

Multiresistente Erreger auf den Intensivstationen des Klinikums
Oldenburg in den Jahren 2015 bis 2017:
Prävalenz, Risikofaktoren und Vergleich mit dem University
Medical Center Groningen

Von der Fakultät für Medizin und Gesundheitswissenschaften
der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg
zur Erlangung des Grades einer
Doktorin der Medizin (Dr. med.)

angenommene

Dissertation

von

Frau Theresa Birmes

geboren am 23.09.1992 in Osnabrück

Betreuer:

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Klaus P. Kohse

Institut für Laboratoriumsdiagnostik und Mikrobiologie

Klinikum Oldenburg

Tag der mündlichen Prüfung: 13.05.2020

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Grundlagen.....	1
1.2 Problematik.....	2
1.3 Geschichtliche Entwicklung.....	3
1.4 Epidemiologie	3
1.5 Leitlinien	5
1.6 Ziel und Fragestellung	6
2. Methoden	8
2.1 Studienort	8
2.2 Patientenkollektiv	8
2.3 Studiendesign	8
2.4 Datensammlung.....	9
2.5 Risikofaktoren	12
2.6 Daten aus dem UMCG.....	12
2.7 Statistische Analyse.....	13
2.8 Ethische Betrachtung.....	13
3. Ergebnisse	14
3.1 Patientenkollektiv	14
3.1.1 Altersstruktur	14
3.1.2 Geschlecht	14
3.2 Prävalenz.....	14
3.3 Univariate Analyse	17
3.4 Multivariate Analyse.....	19
3.5 Zeitlicher Vergleich	21
3.5.1 Patientenkollektiv	21
3.5.2 Prävalenz	21
3.5.3 Univariate Analyse.....	26
3.5.4 Multivariate Analyse	30

3.6 Vergleich mit dem UMCG	34
3.6.1 Daten UMCG.....	34
3.6.2 Statistische Analyse	34
4. Diskussion	35
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	35
4.2 Diskussion der Ergebnisse.....	35
4.2.1 Prävalenz	35
4.2.2 Risikofaktoren.....	37
4.3 Zeitlicher Vergleich der Jahre 2015 bis 2017	40
4.3.1 MRE-Prävalenzen der einzelnen Erreger	40
4.3.2 Risikofaktoren.....	41
4.4 Vergleich Klinikum Oldenburg - UMCG	43
4.5 Limitationen	45
5. Schlussfolgerung	46
6. Zusammenfassung der Ergebnisse/Summary	47
7. Literatur.....	49
8. Danksagungen.....	60
9. Curriculum Vitae.....	61

1. Einleitung

„Tödliche Keime – Bereits zwölf Patienten in Kieler Klinikum gestorben“ (1), „Klebsiella-Ausbruch auf einer Erwachsenen-Intensivstation“ (2).

Schlagzeilen wie diese sind in der heutigen Zeit keine Seltenheit mehr. Immer häufiger wird über Ausbrüche mit Erregern, die durch Antibiotika kaum noch behandelt werden können, berichtet. Antibiotika haben mehr Leben gerettet als jede andere Medikamentengruppe. Durch falschen Gebrauch jedoch sind antibiotikaresistente Erreger entstanden, die bei Infektion nicht mehr oder nur noch erschwert mit Antibiotika behandelt werden können (3). In seiner Rede zum Erhalt des Nobelpreises 1945 sagte Alexander Fleming, Entdecker des ersten Antibiotikums Penicillin, eine Resistenzbildung gegenüber Penicillin bereits voraus: „It is not difficult to make microbes resistant to penicillin in the laboratory by exposing them to concentrations not sufficient to kill them, and the same thing has occasionally happened in the body. The time may come when penicillin can be bought by anyone in the shops. Then there is the danger that the ignorant man may easily underdose himself and by exposing his microbes to non-lethal quantities of the drug make them resistant.“ (4)

1.1 Grundlagen

Antibiotikaresistenz bedeutet, dass ein Erreger gegen ein oder mehrere Antibiotika resistent ist und somit eine Therapie mit diesen Antibiotika bei diesem Erreger wirkungslos ist. Von multiresistenten Erregern (MRE) spricht man bei Erregern mit Resistenzen gegen zwei oder mehr Antibiotikagruppen. Es gibt Erreger, die evolutionsbedingt resistent sind und über die Jahrhunderte diese Resistenzen zum Überleben entwickelt haben. Dies wird als intrinsische Resistenz bezeichnet. Im Gesundheitssystem jedoch besteht Gefahr durch die erworbene Antibiotikaresistenz einiger Erreger, die früher sensibel gegenüber diesen Antibiotika waren (5). Mechanismen hierbei sind die Ausschleusung von Antibiotika aus dem Bakterium durch die Überexpression von Effluxsystemen oder der Verlust von Proteinkanälen, wodurch ein Influx von Antibiotika in das Bakterium verhindert wird. Weitere Mechanismen sind die Hydrolyse des β -Laktam-Rings oder die Freisetzung von so genannten Extended-Spektrum- β -Laktamasen. Diese Enzyme können ein erweitertes Spektrum von Betalaktam-haltigen Antibiotika spalten. Die Gene, die diese Mechanismen steuern, können zwischen den einzelnen Erregern übertragen und ausgetauscht werden (6).

MRE werden durch indirekten oder direkten Kontakt zwischen Menschen, Tieren und der Umwelt aufeinander übertragen. Die Erreger kommen auf Oberflächen in Arztpraxen, im Krankenhaus, zu Hause und in Lebensmitteln vor. Auch in der Landwirtschaft bei Tieren und in Wildtieren und Gewässern wurden MRE gefunden (7). Werden MRE im Krankenhaus oder

bei ambulant durchgeführten Behandlungen übertragen, so spricht man von einem nosokomial erworbenen Erreger. Patienten auf den Intensivstationen haben ein erhöhtes Risiko für eine Kolonisierung oder Infektion mit nosokomial-erworbenen Erregern, da diese Patienten invasive Therapien benötigen und ein geschwächtes Immunsystem haben (7,8).

MRE können, wie jeder andere Erreger auch, einen Menschen kolonisieren oder infizieren. Eine Kolonisierung mit einem MRE bedeutet eine größtenteils harmlose Besiedlung der inneren und/oder äußeren Körperoberflächen mit diesem Erreger, ohne jedoch eine Erkrankung auszulösen. Eine Infektion hingegen bringt eine Erkrankung mit sich, die sich in Symptomen äußert. Infektionen entstehen durch Eindringen und Vermehrung des MRE im Organismus, wodurch eine Immunantwort oder Schädigung hervorgerufen wird (7,8).

1.2 Problematik

Infektionen durch antibiotikaresistente Erreger führen häufig zu unerwünschten Folgen, sowohl klinischer (Therapieversagen oder Tod) als auch wirtschaftlicher Natur (lange Liegedauer im Krankenhaus, erhöhte Pflegekosten) (9). Gründe für ein Therapieversagen bei Infektionen mit resistenten Erregern umfassen die erhöhte Virulenz der Erreger, Verzögerungen bei der Einleitung einer wirksamen Therapie und das Fehlen wirksamer Therapieoptionen (10). Die Krankheitslast, hervorgerufen durch Infektionen mit antibiotikaresistenten Erregern, ist vergleichbar mit der von HIV/AIDS, Tuberkulose oder Influenza (11).

Die unerwünschten Folgen von antibiotikaresistenten Erregern sind nicht nur auf infizierte Patienten beschränkt. Die Folgen für alle Patienten umfassen die empirische Antibiotikatherapie, die verwendbaren Antibiotikagruppen und die Verwendung von Antibiotika, die weniger wirksam sind. Das Auftreten von multiresistenten Gram-negativen Bakterien hat zur Wiederverwendung älterer Antibiotika geführt, die zuvor aufgrund ihrer geringen Wirksamkeit und hohen Toxizität als Therapieoption ausgeschlossen wurden (10). Eine weitere Herausforderung ist der Mangel an neuen Antibiotika. Pharmaunternehmen ziehen sich zunehmend aus der Antibiotikaentwicklung zurück, da die Entwicklung neuer Antibiotika teuer ist. Der Mangel an neuen Antibiotika und die Nutzung der Breitbandantibiotika erfordern die Entwicklung neuer Behandlungsoptionen und alternativer antibakterieller Therapien, wenn eine Rückkehr in die Prä-Antibiotikazeit verhindert werden soll (9).

Darüber hinaus sind die unerwünschten Folgen der Antibiotikaresistenz auf das Gesundheitssystem insgesamt erheblich, da durch Resistenzen die Kosten für Krankenhäuser erhöht werden. Krankenhäuser geben im Durchschnitt zusätzlich 10.000 bis 40.000 US-Dollar aus, um einen mit MRE infizierten Patienten zu behandeln (10). Außerdem ist die vollständige Schließung einer betroffenen Station eine der teuersten Maßnahmen zur Infektionskontrolle.

Zusätzlich zu diesen Kosten fallen Kosten für Verbrauchsmaterial, Laboruntersuchungen und Personal im Zusammenhang mit der Durchführung von weiteren Maßnahmen wie Screening und Kontaktisolierung an. Mit diesen Maßnahmen sollen MRE-Ausbrüche in Gesundheitseinrichtungen verhindert und eingedämmt werden (10).

1.3 Geschichtliche Entwicklung

1928 entdeckte der Bakteriologe Alexander Fleming durch Zufall, dass nach seiner Rückkehr aus dem Urlaub auf einer vergessenen Agarplatte mit *Staphylococcus aureus* ein Pilz das Wachstum des Bakteriums verhinderte. Fleming isolierte aus dem Schimmelpilz der Gattung *Penicillium* einen Extrakt und nannte diesen Wirkstoff Penicillin. Penicillin wies eine antibakterielle Wirkung auf Staphylokokken und grampositive Bakterien auf (12). Die industrielle Nutzung und Produktion von Penicillin wurden allerdings erst 1940 begonnen, nachdem es Howard Florey und Ernst Chain gelang, das reine Penicillin aus dem Extrakt zu isolieren. Ab September 1943 wurde genug Penicillin hergestellt, um die Alliierten zu versorgen (13). Zwischen den 1940ern und den 1970ern wurden mehr als 20 Antibiotikagruppen entdeckt. Die letzte neue Antibiotikagruppe war Daptomycin im Jahr 1986 (12).

Leider haben Bakterien mit der Einführung neuer Antibiotika die Fähigkeit gezeigt, Resistenzen zu entwickeln. Die Resistenz von *Staphylococcus aureus* gegenüber Penicillin wurde 1943 zum ersten Mal beschrieben – zur selben Zeit, als die kommerzielle Produktion von Penicillin begann. Seitdem kamen immer wieder neue Resistenzen hinzu. Mittlerweile sind Erreger nicht mehr nur gegen eine Antibiotikagruppe resistent, sondern gegen mehrere. Das Auftreten von multiresistenten gramnegativen Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 großen Antibiotikagruppen (4MRGN) macht die Behandlung einer Infektion mit diesen Erregern fast unmöglich. Es stehen nur noch neu entwickelte Optionen zur Verfügung, die sich zurzeit in der klinischen Studienphase befinden (14,15).

1.4 Epidemiologie

Große Unterschiede lassen sich beim Vorkommen der antibiotikaresistenten Erreger finden. Der Anteil von Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) an allen *S. aureus*-Isolaten betrug 9,1% in Deutschland im Jahr 2017. Der Anteil von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) war deutlich höher und betrug für *Enterococcus faecium* 16,5% aller *E. faecium*-Isolate. Bei den multiresistenten gramnegativen Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen (3MRGN) lag der Anteil wiederum niedriger bei 3,7% für *Escherichia coli* und 6,3% für *Klebsiella pneumoniae* (16). Die höchst resistenten 4MRGN traten mit einer Prävalenz von 0,2% auf (17).

Innerhalb Europas gibt es deutliche Unterschiede in der Prävalenz der antibiotikaresistenten Erreger. Abbildung 1 zeigt für Europa die Anteile von MRSA an allen gefundenen *S. aureus*-Isolaten im jeweiligen Land. Die skandinavischen Länder und die Niederlande haben eine sehr niedrigen MRSA-Anteil (<1%), während südliche Länder wie Italien und Spanien einen deutlich höheren Anteil aufweisen (25-50%) (18).

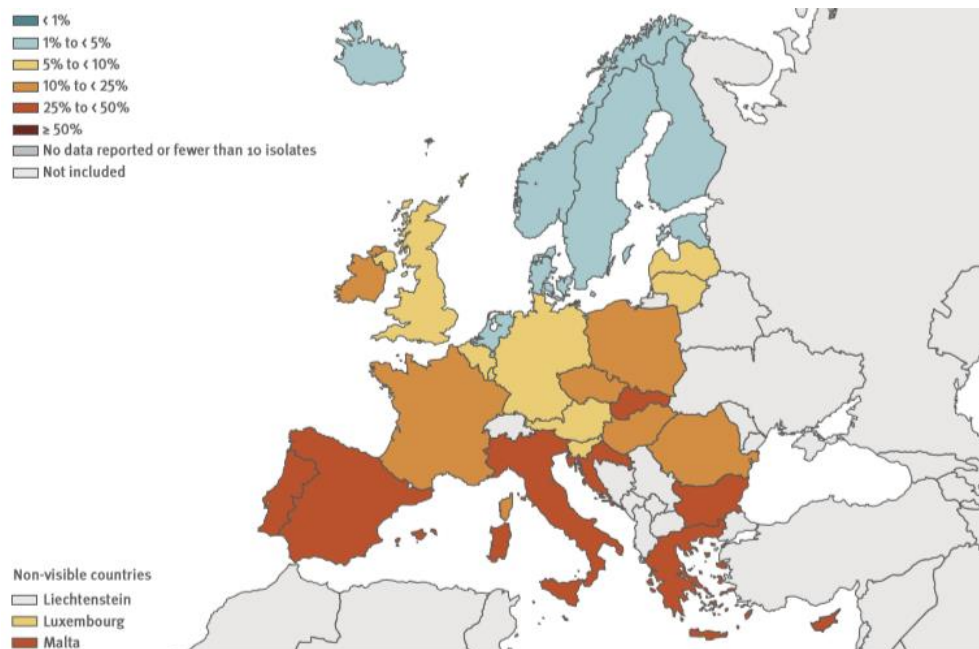


Abbildung 1 Anteil von MRSA an *S. aureus*-Isolaten in Europa 2017 (18)

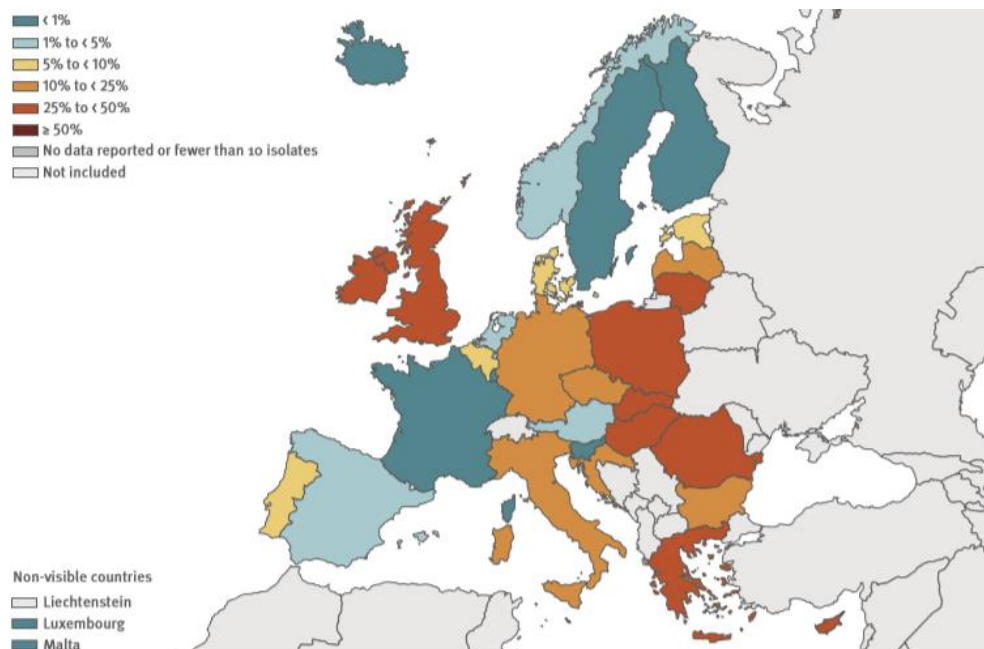


Abbildung 2 Anteil von VR-E. faecium an *E. faecium*-Isolaten in Europa, 2017 (18)

Für andere Keime, wie zum Beispiel VR-*E. faecium* lassen sich ähnliche Karten darstellen (Abbildung 2, siehe vorige Seite). Hier zeigt sich ein erhöhtes Vorkommen in den osteuropäischen Ländern und dem Vereinigten Königreich. Deutschland hat ein höheres Vorkommen von VR-*E. faecium* als Frankreich oder Spanien (18).

