	203	0
2013	2	W	20141014	Klebsiella pneumoniae	ESBL	W	20141028	Klebsiella pneumoniae	4MRGN	1084	1084	15	15	1
2373	0	W	20150628	Klebsiella pneumoniae	3MRGN	W	20150707	Klebsiella pneumoniae	3MRGN	105	105	15	15	1
1792	0	M	20140420	Klebsiella pneumoniae	4MRGN	W	20140421	Klebsiella pneumoniae	4MRGN	1290	1290	101	101	1
378	5	W	20140528	Enterococcus faecium	VRE	M	20140611	Enterococcus faecium	VRE	20	20	203	203	1
814	0	M	20150513	Klebsiella pneumoniae	ESBL	M	20150526	Klebsiella pneumoniae	ESBL	972	972	?	405	1
3200	3	W	20140331	Staphylococcus aureus	MRSA	M	20140410	Staphylococcus aureus	MRSA	1424	1424	22	22	1
2515	1	M	20150924	Klebsiella pneumoniae	ESBL	M	20150930	Klebsiella pneumoniae	3MRGN	116	1136	340	2459	0
147	1	M	20150406	Enterococcus faecium	VRE	M	20150407	Enterococcus faecium	VRE	1609	1010	203	203	0
184	0	W	20140127	Staphylococcus aureus	MRSA	W	20140208	Staphylococcus aureus	MRSA	7676	7676	?	?	1
3185	0	M	20150911	Escherichia coli	ESBL	M	20150915	Escherichia coli	ESBL	585	539			0
1100	0	M	20150215	Staphylococcus aureus	MRSA	M	20150228	Staphylococcus aureus	MRSA	7679	7679	22	22	1
1938	0	W	20141007	Klebsiella pneumoniae	3MRGN	W	20141007	Klebsiella pneumoniae	ESBL	1084	1084	15	15	1
8	1	W	20150508	Enterococcus faecium	VRE	M	20150509	Enterococcus faecium	VRE	36	1010	117	203	0
276	0	W	20141121	Klebsiella pneumoniae	3MRGN	W	20141203	Klebsiella pneumoniae	3MRGN	249	103	307	48	0
alt_02	9	M	20150904	Klebsiella pneumoniae	3MRGN	M	20150924			249	249	307	307	1
560		W		Enterococcus faecium	VRE			Enterococcus faecium		36	36	117	117	1

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die Bachelorarbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe, alle Ausführungen, die andere Schriften wörtlich oder sinngemäß entnommen wurden, kenntlich gemacht sind und die Arbeit in gleicher oder ähnlicher Fassung noch nicht Bestandteil einer Studien- oder Prüfungsleistung war.

Hamburg, den 30.08.2018

Juliane Karras