Im zeitlichen Trend verringerte sich das Vorkommen von zum Beispiel MRSA in Europa von 2014 mit einem Anteil von 19,6% auf 16,9% im Jahr 2017. Andererseits ist bei VRE eine deutliche Steigerung der Anteile über die letzten Jahre zu beobachten. Für 4MRGN blieben die Anteile stabil (18).

Problematisch werden die unterschiedlichen MRE-Vorkommen in Europa bei Reisen, Krankenhausaufenthalten im Ausland und erneutem Krankenhausaufenthalt im Inland. Berichte über Reisende, die nach einem Aufenthalt in einem ausländischen Krankenhaus und der Rückkehr ins Heimatland mit einem MRE kolonisiert sind, häufen sich (19–22). Eine Gefahr durch diese Reisenden besteht dadurch, dass die mitgebrachten MRE andere Resistenzen und Stämme aufweisen, die im Heimatland noch nicht vorkommen und schneller auf heimische Erreger übertragen werden können (7).

Zudem erlaubt die European Directive 2011/24/EU seit 2013 allen EU-Bürgern ein Anrecht auf medizinische Versorgung außerhalb des Heimatlandes und innerhalb eines anderen EU-Landes. Gerade in Grenzregionen wird dies durch Patienten genutzt, die in ihrem Heimatland keine angemessene oder nur eine zeitlich verzögerte Behandlung erhalten können (23). Eine Verlegung von Patienten in andere Krankenhäuser, auch über Landesgrenzen hinweg, erhöht die Übertragung von MRE auf regionalem und nationalem Level (24).

Jährlich erkranken ca. 54.500 Menschen in Deutschland an Infektionen durch antibiotikaresistente Erreger und ca. 2.400 Menschen sterben daran (11). Risikofaktoren für Antibiotikaresistenzen sind vielfältig. Eine erhöhte Anzahl an Krankenhausaufenthalten und lange Krankenhausaufenthalte, häufige Antibiotikatherapie, hohes Alter und Grunderkrankungen erhöhen die Wahrscheinlichkeit einer MRE-Kolonisierung/Infektion (21,25). Auch ein überhöhter Antibiotikaverbrauch in der Tierhaltung erhöht das Risiko für MRE (26). Ein Aufenthalt in einem Land mit einer hohen MRE-Prävalenz stellt ebenfalls einen Risikofaktor für eine MRE-Kolonisierung/Infektion dar (19,27–29).

1.5 Leitlinien

Mit nationalen Leitlinien versucht die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) des Robert-Koch Institutes (RKI) die Häufigkeit der Antibiotikaresistenzen einzudämmen. In diesen Leitlinien, für einzelne Erregergruppen jeweils gesondert zusammengestellt, gibt die KRINKO Empfehlungen zu Hygienemaßnahmen bei

Kolonisierung und Infektion mit antibiotikaresistenten Erregern, Händehygiene und Hygienefachpersonal. Inhalte sind Prävention und Therapie der MRE. Des Weiteren werden Risikofaktoren für eine MRE-Kolonisierung/Infektion genannt und Schutzmaßnahmen, wie zum Beispiel eine Einzelzimmerisolation des betroffenen Patienten, empfohlen. Die KRINKO wurde 2001 gesetzlich verankert (30) und hat seitdem verschiedene Leitlinien für Hygienemaßnahmen unter anderem bei einer Kolonisierung/Infektion mit MRSA (2012) und 3/4MRGN (2014) entwickelt (31,32). Aufgrund der oben beschriebenen Zunahme an VRE gab die KRINKO im Jahr 2018 eine eigene Richtlinie für Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen heraus (33).

Andere europäische Länder haben ebenfalls nationale Leitlinien erarbeitet. In den Niederlanden erstellt und überarbeitet die Werkgroep Infectiepreventie Leitlinien im Zusammenhang mit Hygienemaßnahmen bei einer Kolonisierung/Infektion mit MRE (34). Langfristiges Ziel ist es, gemeinsame europäische Leitlinien zu entwickeln (35), da große Unterschiede in den nationalen Leitlinien existieren und MRE die Landesgrenzen leicht überschreiten können (36). Besonders in Grenzregionen können gemeinsame Leitlinien hilfreich sein (37).

1.6 Ziel und Fragestellung

Durch MRE verursachte höhere Kosten, eine höhere Mortalität und Behandlungsversagen von Therapien stellen für Krankenhäuser ein immer größer werdendes Problem dar. Das Vorkommen von MRE nimmt zu und unterscheidet sich innerhalb Europas. Dies führt besonders bei einer Verlegung über Landesgrenzen oder Reisen ins Ausland zu Problemen. Ob die Prävalenz der MRE und die Risikofaktoren für eine MRE-Kolonisierung/Infektion in einem deutschen Krankenhaus der nördlichen deutsch-niederländischen Grenzregion ebenfalls dem allgemeinen Trend unterliegen, wurde bisher noch nicht untersucht. Ebenso wurde in dieser Grenzregion noch kein deutsch-niederländischer Vergleich der Prävalenzen von MRE und der Risikofaktoren für eine MRE-Kolonisierung/Infektion gezogen.

Ziel der vorliegenden Studie ist es daher, retrospektiv die Prävalenz und die Risikofaktoren der MRE-Kolonisierung/Infektion im Klinikum Oldenburg zu bestimmen und mit einem niederländischen Krankenhaus, dem University Medical Center Groningen (UMCG), zu vergleichen. Hieraus ergeben sich die folgenden Fragen:

- Wie hoch ist die Prävalenz von und welche Risikofaktoren existieren für eine Kolonisierung/Infektion mit MRE auf den Intensivstationen des Klinikums Oldenburg?
- Wie verhalten sich Prävalenz und Risikofaktoren im Laufe der Zeit?
- Sind Prävalenzen der MRE in der nördlichen deutsch-niederländischen Grenzregion angeglichen und Risikofaktoren wie Alter, Dauer des Krankenhausaufenthaltes und frühere Krankenhausaufnahmen, die auf niederländischen Intensivstationen gefunden wurden, ebenfalls mit einer MRE-Kolonisierung/Infektion auf deutschen Intensivstationen verbunden?

In der vorliegenden Studie wurde zur Beantwortung dieser Fragen retrospektiv die Prävalenz von und Risikofaktoren für eine MRE-Kolonisierung/Infektion in den Jahren 2015 bis 2017 untersucht. Die Ergebnisse wurden mit den Ergebnissen einer ähnlichen Studie verglichen, die im UMCG im Jahr 2016 durchgeführt wurde.

2. Methoden

2.1 Studienort

Das Klinikum Oldenburg ist mit 832 Betten das größte Krankenhaus im Nordwesten Deutschlands nahe der niederländischen Grenze. Als Krankenhaus der Maximalversorgung dient es der Behandlung von Patienten aus der Ems-Dollart Region, grenzübergreifend auch aus den Niederlanden. Das Klinikum ist Teil der Universitätsmedizin in Oldenburg mit der Fakultät für Medizin und Gesundheitswissenschaften und dem Modellstudiengang der European Medical School Oldenburg – Groningen (38).

Die vorliegende Studie wurde auf den Intensivstationen des Klinikums Oldenburg durchgeführt: zwei chirurgische Intensivstationen, eine internistische Intensivstation und zwei Intermediate Care (IMC) Stationen. Die pädiatrische Intensivstation wurde von der Studie ausgeschlossen. Auf der internistischen Intensivstation ITS1 werden Patienten der Fachrichtungen Onkologie, Kardiologie, Nephrologie und Gastroenterologie betreut, sie hat 12 Betten (39). Auf den chirurgischen Intensivstationen werden Patienten nach operativen Eingriffen der Unfallchirurgie/Orthopädie, Allgemein- und Viszeralchirurgie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Urologie (ITS2, 16 Betten) und Herzchirurgie (ITS4, 21 Betten) behandelt (40,41). Dazu gehören zwei IMC Stationen, ITS3 mit 8 Betten und ITS5 mit 10 Betten, auf denen Patienten nach Verlegung von den Intensivstationen weiterbetreut werden (38).

2.2 Patientenkollektiv

Patienten, die auf den Intensivstationen für Erwachsene aufgenommen wurden und in den Jahren 2015, 2016 oder 2017 auf den Intensivstationen ein routinemäßiges Screening auf MRE bei Aufnahme oder eine klinisch indizierte Probenentnahme mit positivem Erregernachweis erhalten haben, wurden in die Studie aufgenommen. Ein Routinescreening wird bei Patienten durchgeführt, die erwartet länger als 24 Stunden aufgenommen werden.

2.3 Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde konzipiert, um retrospektiv die Prävalenz der und die Risikofaktoren für eine Kolonisierung/Infektion mit MRE auf den Intensivstationen des Klinikums Oldenburg zu bestimmen und mit korrespondierenden Daten aus dem UMCG zu vergleichen. Einschlusskriterien waren ein Alter ≥ 18 Jahre beim Datum der MRE-Probenentnahme, Aufnahme auf eine der Intensivstationen des Klinikums und ein Screening auf MRE zwischen dem 1. Januar 2015 und dem 31. Dezember 2017. Patienten, die im Jahr 2014 auf den Intensivstationen aufgenommen wurden, aber erst 2015 auf MRE getestet wurden, wurden in die Studie aufgenommen. Der Einschluss in die Studie verlief unabhängig

von der Diagnose der Patienten. Per Definition wurde nur das Ergebnis der ersten bakteriell positiven Probenentnahme auf der Intensivstation für den jeweiligen Patienten inkludiert.

Für das MRE-Screening wurden Abstriche aus Nase, Mund, Haut, Leiste, Analregion, Axilla, Perineum, kombinierte Rachen und Nase, Rachen, Rektal, Wunden sowie Blutkultur, Bronchialsekret, Trachealsekret, Katheterspitze und Urinproben als keimtragendes Material genommen. Das gewonnene Material wurde vom Labor des Klinikums Oldenburg nach den Mikrobiologisch-Infektiologischen Qualitätsstandards (42) kultiviert und untersucht.

Für den Nachweis eines MRSA im Routinescreening wurde ein Selektivnährboden mit Cefoxitin verwendet, in Einzelfällen eine Polymerase-Kettenreaktion (PCR) für das mecA-Gen. Bei klinisch indizierten Probeentnahmen wurde ein Universalnährboden und die Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time Of Flight (MALDI-TOF) für den Erregernachweis genutzt. Eine Resistenz gegenüber Methicillin wurde mittels Breakpoint-Methode festgestellt.

Für den VRE-Nachweis wurde ein Selektivnährboden mit Vancomycin und Teicoplanin verwendet. Für klinisch indizierte Probeentnahmen erfolgte der Erregernachweis mittels Universalnährboden und MALDI-TOF, sowie die Resistenzbestimmung mittels Breakpoint-Methode. Vereinzelt wurde ein E-Test genutzt.

Ein Nachweis von MRGN erfolgte mittels Selektivnährboden bei Routinescreenings und in Einzelfällen mittels PCR. Bei klinisch indizierten Probeentnahmen wurden Universalnährböden und MALDI-TOF für den Erregernachweis und die Breakpoint-Methode für die Resistenzbestimmung genutzt. Die Carbapenemresistenz wurde gelegentlich mit einem E-Test oder in Einzelfällen mit einer PCR nachgewiesen.

Das Ergebnis der Probenentnahme und potentielle Risikofaktoren für eine MRE-Kolonisierung/Infektion wurden pseudonymisiert aus den elektronischen Patientenakten gesammelt.

2.4 Datensammlung

Zur Auswertung von Daten aus dem Laborinformationssystem wurde das Computerprogramm Quickstat (T. Riedmiller, Deutschland) verwendet. Die Daten wurden pseudonymisiert unter Beachtung der Datenschutzrichtlinien des Klinikums Oldenburg gesammelt. Eine Abfrage mit folgenden Faktoren ergab die benötigten Daten:

- Intensivstation: ITS1, ITS2, ITS3, ITS4, ITS5
- Jahr: 2015, 2016, 2017
- Erster bakteriell positiver Abstrich

Gemäß den Richtlinien des RKI wurden in die Studie Patienten mit Kolonisierung/Infektion durch die Keimgruppen Enterobacteriaceae, Enterokokken, Staphylokokken und Non-Fermenter aufgenommen, im Speziellen:

Enterobacteriaceae: *Citrobacter braakii*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Citrobacter youngae*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia Coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Serratia fonticola*, *Serratia liquefaciens*, *Serratia marcescens*, *Serratia ureilytica* (32).

Enterokokken: *Enterococcus avium*, *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus hirae* (33).

Staphylokokken: *Staphylococcus aureus* (31).

Non-Fermenter: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* (32).

Erreger, die in den Richtlinien nicht benannt wurden, wurden in der vorgelegten Studie ausgeschlossen.

Entsprechend der RKI-Richtlinien wurden die Antibiotikaresistenzen wie folgt definiert und bestimmt:

MRSA: einer der häufigsten Erreger, die eine stumme Kolonisierung aber auch eine schwere Infektion verursachen können. Die Resistenz gegenüber β -Laktamase-festen Penicillinen ist bedingt durch das *mecA*-Gen. Als Therapieoptionen bei Infektion kommen Glykopeptid-Antibiotika und MRSA-wirksame Cephalosporine in Frage (31).

VRE: Enterokokken, die eine erworbene Resistenz gegenüber Vancomycin aufweisen. Besonders häufig kommt diese Vancomycin-Resistenz bei *E. faecium* vor, seltener bei *E. faecalis*. Unterschieden wird in acht Resistenztypen, von denen die Resistenztypen VanA und VanB eine medizinische Bedeutung erlangen. VanB ist im Gegensatz zu VanA Vancomycin-resistent aber Teicoplanin-sensibel. Eine natürliche Resistenz gegen Vancomycin besitzen *E. gallinarum* und *E. casseliflavus* (VanC) (33). Diese beiden Erreger wurden in der vorliegenden Studie nach den Empfehlungen der KRINKO (33) als VRE-negativ inkludiert.

3MRGN: Die KRINKO legt bei der Definition der 3- und 4MRGN den Schwerpunkt auf die klinische Relevanz der Resistenz, sodass Antibiotikagruppen betrachtet werden, die bei schweren Infektionen primär eingesetzt werden. Dazu gehören Acylureidopenicilline, Cephalosporine der 3. und 4. Generation, Carbapeneme und Fluorchinolone, wie Tabelle 1

zeigt. 3MRGN besitzen eine Resistenz gegenüber den Leitsubstanzen Piperacillin/Tazobactam, Cefotaxim oder Ceftazidim und Ciprofloxacin der genannten Antibiotikagruppen, sind aber Imipenem- oder Meropenem-sensibel. *P. aeruginosa* stellt eine Besonderheit dar und wird als 3MRGN bezeichnet, sobald eine der vier Antibiotikagruppen sensibel ist (32).

Tabelle 1 Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften (R=resistent oder intermediär empfindlich, S=sensibel) (32)

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

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

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

4MRGN: besitzen eine Resistenz gegenüber allen unter „3MRGN“ genannten Antibiotikagruppen. Die Carbapenem-Resistenz kann entweder durch Carbapenemasen oder durch intrinsische oder erworbene β -Laktamasen zusammen mit einem Porinverlust ausgelöst werden. Für *P. aeruginosa* wird Cefotaxim aufgrund schon bestehender geringer Wirksamkeit nicht als Leitsubstanz herangezogen, sondern stattdessen Ceftazidim oder Cefepim verwendet (32).

Alle Patienten wurden Fallgruppen zugeordnet. Die Fall-positive Gruppe beinhaltet alle Patienten mit einer auf MRE positiven Probenentnahme. Die Fall-negative Gruppe beinhaltet alle Patienten, bei denen keine der genannten resistenten Erreger in der Probenentnahme gefunden wurden. Patienten mit multiplen Keimen in der entnommenen Probe wurden wie folgt behandelt:

- Fall 1, ein MRE und ein oder mehr nicht-resistente Keime: Diese Patienten wurden der Fall-positiven Gruppe zugeordnet.
- Fall 2, zwei oder mehr nicht resistente Keime: Diese Patienten wurden als ein Fall der Fall-negativen Gruppe zugeordnet.
- Fall 3, zwei oder mehr MRE: Diese Patienten wurden vervielfacht und als zwei oder mehr Fälle der Fall-positiven Gruppe zugeordnet.

Patienten mit erneuter Aufnahme auf die Intensivstation nach vorheriger Verlegung wurden einbezogen, sofern sich das Ergebnis des erneuten Screenings vom Ergebnis der vorherigen Aufnahmen unterschied.

2.5 Risikofaktoren

Neben dem Ergebnis des Screenings wurden für jeden Patienten folgende Daten erhoben: Alter, Geschlecht, Aufnahmezeitpunkt im Klinikum, Name der Intensivstation, Abnahmedatum des Screeningmaterials, Screeningmaterial. Hieraus ergaben sich die Variablen ‚Alter‘, ‚Geschlecht‘, ‚Intensivstation‘, ‚Screeningform‘ und ‚Liegendauer bis Screening‘ als potentielle Risikofaktoren. ‚Intensivstation‘ beschreibt die jeweilige Intensivstation, der der Fall zuzuordnen ist. ‚Screeningform‘ beschreibt, ob ein Fall durch ein Routinescreening getestet wurde oder aufgrund einer medizinischen Indikation. ‚Routinescreening‘ beinhaltet dabei Abstriche zur Gewinnung von Material aus der Analregion, Axilla, Haut, Leiste, Mund, Nase, Perineum, kombiniert Rachen und Nase, Rachen und Rektal. ‚Indikationsscreening‘ bedeutet eine klinisch indizierte Probenentnahme aus Bronchialsekret, Wunde, Trachealsekret, Harn, Eiter, Katheterspitze oder Blutkultur. Im weiteren Text wird ‚Screening‘ sowohl für das Routinescreening als auch die klinisch indizierte Probenentnahme gleichbedeutend verwendet. ‚Liegendauer bis Screening‘ wurde berechnet, indem das Aufnahmezeitdatum im Klinikum vom Abnahmedatum des Screeningmaterials subtrahiert wurde, und beschreibt die Anzahl der Tage zwischen der Aufnahme im Krankenhaus und der Probenentnahme. Null Tage wurden als Tag der Aufnahme in das Krankenhaus definiert, Tag 1 wurde als die ersten 24 Stunden des Krankenhausaufenthalts auf einer Station oder auf der Intensivstation definiert, Tag 2 wurde als 48 Stunden im Krankenhaus oder auf der Intensivstation definiert und so weiter. Die Liegedauer wurde in einem zweiten Schritt zudem in ≤ 48 Stunden und > 48 Stunden unterteilt. ≤ 48 Stunden wurde als ‚vermeintlich ambulant erworben‘ und > 48 Stunden als ‚vermeintlich nosokomial erworben‘ bezeichnet.

Bei unvollständigen Patientendaten wurden, falls vorhanden, die Informationen manuell aus den Patientenakten gesucht. Patienten mit unvollständigen Daten wurden exkludiert.

2.6 Daten aus dem UMCG

Die Daten aus dem UMCG wurden im Rahmen der Masterarbeit der Doktorandin an der Rijksuniversiteit Groningen erhoben. Die Daten wurden anonym mit der Computersoftware 4D (4D SAS, Version 13.6, Le Pecq, Frankreich) mit Zugriff auf alle Patientenakten erfasst. Mit einer Abfrage wurden alle im Jahr 2015 auf der Intensivstation des UMCG gescreenten Patienten inkludiert. Bei Patienten mit mehreren Screenings auf der Intensivstation wurde das Ergebnis des ersten Screenings nach der Aufnahme auf die Intensivstation erhoben. Patienten mit erneuter Aufnahme auf die Intensivstation im Jahr 2015 wurden inkludiert, sofern sich das Ergebnis des Screenings vom Ergebnis der vorherigen Aufnahmen unterschied. Auch hier wurden verschiedene Risikofaktoren ausgewertet.

Die Daten wurden analysiert und dienen der aktuellen Studie zum Vergleich.

2.7 Statistische Analyse

Die Zielvariable der vorgelegten Studie wurde als Ergebnis des MRE-Screenings definiert, das positiv oder negativ für die Kolonisierung/Infektion mit MRE war. Variablen, die als Störfaktoren angesehen wurden, waren Alter und Geschlecht. Die Expositionsvariablen, die verwendet wurden, um mögliche Assoziationen von MRE und Risikofaktoren zu ermitteln, waren ‚Intensivstation‘, ‚Liegedauer bis Screening‘ und ‚Screeningform‘.

Die Daten wurden auf Vollständigkeit und Konsistenz überprüft und gegebenenfalls korrigiert. Fehlende Werte wurden, wenn möglich, nach manueller Auswertung der Patientenakte ersetzt. Die statistische Analyse wurde unter Verwendung der SPSS-Software (SPSS Inc., Version 23, Chicago, Illinois) durchgeführt. Variablen wurden zuerst als kontinuierliche Variablen analysiert und dann für eine zweite Analyse in geordnete kategoriale Variablen transformiert. Kategoriale Variablen wurden mittels Chi²-Tests auf Unterschiede untersucht. Eine univariate Analyse mit logistischer Regression wurde durchgeführt, um die Odds Ratio (OR) zu bestimmen. Die Signifikanz wurde bei $p \leq 0,05$ bestimmt. Variablen mit $p \leq 0,2$ wurden in multivariate logistische Regressionsmodelle eingepasst und für Störfaktoren angepasst, um ein endgültiges Modell mit unabhängigen Variablen zu bestimmen, die mit dem Ergebnis verbunden sind.

Eine biometrische Beratung wurde durch das Institut für Biometrie und Klinische Forschung der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster durchgeführt.

2.8 Ethische Betrachtung

Das Studiendesign wurde der Medizinischen Ethik-Kommission der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg zur ethischen Beratung vorgelegt. Die Beratung ergab keine Bedenken gegenüber der Durchführung der Studie. Die Studie wurde nach den Grundsätzen der Erklärung von Helsinki (43) durchgeführt. Alle Daten wurden in pseudonymisierter Form analysiert.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Zwischen dem 1. Januar 2015 und dem 31. Dezember 2017 wurden 2.191 Patienten auf die Intensivstationen des Klinikums Oldenburg aufgenommen und erhielten ein Screening auf MRE. 44 Patienten wurden mehrfach aufgenommen. Von den 44 Patienten wurde bei 31 Patienten bei erneutem Screening ein anderes Ergebnis als beim ersten Screening erhalten. Diese 31 Ergebnisse wurden als neue Fälle in die Studie eingeschlossen. Alle Fälle wurden unabhängig voneinander untersucht. Patienten mit demselben Screeningergebnis bei erneuter Aufnahme wurden ausgeschlossen. Somit bestand das finale Patientenkollektiv aus 2.230 Fällen.

Das früheste Aufnahmedatum nach Bereinigung war der 08. September 2014 und das späteste der 27. Dezember 2017. Das erste Screening eines Patienten fand am 1. Januar 2015 statt und das letzte Screening am 31. Dezember 2017. Die größte Anzahl Fälle wurde auf der herzchirurgischen ITS4 aufgenommen (590 Fälle), gefolgt von der chirurgischen ITS2 (584 Fälle) und der internistischen ITS1 (491 Fälle). Mit 209 Fällen wies die ITS3 (IMC) die geringste Fallzahl auf.

3.1.1 Altersstruktur

Das Alter der Patienten bei Aufnahme im Krankenhaus reichte von 18 bis 102 Jahren (Mittelwert $68,1 \pm 13,8$ Jahre). Bei Patienten mit MRE-Kolonisierung/Infektion lag der Mittelwert bei $68,8 \pm 13,2$ Jahren (Range 27 bis 99 Jahre). Bei Patienten ohne MRE-Kolonisierung/Infektion lag der Mittelwert etwas niedriger ($68,1 \pm 13,8$ Jahre, Range 18 bis 102 Jahre). Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Alter der Patienten mit und ohne MRE-Kolonisierung/Infektion beobachtet werden.

3.1.2 Geschlecht

Mehr als die Hälfte der Patienten des Kollektivs war männlich (1.434 Fälle, 64%). Die Fälle mit und ohne MRE-Kolonisierung/Infektion unterschieden sich nicht hinsichtlich der Verteilung der Geschlechter.

3.2 Prävalenz

Von den 2.230 untersuchten Fällen waren 203 Fälle (9,1%) positiv für eine MRE-Kolonisierung/Infektion. Für MRSA wurde mit 5,2% (116 Fälle) die höchste Prävalenz der MRE-Gruppen gefunden, gefolgt von 3MRGN mit 3,2% (72 Fälle). Die Prävalenzen von VRE und 4MRGN lagen bei 0,4% (9 Fälle) und 0,3% (6 Fälle) respektive. Der größte Anteil (38%, Abbildung 3) an MRE-positiven Fällen wurde auf der ITS2 beobachtet (Prävalenz 13,0%), gefolgt von der ITS4 mit 22% (Prävalenz 7,6%) und der ITS1 mit 21% (Prävalenz 8,8%). Der

kleinste Anteil mit 8% an MRE-positiven Fällen wurde auf der ITS3 beobachtet. Die ITS5 (IMC) wies die niedrigste MRE-Prävalenz mit 6,2% auf. Der Unterschied zwischen den Intensivstationen war statistisch signifikant ($\text{Chi}^2=16,332$; $p=0,003$).

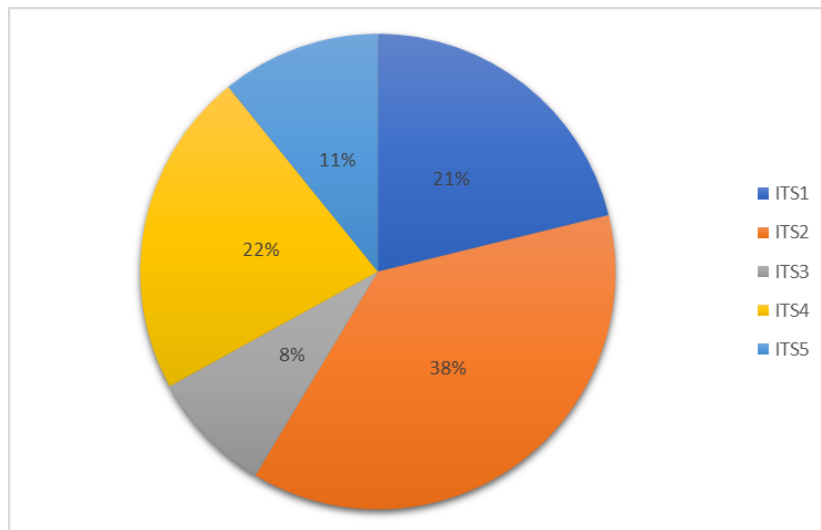


Abbildung 3 Verteilung von MRE-positiven Fällen auf den verschiedenen Intensivstationen (n=203)

Wie Abbildung 4 zeigt, war der Anteil von MRSA am höchsten auf der ITS1 mit 29 Fällen (67%), gefolgt von der ITS2 (49 MRSA-Fälle, 64%, Prävalenz 8,4%). VRE wurde im Beobachtungszeitraum nicht auf der ITS5 gefunden. Auf der ITS3 wurde der größte Anteil an 3MRGN mit 59% beobachtet. Hier war auch die Prävalenz der 3MRGN am höchsten (4,8%). Mit Ausnahme von der ITS3 (zwei 4MRGN-Isolate) wiesen alle Intensivstationen ein positives 4MRGN-Isolat auf. Die gefundene 4MRGN-Prävalenz auf der ITS3 lag mit 1,0% deutlich über den 3MRGN-Prävalenzen der anderen Intensivstationen.

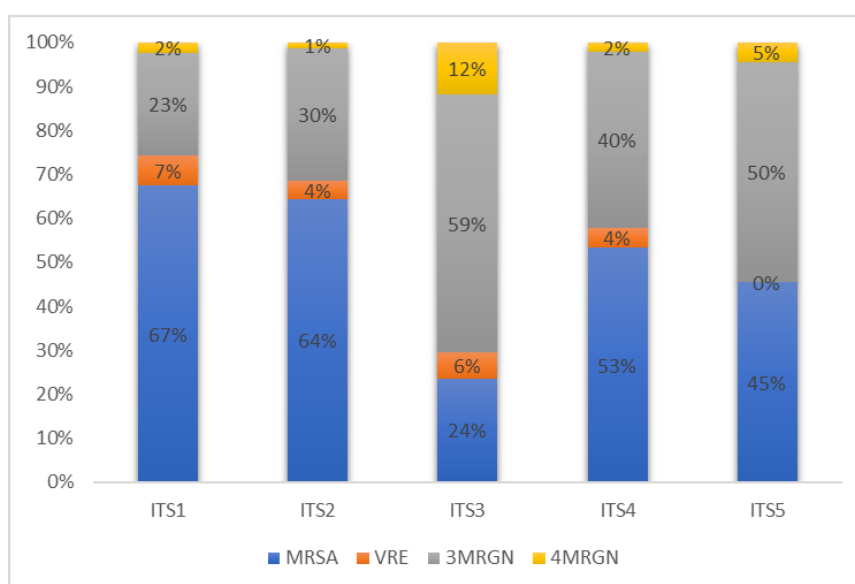


Abbildung 4 Relative Anteile der MRE-Gruppen auf den verschiedenen Intensivstationen (n=203)

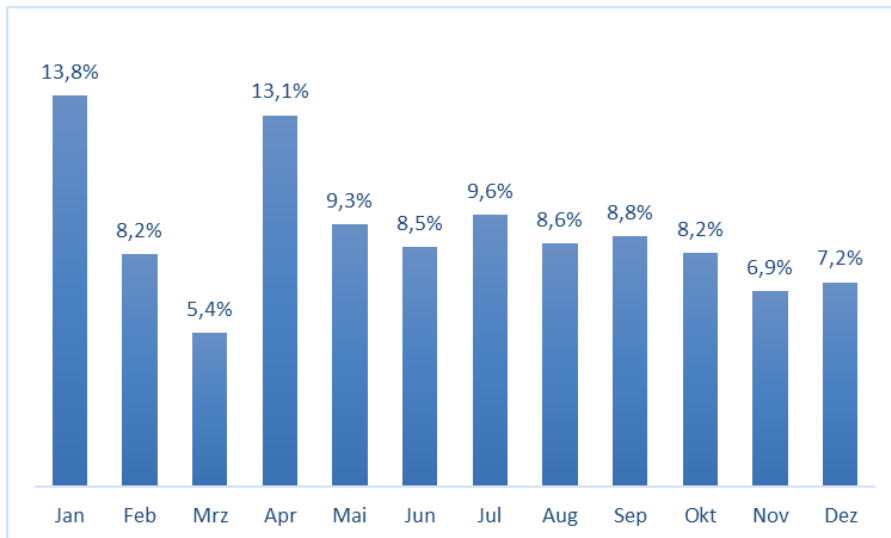


Abbildung 5 MRE-Prävalenz pro Monat (n=2230)

Die höchste Prävalenz von MRE wurde im Monat Januar gefunden (13,8%, Abbildung 5) gefolgt von April (13,1%). Mit 5,4% war die im März beobachtete Prävalenz die niedrigste.

Betrachtet nach den Geschlechtern ergaben sich MRE-Prävalenzen von 9,1% bei Männern und 9,2% bei Frauen. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant. Auch bei der Verteilung der einzelnen MRE ergab sich ein ähnliches Bild bei Männern und Frauen, wie in Abbildung 6 zu sehen ist. In den Routinescreenings, die Abstriche zur Gewinnung von Material aus Nase, Rachen, Leiste, Axilla, Anal- und Rektalregion beinhalten, lag die MRE-Prävalenz bei 12,9%. In den Indikationsscreenings, klinisch indizierte Probeentnahmen unter anderem aus Bronchialsekret, Wunden, Harn und Eiter, hingegen lag die Prävalenz bei 6,5%.

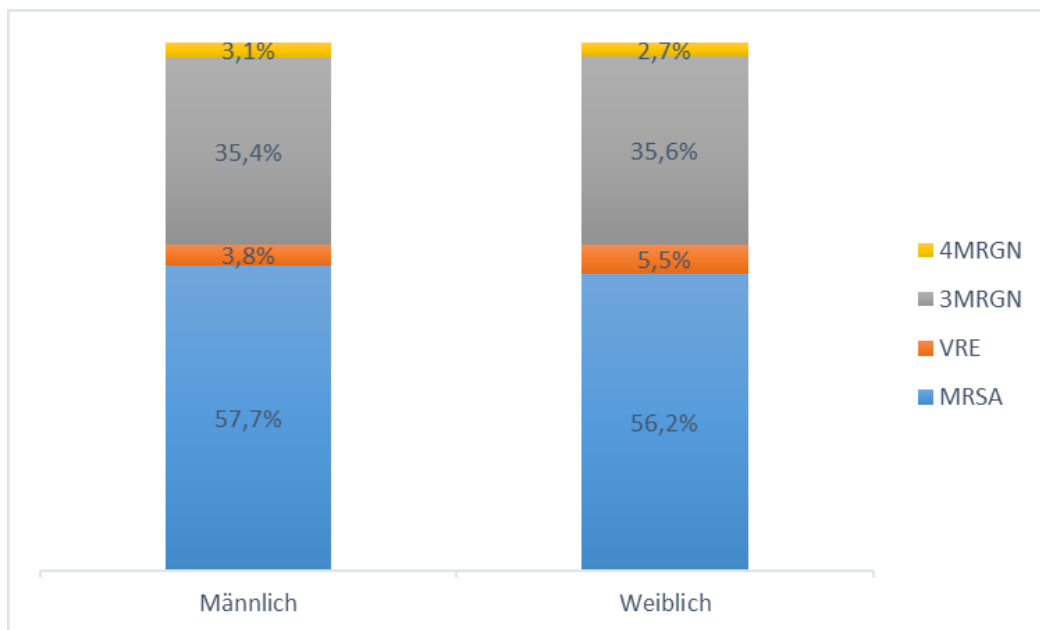


Abbildung 6 Relative Anteile der MRE pro Geschlecht (n=203)

3.3 Univariate Analyse

Tabelle 2 zeigt die univariate Analyse der Variablen, die als mögliche Risikofaktoren für eine MRE-Kolonisierung/Infektion betrachtet wurden. Die Variablen wurden, mit Ausnahme von Geschlecht, Screeningform und Intensivstation, zunächst als kontinuierliche Variable und dann als kategorische Variable analysiert.

Der Anteil der MRE-positiven Fälle war bei den <30-Jährigen (2,4%) am niedrigsten. Fälle der Altersgruppe 50- bis 59-Jahre wiesen die höchste Prävalenz auf, die viermal höher war als die der Altersgruppe <30-Jährigen ($p=0,147$). Es gab jedoch keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen Alter und MRE.

Tabelle 2 Univariate Analyse der Risikofaktoren für eine MRE-Kolonisierung/Infektion ^a

	Gesamtzahl Fälle	MRE-positive Fälle			
		n (%)	OR	KI ₉₅	P-Wert
Alter (Jahre)			1,00^b	0,99-1,01^b	0,482^b
<30	41	1 (2,4)	1	-	-
30-49	173	16 (9,2)	4,08	0,53-31,66	0,179
50-59	320	32 (10,0)	4,44	0,59-33,43	0,147
>59	1696	154 (9,1)	4,00	0,55-29,26	0,173
Geschlecht					
Männlich	1434	130 (9,1)	1	-	-
Weiblich	796	73 (9,2)	1,01	0,75-1,37	0,934
Intensivstation					
ITS1	491	43 (8,8)	1	-	-
ITS2	584	76 (13,0)	1,56	1,05-2,31	0,028
ITS3	209	17 (8,1)	0,92	0,51-1,66	0,787
ITS4	590	45 (7,6)	0,86	0,56-1,33	0,499
ITS5	356	22 (6,2)	0,69	0,40-1,17	0,166
Screeningform					
Indikation	1312	85 (6,5)	1	-	-
Routine	918	118 (12,9)	2,13	1,59-2,85	<0,001
Liegedauer bis Screening			1,01^b	1,00-1,02^b	0,038^b
≤ 48h	1101	116 (10,5)	1	-	-
> 48 h	1129	87 (7,7)	0,71	0,53-0,95	0,021
^a Logistische Regression wurde zuerst mit den Variablen als kontinuierliche Variablen durchgeführt, dann wurden die Variablen in geordnete kategoriale Variablen transformiert.					
^b OR, 95% Konfidenzintervall and p-Wert der logistischen Regression mit der Expositionsvariablen als kontinuierliche Variable.					

In Bezug auf Geschlecht wurde im Chi²-Test mit großer Sicherheit (0,007) kein signifikanter Zusammenhang mit einer MRE-Kolonisierung/Infektion ($p=0,934$) festgestellt. Die Wahrscheinlichkeit einer MRE-Kolonisierung/Infektion war bei beiden Geschlechtern ähnlich (OR 1,01 (KI 95% 0,75 – 1,37); $p=0,934$).

Bei den Intensivstationen zeigten Fälle auf der ITS2 ein etwa 50% erhöhtes Risiko für eine MRE-Kolonisierung/Infektion ($p=0,028$) im Vergleich zu ITS1 (Tabelle 2). Fälle der anderen Intensivstationen zeigten ein geringeres Risiko einer MRE-Kolonisierung/Infektion. Dieses geringere Risiko stimmt mit den gefundenen Prävalenzen der Stationen überein.

Die Wahrscheinlichkeit eines positiven Screeningergebnisses war bei den Routinescreenings statistisch signifikant 2,13-mal größer ($p<0,001$) als bei den Indikationsscreenings. In ähnlicher Weise erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit eines positiven MRE-Ergebnisses um 1% für jeden Tag der Liegedauer bis zum Screening ($p=0,038$), wie Tabelle 2 zeigt. Dieses Ergebnis konnte nach Kategorisierung in vermeintlich ambulant und nosokomial erworbene MRE-Fälle nicht bestätigt werden. Im Gegenteil, die Wahrscheinlichkeit einer nosokomialen MRE-Kolonisierung/ Infektion schien im Beobachtungszeitraum niedriger zu sein als die einer ambulant erworbenen MRE-Kolonisierung/Infektion ($p=0,021$). Die durchschnittliche Liegedauer im Krankenhaus bis zum Screening betrug bei Patienten der ITS3 8,5 Tage. Die geringste Liegedauer bis zum Screening hatten Patienten auf der ITS1 (4 Tage).

Bei Analyse der MRE-Gruppen zeigte sich für eine MRSA-Kolonisierung/Infektion ein erhöhtes Risiko auf der ITS2 (OR 1,46 (KI₉₅ 0,91-2,35); $p=0,120$) im Vergleich mit der ITS1. Für Fälle der ITS3 und ITS5 wurde ein geringeres Risiko für eine MRSA-Kolonisierung/Infektion im Vergleich mit Fällen der ITS1 gefunden. Für die ITS3 betragen die Odds 0,31 (KI₉₅ 0,11-0,90; $p=0,030$) und für die ITS5 0,46 (KI₉₅ 0,22-0,96; $p=0,038$). Bei der Gruppe der 3MRGN zeigte sich ein 2,4-fach erhöhtes Risiko für Fälle auf der ITS3 ($p=0,052$) im Vergleich mit der ITS1. Auch für 4MRGN wurde es ein erhöhtes Risiko auf der ITS3 ($p=0,205$) beobachtet. Für VRE ließen sich keine statistisch signifikanten Auffälligkeiten im Vergleich der Intensivstationen feststellen.

3.4 Multivariate Analyse

Tabelle 3 zeigt das Ergebnis des finalen Modells der Variablen, die nach logistischer Regressionsanalyse unabhängig mit einer MRE-Kolonisierung/Infektion assoziiert waren, und analysiert diese Faktoren als kontinuierliche Variablen. Die Variable, die sich positiv auf eine Kolonisierung/Infektion mit MRE auswirkte, war die Liegedauer im Krankenhaus vor dem Screening. Für jeden Tag der Liegedauer im Krankenhaus erhöhte sich das Risiko einer MRE-Kolonisierung/Infektion um 1% ($p = 0,038$). Alter als Störfaktor hatte keinen Einfluss auf dieses Risiko.

Tabelle 3 Finales Modell der multivariaten Analyse der Risikofaktoren für eine MRE-Kolonisierung/Infektion als kontinuierliche Variablen

	OR	KI ₉₅	P-Wert
Alter	1,00	0,99-1,02	0,493
Liegedauer bis Screening	1,01	1,00-1,02	0,038

Tabelle 4 zeigt das Ergebnis des finalen Modells der Variablen, die nach logistischer Regressionsanalyse unabhängig mit einer MRE-Kolonisierung/Infektion assoziiert waren, und analysiert diese Faktoren als kontinuierliche Variablen, wenn möglich, und als kategoriale Variablen. Mit einer MRE-Kolonisierung/Infektion positiv assoziiert waren die steigende Anzahl der aufgenommenen Tage mit einem erhöhten Risiko von 2% pro Tag, ein Aufenthalt auf den ITS4 und ITS5 mit einem halbierten Risiko und die Screeningform Routinescreening mit einem dreifachen Risiko.

Tabelle 4 Finales Modell der multivariaten Analyse der Risikofaktoren für eine MRE-Kolonisierung/Infektion

	OR	KI ₉₅	P-Wert
Alter ^a	1,00	0,99-1,01	0,514
Intensivstation			
ITS1	1	-	-
ITS2	1,30	0,87-1,96	0,206
ITS3	1,15	0,63-2,11	0,649
ITS4	0,47	0,30-0,76	0,002
ITS5	0,52	0,30-0,89	0,017
Screeningform			
Indikation	1	-	-
Routine	3,05	2,18-4,26	<0,001
Liegedauer bis Screening ^a	1,02	1,01-1,03	0,006
^a Variablen als kontinuierliche Variablen			

Tabelle 5 zeigt das Ergebnis des finalen Modells der Variablen, die nach logistischer Regressionsanalyse unabhängig mit einer MRE-Kolonisierung/Infektion assoziiert waren, und analysiert diese Faktoren als kategoriale Variablen. Fälle auf den ITS4 ($p=0,011$) und ITS5 ($p=0,019$) waren mehr geschützt vor einer Kolonisierung/Infektion als Fälle auf anderen Intensivstationen. Ein Routinescreening erhöhte das Risiko eines MRE-positiven Screeningergebnisses.

Tabelle 5 Finales Modell der multivariaten Analyse der Risikofaktoren für eine MRE-Kolonisierung/Infektion als kategoriale Variablen

	OR	KI ₉₅	P-Wert
Alter			
<30	1	-	-
30-49	5,27	0,67-41,49	0,114
50-59	6,09	0,90-46,47	0,081
≥60	5,50	0,74-40,92	0,096
Intensivstation			
ITS1	1	-	-
ITS2	1,44	0,96-2,16	0,079
ITS3	1,29	0,71-2,37	0,406
ITS4	0,53	0,32-0,86	0,011
ITS5	0,52	0,30-0,90	0,019
Screeningform			
Indikation	1	-	-
Routine	2,82	2,01-4,00	<0,001
Liegedauer bis Screening			
≤48 Stunden	1	-	-
>48 Stunden	0,87	0,64-1,19	0,387

3.5 Zeitlicher Vergleich

Im Folgenden werden die Jahre 2015 bis 2017 einzeln und im zeitlichen Verlauf analysiert und ein Vergleich der Resultate zwischen den einzelnen Jahren gezogen.

3.5.1 Patientenkollektiv

Im Jahr 2015 wurden 657 Patienten auf die Intensivstationen aufgenommen und gescreent. Neun Patienten wurden zweimal aufgenommen und erhielten pro Aufnahme jeweils ein Screening. Hiervon unterschieden sich fünf Screeningergebnisse vom Ergebnis der ersten Aufnahme. Die Ergebnisse der zweiten Aufnahme wurden als fünf neue Fälle inkludiert. Ein Patient wurde 2015 dreimal aufgenommen, davon wurden zwei Fälle hinzugefügt. Ein Patient war bei einer Aufnahme mit zwei MRE kolonisiert/infiziert, auch dieser Fall wurde als zwei neue Fälle hinzugefügt. Die finale Anzahl der Fälle betrug 665.

2016 wurden 731 Patienten auf den Intensivstationen gescreent. Von den 17 Patienten mit doppelter Aufnahme wurden 13 Fälle zusätzlich inkludiert. Bei einem Patienten wurde sechsmal jeweils ein neuer Keim im Aufnahmescreening gefunden. Zwei Patienten waren mit jeweils zwei MRE im selben Screening kolonisiert/infiziert, diese Fälle wurden als vier Fälle inkludiert. Die schlussendliche Fallzahl lag bei 751 Fällen.

Im Jahr 2017 wurden 803 Patienten auf die Intensivstationen aufgenommen und gescreent. Zwei Patienten wurden exkludiert, da die Daten unvollständig waren. Von den 14 Patienten mit zwei Aufnahmen wurden zehn Fälle neu hinzugefügt. Ein Patient wurde dreimal aufgenommen, hiervon wurden zwei Fälle inkludiert. Bei einem Patienten mit vier Aufnahmen wurde nur die erste Aufnahme als Fall inkludiert. Die finale Anzahl Fälle betrug 814.

3.5.2 Prävalenz

Bei 665 Fällen im Jahr 2015 betrug die Prävalenz für eine MRE-Kolonisierung/Infektion 9,6% (64 positive Fälle, Tabelle 6). Bei Männern lag die Prävalenz höher (10,5%) als bei Frauen (8,0%). In den MRE-Gruppen traten MRSA mit der höchsten Prävalenz von 6,0% (40 Fälle) auf, gefolgt von 3MRGN mit 3,0% (20 Fälle). Für VRE und 4MRGN wurde jeweils eine Prävalenz von 0,3% (jeweils 2 Fälle) gefunden.

Bei 751 Fällen im Jahr 2016, wovon 60 Fälle MRE-positiv waren, betrug die Prävalenz 8,0% (Tabelle 6). Bei Frauen lag die Prävalenz höher (8,9%) als bei Männern (7,5%). In 31 Fällen wurde eine Kolonisierung/Infektion mit MRSA gefunden (4,1%). 3MRGN traten mit einer Prävalenz von 3,7% (28 Fälle) auf und 4MRGN mit einer Prävalenz von 0,1% (1 Fall). VRE wurde im Jahr 2016 in der vorliegenden Studie nicht gefunden.

Bei 814 Fällen im Jahr 2017 lag die MRE-Prävalenz auf den Intensivstationen bei 9,7% (79 Fälle, Tabelle 6). Hiervon lag die Prävalenz von MRSA mit 5,5% bei den MRE-Gruppen am höchsten, gefolgt von der Prävalenz von 3MRGN mit 2,9%. Für VRE wurde eine Prävalenz von 0,9% gefunden. 4MRGN traten mit einer Prävalenz von 0,4% auf.

Die Prävalenz der MRE war 2017 am höchsten (9,7%), wie Tabelle 6 zeigt. Den größten Anteil an MRSA gab es im Jahr 2015 (Abbildung 7). Die VRE-Prävalenz stieg auf 0,9% im Jahr 2017, nachdem 2016 keine VRE-Fälle gefunden wurden. 3MRGN-Fälle hatten 2016 den größten Anteil an MRE und waren 2017 rückläufig, dafür stieg die Prävalenz der 4MRGN auf 0,4%.

Tabelle 6 Prävalenz und Fallzahl der MRE von 2015 bis 2017

Jahr	Fälle	MRE-pos. Fälle	MRSA	VRE	3MRGN	4MRGN
2015	665	64 (9,6%)	40 (6,0%)	2 (0,3%)	20 (3,0%)	2 (0,3%)
2016	751	60 (8,0%)	31 (4,1%)	-	28 (3,7%)	1 (0,1%)
2017	814	79 (9,7%)	45 (5,5%)	7 (0,9%)	24 (2,9%)	3 (0,4%)
Gesamtzahl	2230	203 (9,1%)	116 (5,2%)	9 (0,4%)	72 (3,2%)	6 (0,3%)

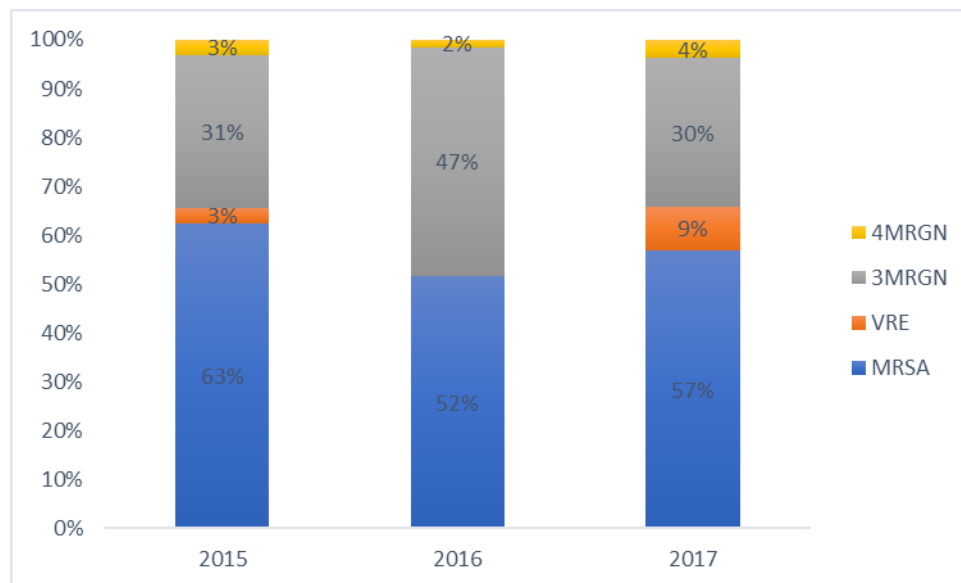


Abbildung 7 Verteilung der MRE-Gruppen pro Jahr (n=203)

Im Jahr 2015 wurden 45% der MRE-positiven Fälle auf der ITS2 gefunden (Abbildung 8). Hier war auch die Prävalenz der MRE am höchsten (14,6%). Während die ITS3 den geringsten Anteil an MRE-positiven Fällen aufwies (8%), lag bei der ITS5 die Prävalenz deutlich unter der der anderen Intensivstationen (5,8%). Die Prävalenz betrug auf der ITS3 6,5% und auf der ITS1 6,9%. Den größten Anteil an MRE im Jahr 2016 hatte die ITS2 mit 35% (Abbildung 8).

Etwa die Hälfte aller MRE wurden auf den ITS4 und ITS1 gefunden. Den geringsten Anteil hatte die ITS3 mit 8%. 2017 fand sich ein Drittel aller MRE-Fälle auf der ITS2 (Abbildung 8). Der zweithöchste Anteil (27%) wurde auf der ITS1 gefunden. Den geringsten MRE-Anteil hatte die ITS3 mit 9%.

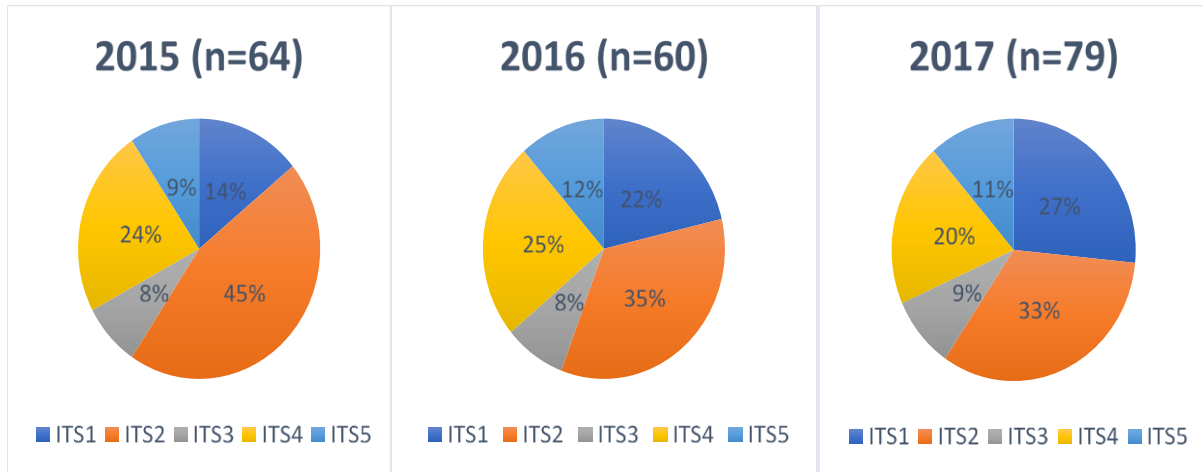


Abbildung 8 Verteilung der MRE-positiven Fällen auf den verschiedenen Intensivstationen 2015 - 2017

Im Jahr 2015 war der Anteil an MRSA-positiven Fällen auf der ITS2 am höchsten (72%, Abbildung 9). Auf den ITS3 und ITS5 wurden keine VRE gefunden, dafür sehr große Anteile an 3MRGN (80% für ITS3 und 50% für ITS5). Die ITS4 hatte mit 7% den größten 4MRGN-Anteil.

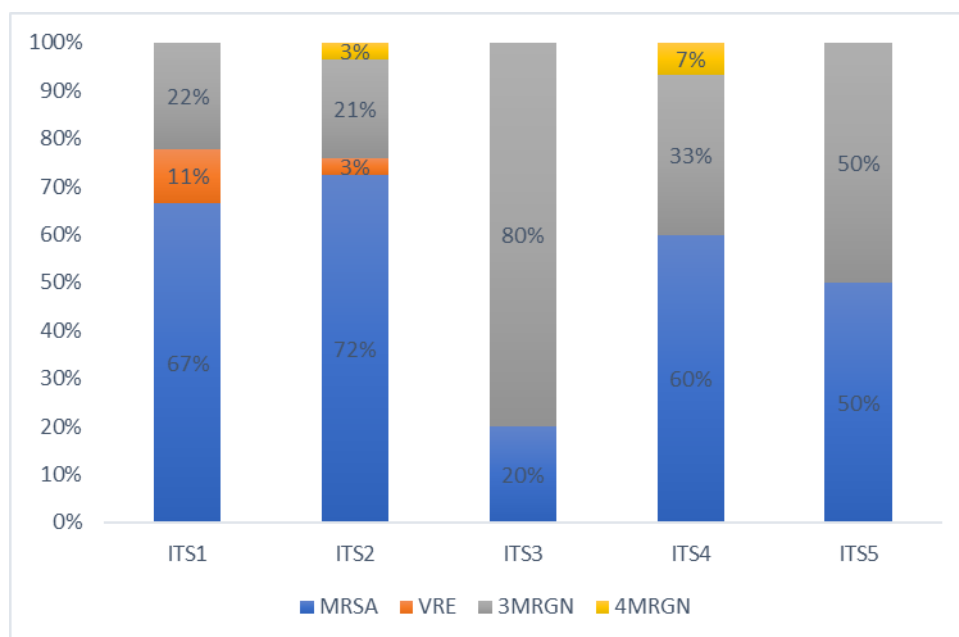


Abbildung 9 Relative Anteile der MRE-Gruppen auf den verschiedenen Intensivstationen 2015 (n=64)

Für 2016 war der Anteil an MRSA-positiven Fällen auf der ITS1 am höchsten (69%, Abbildung 10). Die ITS3 wies keine Patienten mit MRSA-Kolonisierung/Infektion auf, dafür aber den größten Anteil an Patienten mit einer 3MRGN-Kolonisierung/Infektion (80%) und den einzigen 4MRGN-Fall im Jahr 2016.

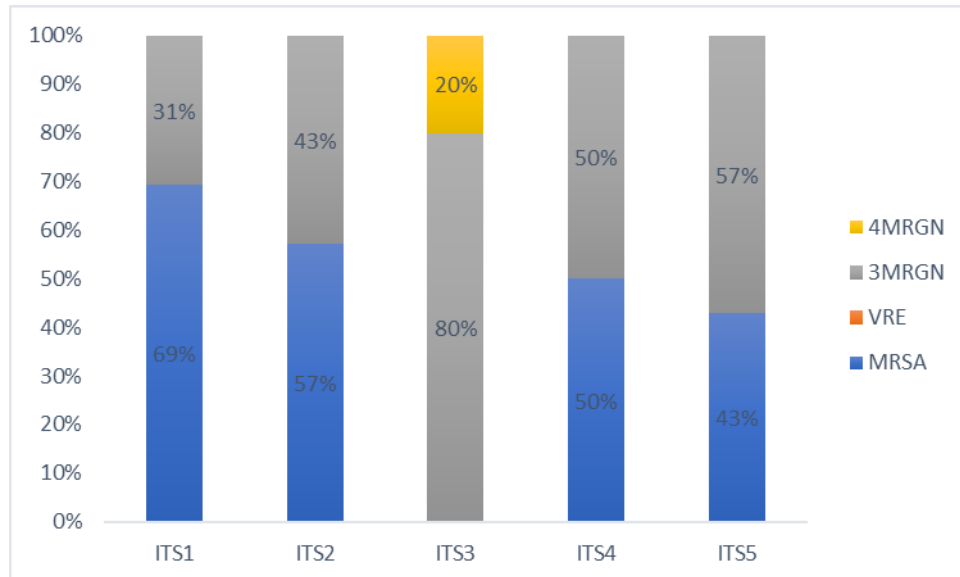


Abbildung 10 Relative Anteile der MRE-Gruppen auf den verschiedenen Intensivstationen 2016 (n=60)

2017 war der MRSA-Anteil auf der ITS1 mit zweidrittel aller Fälle am höchsten, wie Abbildung 11 zeigt. 4MRGN kamen im Beobachtungszeitraum nicht auf den ITS2 und ITS4 vor. Auf der ITS5 traten hingegen keine VRE-Fälle auf, dafür aber zeigte diese Intensivstation den größten Anteil an 3MRGN-Fällen (44%).

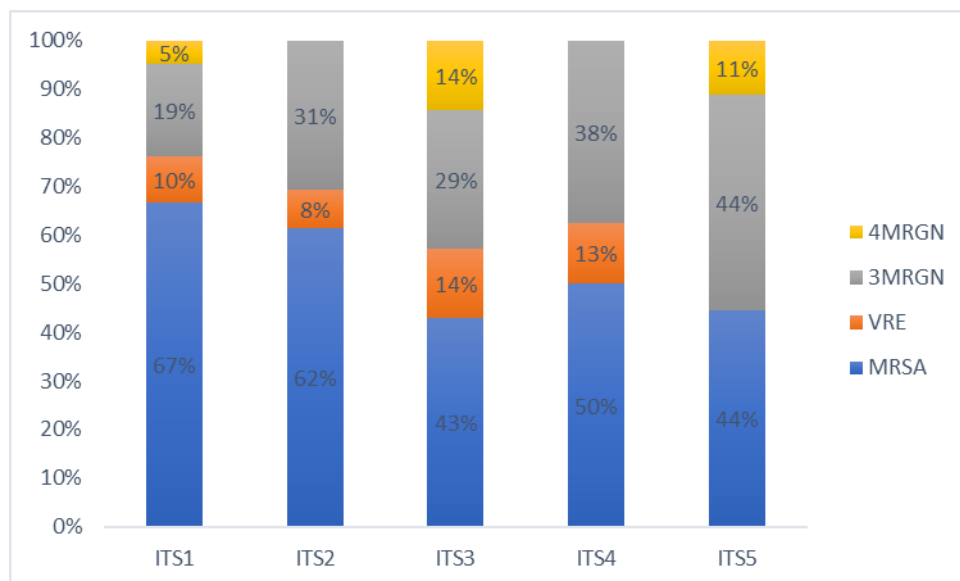


Abbildung 11 Relative Anteile der MRE-Gruppen auf den verschiedenen Intensivstationen 2017 (n=79)

Die höchste Prävalenz für eine MRE-Kolonisierung/Infektion im Jahr 2015 wurde im April beobachtet (19,1%). Wie Abbildung 12 zeigt, lag die niedrigste Prävalenz bei 2,1% im März. Für 2016 wurde im Monat April mit 12,5% die höchste MRE-Prävalenz gefunden (Abbildung 13), gefolgt von Mai mit 11,4%. Die niedrigste Prävalenz wies der Monat Oktober mit 3,0% auf. Anders als 2015 und 2016 zeigte sich 2017 die höchste MRE-Prävalenz im Monat Januar (Abbildung 14), gefolgt von Dezember. Die anderen Monate konnten eine deutlich geringere Prävalenz verzeichnen, Februar lag mit 6,0% am niedrigsten.

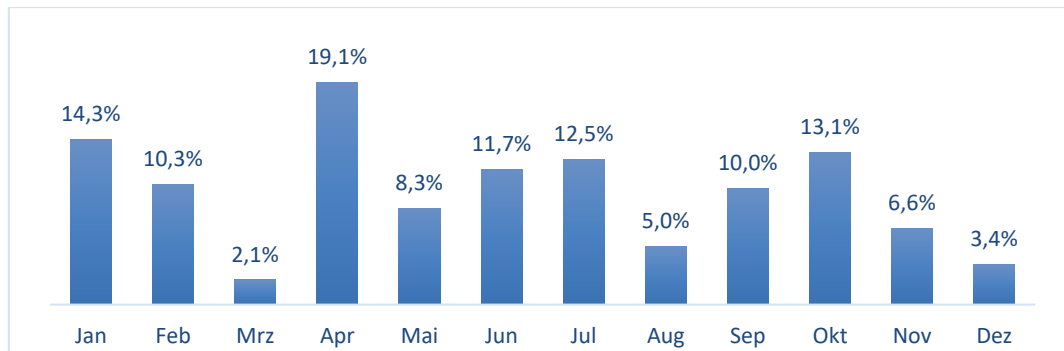


Abbildung 12 Prävalenz der MRE pro Monat 2015 (n=665)

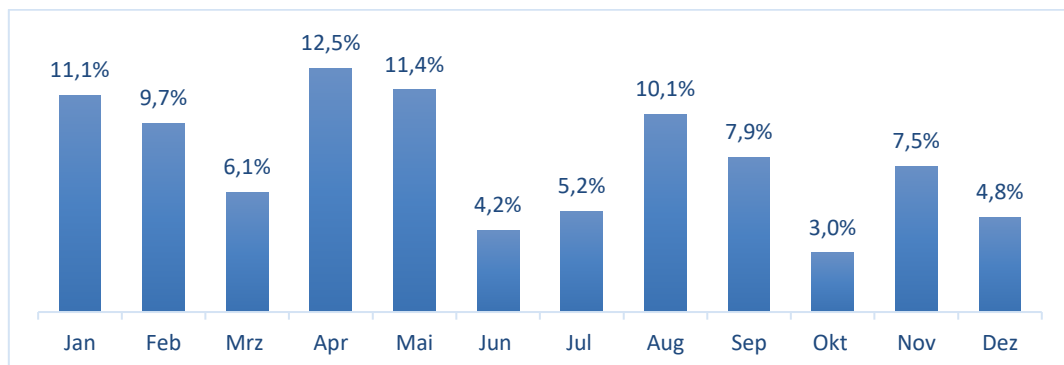


Abbildung 13 Prävalenz der MRE pro Monat 2016 (n=751)

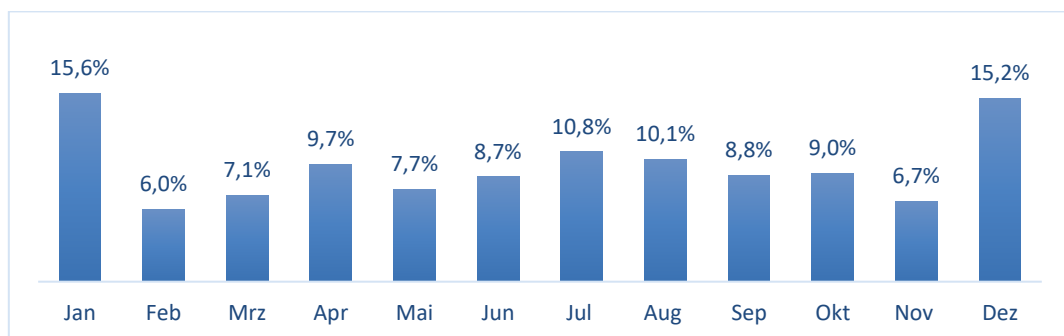


Abbildung 14 Prävalenz der MRE pro Monat 2017 (n=814)

3.5.3 Univariate Analyse

Die univariate Analyse betrachtet Variablen, die mögliche Risikofaktoren für eine MRE-Kolonisierung/Infektion darstellen. Die Variablen wurden, wenn möglich, zunächst als kontinuierliche Variablen und dann als kategoriale Variablen analysiert.

Prävalenz pro Jahr

Ein Vergleich der MRE-Kolonisierung/Infektion zwischen den Jahren 2015 bis 2017 mittels Chi²-Tests zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,427$) zwischen den einzelnen Prävalenzen. In der logistischen Regressionsanalyse ließ sich kein erhöhtes Risiko auf eine MRE-Kolonisierung/Infektion in einem der Studienjahre feststellen (OR für 2016: 0,82 und für 2017: 1,01 im Vergleich mit 2015). Bei den einzelnen MRE-Gruppen zeigte sich für VRE ein statistisch signifikanter Unterschied (Chi² 7,436; $p=0,024$) zwischen den Prävalenzen der Jahre. Mittels logistischer Regression zeigte sich eine 2,88-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit auf VRE-Positivität im Jahr 2017 verglichen mit 2015 ($p=0,189$). Für die anderen MRE-Gruppen wurde kein Effekt im Vergleich der Studienjahre festgestellt.

2015

Im Jahr 2015 zeigte sich keine statistisch signifikante Auffälligkeit bei Alter und Geschlecht als Risikofaktor für eine MRE-Kolonisierung/Infektion. Wie in Tabelle 7 zu sehen ist, lag das Risiko einer MRE-Kolonisierung/Infektion bei Fällen der ITS2 2,31-mal höher im Vergleich mit der ITS1 ($p=0,036$). Fälle der ITS4 hatten ebenfalls ein erhöhtes Risiko auf eine MRE-Kolonisierung/Infektion (OR 1,45 (KI₉₅ 0,61-3,43)), dies war aber nicht statistisch signifikant.

Die Anzahl der Tage bis zum Screening betrug im Median vier Tage beim Indikationsscreening und zwei Tage beim Routinescreening. Ein MRE-positives Ergebnis im Routinescreening war zweimal wahrscheinlicher als im Indikationsscreening ($p=0,010$; Tabelle 7). Ebenso stieg im Jahr 2015 die Wahrscheinlichkeit eines MRE-positiven Screenings mit jedem aufgenommenen Tag um 2%, was nach Kategorisierung in ambulant (≤ 48 h aufgenommen bis Screening) und nosokomial (>48 h aufgenommen) nicht bestätigt werden konnte. Die mediane Anzahl der Tage bis zu einem positiven Screeningergebnis lag bei drei Tagen. 56,8% aller Routinescreenings wurden innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme durchgeführt. Die Prävalenz einer MRE-Kolonisierung/Infektion im Routinescreening innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme lag bei 15,2% und damit höher als beim Indikationsscreening (6,2%). Nach 48 Stunden verringerte sich die MRE-Prävalenz im Routinescreening auf 11,4% und erhöhte sich im Indikationsscreening auf 8,2%.

Tabelle 7 Univariate Analyse der Risikofaktoren für eine MRE-Kolonisierung/Infektion 2015^a

	Gesamtzahl Fälle	MRE-positive Fälle			
		n (%)	OR	KI ₉₅	P-Wert
Alter (Jahre)^c			1,01^b	0,99-1,03^b	0,202^b
Geschlecht					
Männlich	428	45 (10,5)	1	-	-
Weiblich	237	19 (8,0)	0,74	0,42-1,30	0,297
Intensivstation					
ITS1	131	9 (6,9)	1	-	-
ITS2	199	29 (14,6)	2,31	1,06-5,06	0,036
ITS3	77	5 (6,5)	0,94	0,30-2,92	0,917
ITS4	155	15 (9,7)	1,45	0,61-3,43	0,396
ITS5	103	6 (5,8)	0,84	0,39-2,44	0,746
Screeningform					
Indikation	422	31 (7,3)	1	-	-
Routine	243	33 (13,6)	1,98	1,18-3,33	0,010
Liegedauer bis Screening			1,02^b	1,00-1,03^b	0,031^b
≤ 48h	316	32 (10,1)	1	-	-
> 48h	349	32 (8,6)	0,90	0,54-1,50	0,676
^a Logistische Regression wurde zuerst mit den Variablen als kontinuierliche Variablen durchgeführt, dann wurden die Variablen in geordnete kategorial Variablen transformiert. ^b OR, 95% Konfidenzintervall and p-Wert der logistischen Regression mit der Expositionsvariablen als kontinuierliche Variable. ^c Alter wurde nicht kategorial untersucht, da die Altersgruppe <30 keine MRE-positiven Fälle beinhaltet.					

2016

Obwohl das Risiko einer MRE-Kolonisierung/Infektion in den Altersgruppe 30 Jahre und älter erhöht war, hatte Alter im Jahr 2016 keinen statistisch signifikanten Einfluss auf eine MRE-Kolonisierung/Infektion, weder als metrische noch als kategorische Variable (Tabelle 8). Bei Frauen zeigte sich ebenfalls ein erhöhtes Risiko (OR 1,21 (KI₉₅ 0,71-2,08)), das nicht statistisch signifikant war (p=0,482). Verglichen mit der ITS1 schienen Fälle auf der ITS5 ein reduziertes Risiko auf eine MRE-Kolonisierung/Infektion zu haben (p=0,305).

Die Anzahl der Tage bis zum Screening betrug im Median vier Tage beim Indikationsscreening und zwei Tage beim Routinescreening. Beim Routinescreening wurde wie auch schon im Vorjahr eine 2,5-fach höhere Wahrscheinlichkeit eines MRE-positiven Screeningergebnisses gefunden als im Indikationsscreening (p=0,001). Die mediane Anzahl der Tage bis zu einem positiven Screeningergebnis lag bei zwei Tagen. Die Liegedauer hatte im Jahr 2016 keinen

Effekt auf eine MRE-Kolonisierung/Infektion, wie Tabelle 8 zeigt. 58,2% aller Routinescreenings wurden innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme durchgeführt. Innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme lag die MRE-Prävalenz im Routinescreening bei 14,0% und somit höher als im Indikationsscreening (4,7%) Nach 48 Stunden stieg die Prävalenz im Indikationsscreening auf 8,2%, im Routinescreening sank sie auf 5,5%.

Tabelle 8 Univariate Analyse der Risikofaktoren für eine MRE-Kolonisierung/Infektion 2016 ^a

		MRE-positive Fälle			
	Gesamtzahl Fälle	n (%)	OR	KI ₉₅	P-Wert
Alter (Jahre)			1,00^b	0,98-1,02^b	0,770^b
<30	16	1 (6,3)	1	-	-
30-49	56	5 (8,9)	1,47	0,16-13,58	0,734
50-59	90	7 (7,8)	1,27	0,15-11,04	0,832
>59	589	47 (8,0)	1,30	0,17-10,06	0,801
Geschlecht					
Männlich	482	36 (7,5)	1	-	-
Weiblich	269	24 (8,9)	1,21	0,71-2,08	0,482
Intensivstation					
ITS1	160	13 (8,1)	1	-	-
ITS2	201	21 (10,5)	1,32	0,64-2,72	0,454
ITS3	63	5 (7,9)	0,98	0,33-2,86	0,963
ITS4	190	14 (7,4)	0,90	0,41-1,97	0,792
ITS5	137	7 (5,1)	0,61	0,24-1,57	0,305
Screeningform					
Indikation	445	23 (5,2)	1	-	-
Routine	306	37 (12,1)	2,52	1,47-4,34	0,001
Liegedauer bis Screening			1,01^b	0,98-1,04^b	0,640^b
≤ 48h	370	34 (9,2)	1	-	-
> 48 h	381	26 (6,8)	0,72	0,43-1,23	0,234
^a Logistische Regression wurde zuerst mit den Variablen als kontinuierliche Variablen durchgeführt, dann wurden die Variablen in geordnete kategorial Variablen transformiert. ^b OR, 95% Konfidenzintervall and p-Wert der logistischen Regression mit der Expositionsvariablen als kontinuierliche Variable.					

2017

Für das Jahr 2017 zeigt Tabelle 9, dass das Risiko einer MRE-Kolonisierung/Infektion bei Frauen, statistisch nicht signifikant, leicht erhöht war. Bei den Intensivstationen zeigte sich, wie auch schon 2015, ein erhöhtes Risiko auf MRE-Positivität bei Fällen der ITS2, während bei Fällen der ITS4 ein deutlich niedrigeres Risiko beobachtet wurde. Die Unterschiede zwischen den Intensivstationen waren nicht statistisch signifikant.

Tabelle 9 Univariate Analyse der Risikofaktoren für eine MRE-Kolonisierung/Infektion 2017^a

	Gesamtzahl Fälle	MRE-positive Fälle			
		n (%)	OR	KI ₉₅	P-Wert
Alter (Jahre)^c			1,00^b	0,98-1,02^b	0,809^b
Geschlecht					
Männlich	524	49 (9,4)	1	-	-
Weiblich	290	30 (10,3)	1,12	0,69-1,81	0,647
Intensivstation					
ITS1	200	21 (10,5)	1	-	-
ITS2	184	26 (14,1)	1,40	0,76-2,60	0,280
ITS3	69	7 (10,1)	0,96	0,39-2,37	0,934
ITS4	245	16 (6,5)	0,60	0,30-1,18	0,135
ITS5	116	9 (7,8)	0,72	0,32-1,62	0,425
Screeningform					
Indikation	445	31 (7,0)	1	-	-
Routine	369	48 (13,0)	2,00	1,24-3,21	0,004
Liegedauer bis Screening			1,00^b	0,98-1,03^b	0,839^b
≤ 48h	415	50 (12,1)	1	-	-
> 48 h	399	29 (7,3)	0,57	0,35-0,92	0,023
^a Logistische Regression wurde zuerst mit den Variablen als kontinuierliche Variablen durchgeführt, dann wurden die Variablen in geordnete kategorial Variablen transformiert. ^b OR, 95% Konfidenzintervall and p-Wert der logistischen Regression mit der Expositionsvariablen als kontinuierliche Variable. ^c Alter wurde nicht kategorial untersucht, da die Altersgruppe <30 keine MRE-positiven Fälle beinhaltet.					

Im Jahr 2017 blieb die mediane Anzahl der Tage bis zum Screening verglichen mit 2015 und 2016 gleich (Indikationsscreening vier Tage, Routinescreening zwei Tage). Ein Routinescreening führte zu einem doppelten Risiko für eine Kolonisierung/Infektion mit MRE im Vergleich mit einem Indikationsscreening (p=0,004), wie Tabelle 9 zeigt. Die mediane Anzahl Tage bis zum positiven Screeningergebnis lag bei zwei Tagen. Eine längere Liegedauer vor Screening bot keine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer MRE-Kolonisierung/Infektion, jedoch

zeigte sich nach Kategorisierung ein protektiver Effekt bei Fällen, die mehr als 48 Stunden nach Aufnahme gescreent wurden. 59,6% aller Routinescreenings wurden in den ersten 48 Stunden nach Aufnahme durchgeführt. Die MRE-Prävalenz im Routinescreening innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme lag bei 16,8%, deutlich höher als im Indikationsscreening (6,7%). Nach 48 Stunden betrug die Prävalenz im Routinescreening 7,4% und damit ähnlich dem Indikationsscreening (7,2%).

Intensivstation als Risikofaktor

Bei den Intensivstationen als potentieller Risikofaktor für eine MRE-Kolonisierung/Infektion ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Jahren 2015 bis 2017 feststellen. Ein Vergleich der Fälle jeder einzelnen Intensivstation über die drei Jahre hinweg zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied ($\text{Chi}^2 p > 0,05$).

Tabelle 10 zeigt die Häufigkeit der jeweiligen Screeningform auf den einzelnen Intensivstationen von 2015 bis 2017. Fälle der ITS1 und ITS3 erhielten häufiger ein Indikationsscreening als ein Routinescreening. Auf der ITS4 hingegen wurde häufiger ein Routinescreening erhoben. Dieses Verhältnis veränderte sich dahingehend, dass, mit Ausnahme von der ITS3, alle Intensivstationen im Jahr 2017 mehr Routinescreenings durchführten als im Jahr 2015.

Tabelle 10 Häufigkeit der Screeningformen bei allen Fällen auf den Intensivstationen 2015 - 2017

	Indikationsscreening 2015 / 2016 / 2017	Routinescreening 2015 / 2016 / 2017
ITS1	86% / 76% / 72%	14% / 24% / 28%
ITS2	68% / 68% / 60%	32% / 32% / 40%
ITS3	96% / 98% / 97%	4% / 2% / 3%
ITS4	30% / 21% / 29%	70% / 79% / 71%
ITS5	52% / 61% / 47%	48% / 39% / 53%

3.5.4 Multivariate Analyse

2015

Für 2015 waren in der univariaten Analyse folgende Variablen signifikant mit einer MRE-Kolonisierung/Infektion assoziiert und wurden in die multivariate Analyse inkludiert: Intensivstation, Screeningform und Liegedauer bis Screening. Alter als Störfaktor wurde in die kontinuierliche Analyse inkludiert.

Tabelle 11 zeigt das Ergebnis des finalen Modells der Variablen, die nach logistischer Regressionsanalyse unabhängig mit einer MRE-Kolonisierung/Infektion assoziiert waren, und analysiert diese Faktoren als kontinuierliche Variablen. Für jeden aufgenommenen Tag erhöhte sich das Risiko einer MRE-Kolonisierung/Infektion um 2% ($p=0,029$).

Tabelle 11 Finales Modell der multivariaten Analyse der Risikofaktoren für eine MRE-Kolonisierung/Infektion 2015 als kontinuierliche Variablen

	OR	KI ₉₅	P-Wert
Alter	1,01	0,99-1,03	0,201
Liegedauer bis Screening	1,02	1,00-1,03	0,029

Tabelle 12 zeigt das Ergebnis des finalen Modells der Variablen, die nach logistischer Regressionsanalyse unabhängig mit einer MRE-Kolonisierung/Infektion assoziiert waren, und analysiert diese Faktoren als kategoriale und kontinuierliche Variablen. Assoziiert mit einem erhöhten Risiko einer MRE-Kolonisierung/Infektion war die steigende Anzahl der im Krankenhaus aufgenommenen Tage (OR 1,02). Ein Routinescreening erhöhte das Risiko eines MRE-positiven Screeningergebnisses um das 2,5-fache.

Tabelle 12 Finales Modell der multivariaten Analyse der Risikofaktoren für eine MRE-Kolonisierung/Infektion 2015

	OR	KI ₉₅	P-Wert
Alter^a	1,01	0,99-1,03	0,235
Intensivstation			
ITS1	1	-	-
ITS2	1,80	0,81-4,03	0,152
ITS3	1,02	0,33-3,20	0,973
ITS4	0,83	0,33-2,09	0,686
ITS5	0,60	0,20-1,80	0,357
Screeningform			
Indikation	1	-	-
Routine	2,46	1,35-4,46	0,003
Liegedauer bis Screening^a	1,02	1,00-1,03	0,028
^a Variablen als kontinuierliche Variablen			

Tabelle 13 zeigt das Ergebnis des finalen Modells der Variablen, die nach logistischer Regressionsanalyse unabhängig mit einer MRE-Kolonisierung/Infektion assoziiert waren, und analysiert diese Faktoren als kategoriale Variablen. Fälle der ITS2 zeigten ein doppelt so hohes Risiko für ein MRE-positives Ergebnis wie Fälle der ITS1, allerdings war dies nicht statistisch signifikant. Statistisch signifikant mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit auf MRE verbunden war das Routinescreening.

Tabelle 13 Finales Modell der multivariaten Analyse der Risikofaktoren für eine MRE-Kolonisierung/Infektion 2015 als kategoriale Variablen

	OR	KI ₉₅	P-Wert
Intensivstation			
ITS1	1	-	-
ITS2	2,00	0,91-4,51	0,092
ITS3	1,05	0,34-3,37	0,933
ITS4	0,91	0,35-2,30	0,851
ITS5	0,62	0,20-1,81	0,388
Screeningform			
Indikation	1	-	-
Routine	2,25	1,27-4,23	0,008
Liegedauer bis Screening			
≤48 Stunden	1	-	-
>48 Stunden	1,02	0,57-1,70	0,939

2016

Für 2016 war die Screeningform als kategoriale Variable in der univariaten Analyse mit einer MRE-Kolonisierung/Infektion assoziiert und wurden in die multivariate Analyse inkludiert, zusammen mit Alter als Störfaktor. Tabelle 14 zeigt das Ergebnis des finalen Modells der multivariaten Analyse. Nach logistischer Regressionsanalyse war ein Routinescreening unabhängig mit einer MRE-Kolonisierung/ Infektion assoziiert. Es wurde ein erhöhtes Risiko auf MRE-Positivität (OR 2,53 (KI₉₅ 1,47-4,35)) im Routinescreening gefunden.

Tabelle 14 Finales Modell der multivariaten Analyse der Risikofaktoren für eine MRE-Kolonisierung/Infektion 2016 als kategorische Variablen

	OR	KI ₉₅	P-Wert
Alter			
<30	1	-	-
30-49	1,32	0,14-12,42	0,807
50-59	1,09	0,12-9,65	0,940
≥60	1,10	0,14-8,65	0,927
Screeningform			
Indikation	1	-	-
Routine	2,53	1,47-4,35	0,001

2017

Für 2017 waren die Intensivstation, Screeningform und die Liegedauer bis zum Screening (kategorial) als Variablen in der univariaten Analyse mit einer MRE-Kolonisierung/Infektion assoziiert und wurden in die multivariate Analyse als kategoriale Variablen inkludiert. Tabelle 15 zeigt das Ergebnis des finalen Modells der Variablen, die nach logistischer Regressionsanalyse unabhängig mit einer MRE-Kolonisierung/Infektion assoziiert waren. Hier zeigte sich ein protektiver Effekt für Fälle der ITS4. Routinescreenings wiesen ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für eine MRE-Kolonisierung/Infektion auf (OR 2,70 (KI₉₅ 1,56-4,70); p<0,001).

Tabelle 15 Finales Modell der multivariaten Analyse der Risikofaktoren für eine MRE-Kolonisierung/Infektion 2017 als kategorische Variablen

	OR	KI ₉₅	P-Wert
Intensivstation			
ITS1	1	-	-
ITS2	1,31	0,70-2,50	0,403
ITS3	1,46	0,57-3,74	0,429
ITS4	0,44	0,21-0,91	0,028
ITS5	0,54	0,23-1,26	0,154
Screeningform			
Indikation	1	-	-
Routine	2,70	1,56-4,70	<0,001
Liegedauer bis Screening			
≤48 Stunden	1	-	-
>48 Stunden	0,71	0,43-1,19	0,196

3.6 Vergleich mit dem UMCG

Die Daten für das UMCG wurden der Masterarbeit mit dem Titel „Prevalence and risk factors of multidrug resistant bacteria colonization and infection in the ICU of the UMCG in 2015“ (Theresa Birmes, Department of Medical Microbiology, University Medical Center Groningen, University of Groningen) entnommen und im Vergleich mit den Daten dieser Arbeit analysiert.

3.6.1 Daten UMCG

1440 Fälle, die im Jahr 2015 auf den vier Intensivstationen des UMCG ein MRE-Screening erhalten hatten, wurden inkludiert. Das mittlere Alter der Patienten war nur geringfügig niedriger als in Oldenburg (UMCG: 62 Jahre, Klinikum Oldenburg: 68 Jahre). Die Verteilung der Geschlechter war vergleichbar.

Die Prävalenz von MRE betrug 5,6% (3MRGN 4,1%, MRSA 0,5%, VRE 1%). Im UMCG wurden im Beobachtungszeitraum keine 4MRGN gefunden. Risikofaktoren, die mit einer MRE-Kolonisierung/Infektion assoziiert wurden, waren Alter, Liegedauer vor dem Screening, die Anzahl der vorrangegangenen Aufnahmen im UMCG und die Gesamtzahl an Tagen des vorrangegangenen Aufenthaltes.

3.6.2 Statistische Analyse

Nach Zusammenfügen der Daten aus beiden Kliniken bestätigte sich in der univariaten Analyse, was die Unterschiede in der MRE-Prävalenz im UMCG und im Klinikum Oldenburg bereits andeuteten: Das Risiko einer MRE-Kolonisierung/Infektion war im Klinikum Oldenburg 1,7-mal höher als im UMCG ($p < 0,001$; KI_{95} 1,30-2,23).

Gemeinsame Risikofaktoren, die in beiden Studien untersucht werden konnten, waren Alter und die Liegedauer bis zum Screening. Hierbei zeigte sich für Alter keine statistisch signifikante Auffälligkeit für Patienten des Klinikums Oldenburg, weder als kontinuierliche noch als kategoriale Variable. Im UMCG hingegen schienen Patienten zwischen 50 und 59 Jahren vor einer MRE-Kolonisierung/Infektion eher geschützt zu sein (OR 0,55 (KI_{95} 0,13-0,88); $p = 0,027$).

Die Liegedauer vor dem Screening war in beiden Studien statistisch signifikant. Das Risiko einer MRE-Kolonisierung/Infektion stieg um 1% mit jedem aufgenommenen Tag im Klinikum Oldenburg ($p = 0,038$; Tabelle 3). Nach Einteilung in $\leq 48h$ und $> 48h$ ließ sich dieser Effekt nicht bestätigen. Im UMCG hingegen erhöhte sich das Risiko einer MRE-Kolonisierung/Infektion mit jedem aufgenommenen Tag um 2% ($p = 0,003$). Besonders deutlich wurde dieses erhöhte Risiko bei einer Liegedauer > 48 Stunden (OR 1,80 (KI_{95} 1,12-2,89); $p = 0,015$).

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorgelegte Studie wurde durchgeführt, um die Prävalenz von und die Risikofaktoren für eine Kolonisierung/Infektion mit MRE im ersten Screening auf den Intensivstationen des Klinikums Oldenburg in den Jahren 2015 bis 2017 zu bestimmen sowie den zeitlichen Verlauf der Prävalenzen und Risikofaktoren über drei Jahre aufzuzeigen. Zudem wurde ein grenzübergreifender Vergleich mit einem niederländischen Krankenhaus, dem UMCG, gezogen. Die globale MRE-Prävalenz im Klinikum Oldenburg betrug 9,1% (2015: 9,6%; 2016: 8,0%; 2017: 9,7%). MRSA (5,2%) und 3MRGN (3,2%) wiesen die höchste Prävalenz auf, gefolgt von VRE (0,4%) und 4MRGN (0,3%). Diese Prävalenzen unterschieden sich nach statistischer Analyse im Untersuchungszeitraum nicht bis auf die Prävalenz für VRE. 2016 wurde in der vorliegenden Studie kein VRE gefunden, 2017 erfolgte ein signifikanter Anstieg der VRE-Prävalenz.

Risikofaktoren für eine MRE-Kolonisierung/Infektion waren die unterschiedlichen Intensivstationen, die Screeningform und die Liegedauer bis zum Screening.

Im Vergleich mit dem UMCG zeigte sich dort eine niedrigere MRE-Prävalenz (5,6%) auf den Intensivstationen im Jahr 2015. 3MRGN bildeten die größte MRE-Gruppe (4,1%), gefolgt von MRSA (0,5%) und VRE (1%). 4MRGN wurden im Beobachtungszeitraum nicht gefunden. Der einzige Risikofaktor, der sowohl im Klinikum Oldenburg als auch im UMCG mit einer MRE-Kolonisierung/Infektion assoziiert war, war die Liegedauer bis zum Screening.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Prävalenz

Die Prävalenz von MRE im Klinikum Oldenburg betrug in der vorgelegten Studie 9,1%. Dies ist vergleichbar mit der MRE-Prävalenz auf den Intensivstationen des Universitätsklinikums Heidelberg (9,0%) (44). Eine Studie aus New York (45) stellte hingegen eine MRE-Prävalenz von 41,7% fest. In Spanien und Schottland (46) wurden bei Patienten mit Pneumonie eine geringere MRE-Prävalenz gefunden (7,6% und 3,3%). Große Unterschiede beim Vorkommen der MRE sind in Europa bekannt (18), begünstigt durch unterschiedliche Gesundheitssysteme, Antibiotikaverbrauch und Präventionsstrategien (22,47,48).

Die MRSA-Prävalenz in der vorgelegten Studie (5,2%) war höher als die Prävalenz in einer Studie von Maechler *et al.* (49) (1,6%), und vom nationalen Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ). Maechler *et al.* untersuchte die Prävalenz von MRE auf den Intensivstationen verschiedener Krankenhäuser im Jahr 2013 (49). Das NRZ gibt in einem Zeitraum von Januar 2014 bis Dezember 2018 eine MRSA-Prävalenz von 1,3% für die

Intensivstation an (50). Gründe für die höhere Prävalenz der vorgelegten Studie könnten sein, dass es in der Region der vorgelegten Studie einen hohen Anteil an Tierhaltung in der Landwirtschaft gibt (51). Cuny *et al.* (52) zeigte, dass der Anteil an Livestock-associated (LA-)MRSA in Regionen mit Tierhaltung in der Landwirtschaft 15% aller MRSA ausmacht. Weitere Studien (53–55) fanden einen LA-MRSA-Anteil von 17 bis 30% aller MRSA bei Aufnahme im Krankenhaus und eine dadurch erhöhte allgemeine MRSA-Prävalenz. Eine weitergehende Klassifizierung der MRSA-Isolate der vorgelegten Studie in die MRSA-Typen könnte dies bestätigen, war aber nicht Gegenstand der Studie. Ein weiterer Grund könnte sein, dass das NRZ Daten aus dem Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) verarbeitet und KISS ein System ist, in das Krankenhäuser freiwillig ihre Daten einfügen können. Eine Pflicht besteht nicht. Ergebnisse von Routinescreenings werden zudem vom KISS nicht erfasst. Auch ist in die Studie des NRZ das Jahr 2018 bereits inkludiert. 2018 weist beim NRZ eine niedrigere Prävalenz für MRSA auf als in den Jahren davor (6).

Für VRE wurde in der vorliegenden Studie eine Prävalenz von 0,4% gefunden. Damit ist die gefundene Prävalenz niedriger als die von Valenza (6) auf verschiedenen deutschen Intensivstationen beobachtete VRE-Prävalenz von 0,75%. Im nationalen Vergleich (18,50) lag die Prävalenz von VRE höher als in der vorliegenden Studie. VRE scheint überwiegend nosokomial auf der Intensivstation zu entstehen und bei Aufnahme noch nicht den Patienten kolonisiert zu haben (56). Dies könnte erklären, warum die Prävalenz in der vorgelegten Studie bei Aufnahme auf die Intensivstation niedriger war als die Gesamtprävalenz im nationalen Vergleich. Ein weiterer Grund für die niedrigere Prävalenz in der vorgelegten Studie könnte sein, dass das Klinikum Oldenburg in einem Bundesland liegt, in dem VRE nicht endemisch ist: Gastmeier *et al.* (56) zeigte im deutschlandweiten Vergleich große regionale Unterschiede in der VRE-Prävalenz. Im internationalen Vergleich (57) lag die Prävalenz von VRE ebenfalls höher als in der vorgelegten Studie. Regionale Unterschiede der Prävalenz innerhalb eines Staates waren auch in Studien aus anderen Staaten zu beobachten (58,59).

3MRGN traten in der vorliegenden Studie mit einer Prävalenz von 3,2% auf. Die beobachtete Prävalenz ist höher als in der Punktprävalenz-Studie von Huebner *et al.* (60). Allerdings inkludierten Huebner *et al.* (60) alle Abteilungen der Krankenhäuser und stellten fest, dass die Prävalenzen der MRE auf den Intensivstationen höher sind als auf den peripheren Stationen. Die höhere 3MRGN-Prävalenz der vorgelegten Studie könnte auch auf den hohen Anteil an Schweinezucht in der Region Oldenburg zurückgeführt werden (26,61). 3MRGN wurden sowohl in Schweinefleisch als auch bei Schlachthofarbeitern in erhöhten Anteilen gefunden (62–64). Eine Studie an sechs Universitätskliniken in Deutschland (26) hingegen fand eine MRGN-Prävalenz von 3,8%, vergleichbar mit der addierten 3- und 4MRGN-Prävalenz der vorgelegten Studie. Mit einer 3MRGN-Prävalenz von 3,2% liegt die vorgelegte Studie deutlich

unter dem europäischen Mittel (5,6% bis 18,3%) (16,18). Im internationalen Vergleich werden solche Unterschiede in der MRGN-Prävalenz auf eine breitere Präventionsstrategie und verringerten Antibiotikakonsum einzelner Staaten zurückgeführt (22,47,48).

4MRGN traten in der vorgelegten Studie mit einer Prävalenz von 0,3% auf. Eine Studie aus Hamburg (17) stellte eine 4MRGN-Prävalenz von 0,22% bei allen Aufnahmen innerhalb eines Jahres (2016) fest. Die Hamburger Prävalenz ist vergleichbar mit Daten aus weiteren Studien (44,49). Kasse *et al.* (65) hingegen fanden eine deutlich niedrigere 4MRGN-Prävalenz (0,005%). Allerdings wurden hier ausschließlich klinisch indizierte Probenentnahmen analysiert und nicht, wie in der vorgelegten Studie, auch Routinescreenings und Indikations-screenings (65). International betrachtet liegt die 4MRGN-Prävalenz der vorgelegten Studie deutlich unterhalb der Prävalenz von Rumänien (57) und anderen südeuropäischen Ländern (18), welches dem generellen Süd-Nord Gefälle für 4MRGN in Europa entspricht (18).

4.2.2 Risikofaktoren

Alter und Geschlecht

Bezüglich der Risikofaktoren ließen sich für Alter und Geschlecht keine statistisch signifikanten Unterschiede bei Betrachtung aller Ergebnisse der vorgelegten Studie feststellen. Höheres Alter zeigte zwar in den Gruppen >30 Jahre tendenziell eine höhere Prävalenz und ein erhöhtes Risiko, dieser Unterschied war aber nicht signifikant. In Studien aus der Türkei (66) und Uganda (67) war Alter ebenfalls kein Risikofaktor im Kontrast zu anderen Studien (45,68). Huang *et al.* (68) beschreiben erhöhtes Alter als einen der größten Risikofaktoren für eine Kolonisierung/ Infektion mit MRSA und VRE, da ältere Patienten häufig mehr Komorbiditäten und ein schwächeres Immunsystem aufweisen als jüngere Patienten. Eine Erklärung für Alter als Risikofaktor in den Studien von Magira *et al.* (45) und Huang *et al.* (68) könnte ein älteres Patientenkollektiv sein. Bei Magira *et al.* (45) lag der Mittelwert MRE-positiver Patienten (75 Jahre, vorliegende Studie: 69 Jahre) deutlich höher als bei MRE-negativen Patienten (69 Jahre, vorliegende Studie 68 Jahre). Die Altersspanne (55 bis 82 Jahre) war geringer als in der vorliegenden Studie (27 bis 99 Jahre). Leider beschreiben Huang *et al.* (68) keine deskriptiven Analysen des Alters, so dass ein Vergleich hinsichtlich der Altersstruktur mit der vorliegenden Studie nicht möglich war.

Intensivstationen

Die vorliegende Studie zeigt, dass für Patienten auf chirurgischen Intensivstationen ein höheres Risiko einer MRE-Kolonisierung/Infektion besteht als für Patienten auf internistischen Intensivstationen. Die Prävalenz von MRE war auf der ITS2, einer chirurgischen Intensivstation mit Patienten nach Traumata und aus den Fachbereichen Unfallchirurgie,

Allgemein- und Viszeralchirurgie, Gynäkologie und Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie (40), am höchsten (13,0%). Dieses Ergebnis wird durch weitere Studien bestätigt: Eine Studie von Magira *et al.* (45) identifizierte eine Operation in der Vorgeschichte als einen Risikofaktor für eine MRE-Kolonisierung/Infektion. Bei Callejo-Torre *et al.* (69) waren Traumapatienten und Patienten mit Notfalloperationen mit einer erhöhten Rate an MRE-Kolonisierung/Infektion assoziiert.

Auf der ebenfalls operativen ITS4, auf der Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen betreut werden (41), lag die Prävalenz hingegen niedriger als auf der ITS2. Gleichzeitig wurde in der multivariaten Analyse für Patienten auf dieser Station ein geringeres Risiko für eine MRE-Kolonisierung/Infektion im Vergleich mit Patienten der ITS1, einer internistischen Intensivstation, gefunden. Ein möglicher Grund hierfür könnte sein, dass auf der ITS4 aufgenommene Patienten weniger Komorbiditäten aufweisen könnten als Patienten auf den ITS1 und ITS2. Patienten der ITS4 müssen für eine elektive Herzoperation in gutem Allgemeinzustand sein. Die ITS1 hingegen versorgt als internistische Intensivstation Patienten mit schweren Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, chronischen obstruktiven Lungenerkrankungen und terminaler Niereninsuffizienz. Komorbiditäten und die damit verbundene Immunsuppression sind laut Studienlage mit einem erhöhten Risiko für eine MRE-Kolonisierung/Infektion assoziiert (45). Hinzufügend fanden Mutters *et al.* (44) ein höheres MRE-Risiko auf der internistischen Intensivstation. Eine Erklärung hierfür konnten Mutters *et al.* jedoch nicht finden (44).

Das Patientenkollektiv auf der ITS4 schien in der vorgelegten Studie sehr standardisiert zu sein: in mehr als 70% der ITS4-Fälle wurde als erstes Screening ein Routinescreening durchgeführt. Bei keiner anderen untersuchten Intensivstation war der Anteil an Routinescreenings so hoch. Dies könnte vorsichtig als schnelles, standardisiertes und konsequentes Prozedere bei relativ gesunden Patienten interpretiert werden, die keine Anzeichen für eine Infektion zeigen, da sie zu einer elektiven Operation aufgenommen werden. Bei den ITS1 und ITS2 wurden in der vorliegenden Studie überwiegend Indikationsscreenings als erstes Screening auf der Intensivstation registriert. Dies könnte mit Vorsicht dahin interpretiert werden, dass bei Patienten der ITS1 und ITS2 bereits schwerwiegende Erkrankungen vorliegen, da Indikationsscreenings durch die Untersuchung von zum Beispiel Blutkulturen oder Urin eine klinische Infektion mit einem MRE bestätigen oder ausschließen können. Eine Bestätigung dieser Interpretationen ist mit den vorhandenen Daten der vorgelegten Studie nicht möglich, da keine Daten über Diagnosen und Komorbiditäten vorliegen. Weitere Studien müssten diese Interpretationen untersuchen.

Die höchste MRSA-Prävalenz wurde bei Fällen auf der ITS2 gefunden, der größte MRSA-Anteil wurde auf der ITS1 beobachtet. Dies kann auf die Annahme zurück geführt werden, dass MRSA bei Aufnahme häufig bereits präsent ist, wie verschiedene Studien (57,70) zeigen. In einer Studie von Zaha *et al.* (57) reduzierte sich die Prävalenz von MRSA durch Dekolonisierung nach sieben Tagen Aufenthalt auf der Intensivstation von 4% auf 0%.

Für 3- und 4MRGN zeigte sich in der vorgelegten Studie ein Anstieg auf den IMC-Stationen (ITS3 und ITS5), wo die Fälle ein bis vier Tage länger bis zum Screening behandelt wurden als auf den ITS1 und ITS2. Laut Zaha *et al.* (57) stieg der Anteil 3- und 4MRGN-kolonisierter/infizierter Patienten nach sieben Tagen Aufenthalt auf einer Intensivstation von 12% auf 40% und 33%. Eine Erklärung hierfür könnte das erhöhte Risiko für eine nosokomial erworbene MRE-Kolonisierung/Infektion nach Aufnahme auf die Intensivstation sein (17), bedingt durch Antibiotikatherapie und längeren Krankenhausaufenthalt (45). Das Auftreten von 3MRGN wurde häufiger mit einer positiven Vorgeschichte auf chirurgische Eingriffe verbunden (71,72). Dies könnte eine zusätzliche Erklärung bieten für das erhöhte Risiko einer 3MRGN-Kolonisierung/Infektion auf den ITS3 und ITS5, die als IMC-Stationen Patienten nach Verlegung von der chirurgischen Intensivstation aufnehmen. Vorangegangene Operationen können aber auch ein Indiz für eine Antibiotikabehandlung sein (71). Eine Antibiotikabehandlung fördert ebenfalls die Entstehung von 3MRGN (72).

Für VRE wurden in der vorgelegten Studie keine Unterschiede auf den einzelnen Intensivstationen gefunden. Dies stimmt mit einer Studie von Kampmeier *et al.* (73) überein, die kein erhöhtes Risiko für eine VRE-Kolonisierung/Infektion nach Aufnahme auf die Intensivstation zeigte und als Erklärung die eingesetzten Hygienemaßnahmen bei kolonisierten/infizierten Patienten angab. Zaha *et al.* (57) konnten ebenfalls kein erhöhtes Risiko einer VRE-Kolonisierung/Infektion nach sieben Tagen Aufenthalt auf der Intensivstation feststellen, fanden allerdings keine Erklärung hierfür.

Liegedauer bis zum Screening

Die Liegedauer im Krankenhaus bis zum Screening wurde in der vorgelegten Studie als Risikofaktor für die MRE-Detektion bestätigt. Pro aufgenommenen Tag erhöhte sich das Risiko einer MRE-Kolonisierung/Infektion um 2%. Wanis *et al.* (74) stellten fest, dass eine Zunahme der MRE direkt proportional zur Dauer des Krankenhausaufenthaltes war. Magira *et al.* (45) stellte ein um 4 % erhöhtes Risiko pro aufgenommenen Tag für eine Infektion mit MRE fest. Die genannten Studien stützen ferner das Ergebnis, dass die Liegedauer im Krankenhaus ein Risikofaktor für eine MRE-Kolonisierung/Infektion ist. Eine Studie aus Kanada (75) zeigte ein um 1,4% erhöhtes Risiko pro Woche für eine Kolonisierung mit *P. aeruginosa*.

Nach Differenzierung in <48 und >48 Stunden ließ sich die Liegedauer als Risikofaktor, obwohl signifikant in der univariaten Analyse, in der multivariaten Analyse nicht bestätigen. Positive Fälle in der vorliegenden Studie schienen bei Betrachtung aller Daten kein erhöhtes Risiko auf eine nosokomiale Kolonisierung/Infektion zu haben (76). Mit einer weiteren Studie zur genetischen Diversität der einzelnen Erreger könnte diese Vermutung bestätigt werden.

Screeningform

Ein überraschendes Ergebnis der vorgelegten Studie war der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Screeningformen. Ein Routinescreening war im multivariaten Modell unabhängig positiv mit einer MRE-Kolonisierung/Infektion assoziiert. Bei Probenentnahmen, die im Rahmen des Routinescreenings entnommen wurden, wurden 60% aller MRE in der vorgelegten Studie entdeckt. Ebenfalls war im Routinescreening eine doppelt so hohe Prävalenz im Vergleich mit dem Indikationsscreening zu beobachten. Ein Selektionsbias, basierend auf der Annahme, dass Routinescreenings als erstes vom Labor erfasst und damit vor eventuellen Indikationsscreenings in die vorgelegte Studie aufgenommen wurden, konnte durch die größere Anzahl an Fällen mit einem Indikationsscreening ausgeschlossen werden. Die Lokalisationen für die Probenentnahmen des Routinescreenings stimmten mit den Lokalisationen überein, die für ein Routinescreening empfohlen werden. Für die Detektion von MRSA empfehlen Young *et al.* (77) einen Abstrich aus der Nase; kombinierte Nasen-Rachen-Abstriche erhöhen die Detektionsrate um 10%. Laut KRINKO-Empfehlung (33) eignen sich Rektalabstriche oder Stuhlproben zum Screening auf VRE. March *et al.* (78) zeigte die höchsten positiven Screeningergebnisse für 3MRGN bei kombinierten Rektal- und Leistenabstrichen. 4MRGN wurden durch rektale Probenentnahmen identifiziert (79). Somit scheint ein möglicher Grund für den statistischen Unterschied zwischen den Screeningformen zu sein, dass das Routinescreening in der vorliegenden Studie effektiv Fälle mit einer MRE-Kolonisierung identifiziert, wodurch nach entsprechender Behandlung einer MRE-Infektion möglicherweise vorgebeugt werden kann.

4.3 Zeitlicher Vergleich der Jahre 2015 bis 2017

4.3.1 MRE-Prävalenzen der einzelnen Erreger

Im zeitlichen Vergleich der MRE-Prävalenz ließ sich kein klarer Trend und kein statistisch signifikanter Unterschied erkennen. Die Schwankungen in der Prävalenz (2015: 9,6%; 2016: 8,0%; 2017: 9,7%) scheinen im Rahmen der jährlichen Schwankungsbreite zu liegen, wie in anderen Studien festgestellt (18,80).

Die Prävalenz von MRSA verringerte sich von 6,0% im Jahr 2015 auf 4,1% im Jahr 2016 und stieg dann auf 5,5% im Jahr 2017. Ein klarer Trend oder ein statistisch signifikanter Unterschied lassen sich nicht erkennen. Andere Studien (18,23,81,82) beschreiben einen langsamen Rückgang der MRSA über mehrere Jahre durch Implementierung von gezielten Präventionsstrategien. Eine Zunahme der 3MRGN-Prävalenz lässt sich im Kontrast zu anderen Studien (6,18,81) in der vorgelegten Studie nicht feststellen, auch wenn die Fallzahlen tendenziell steigend sind. Die Studien für MRSA und 3MRGN beziehen allerdings größtenteils eine Spanne von vier bis zwölf Jahren ein, sodass die Vermutung naheliegt, dass der gewählte Beobachtungszeitraum der vorgelegten Studie zu kurz ist, um einen klaren Trend zu erkennen. Die Prävalenz der 4MRGN bleibt auf einem niedrigen Level stabil, weiteren Studien entsprechend (6,18,81). Für VRE wurde in der vorliegenden Studie ein signifikanter Anstieg der Prävalenz und ein erhöhtes Risiko im Jahr 2017 gegenüber 2015 gefunden. Dementsprechend zeigte sich auch in anderen Studien ein Anstieg der VRE-Prävalenz (16,18,83), besonders auf den Intensivstationen (84). Eine Häufung der VRE zeigt sich auch in den Untersuchungsaufträgen des Klinikums Oldenburg, die für VRE im Jahr 2017 mehr als doppelt so hoch waren (36 Aufträge) wie im Jahr 2015 (17 Aufträge) (persönliche Mitteilung mikrobiologisches Labor, Klinikum Oldenburg).

3MRGN, 4MRGN und VRE sind in den letzten Jahren in die Aufmerksamkeit der Forschung gerückt. Präventionsempfehlungen für 3- und 4MRGN wurden erst 2012 von der KRINKO herausgegeben (32), für VRE gibt es die erste Empfehlung seit 2018 (33). Diese späte Präventionsstrategie bietet eine Erklärung für den Anstieg dieser Erreger gegenüber einem Abfall an MRSA (84). Eradikation von Darmkeimen gestaltet sich schwierig bis unmöglich, dies begünstigt ebenfalls einen Anstieg der 3/4MRGN und VRE (6). Eine vorausgegangene Antibiotikatherapie wurde als ein Risikofaktor für die Entstehung von VRE identifiziert. Breitbandantibiotika gegen Gram-negative Erreger, die keine Wirkung auf *E. faecium* haben, begünstigen die Entstehung von VRE im Darm. Besonders Cephalosporine fördern laut Renschmidt *et al.* (83) diese Entwicklung. Cephalosporine stellen aktuell den größten Anteil an ambulant verschriebenen Antibiotika da (85) und könnten so auch zu einem Anstieg von VRE führen.

4.3.2 Risikofaktoren

Auch im Vergleich der Studienjahre zeigt sich für Alter kein signifikanter Unterschied, wie oben bereits diskutiert. Unterteilt nach Jahren war die Prävalenz von MRE im Jahr 2015 tendenziell höher bei Männern, in den Jahren 2016 und 2017 tendenziell höher bei Frauen. Signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern konnten jedoch nicht beobachtet werden. Die höhere MRE-Prävalenz bei Frauen im Jahr 2016 könnte auf den beobachteten hohen Anteil (47%) an 3MRGN zurückgeführt werden (67): Frauen haben ein erhöhtes Risiko für

Harnwegsinfekte, ausgelöst durch *Enterobacteriaceae* (86). Männliches Geschlecht hingegen wurde von Loke *et al.* (87) als Risikofaktor für eine MRSA-Kolonisierung identifiziert. Eine tendenziell geringere MRE-Prävalenz bei Männern im Jahr 2016 könnte durch einen geringeren Anteil an MRSA-kolonisierten/infizierten Männern begünstigt sein.

Monatliche MRE-Prävalenz

Die monatliche Prävalenz schwankte stark im Vergleich der Jahre 2015 bis 2017. Für 2015 wurde die höchste Prävalenz (19,1%) im April, für 2016 auch im April (12,5%) und für 2017 im Januar (15,6%) gefunden. Die niedrigste Prävalenz wurde im März 2015 (2,1%), Oktober 2016 (3,0%) und Februar 2017 (6,0%) beobachtet. Nach einem Vergleich der Jahre 2015 bis 2017 gab es in der vorliegenden Studie im Beobachtungszeitraum keine Hinweise auf eine saisonale Häufung der MRE-Kolonisierungen/Infektionen.

Intensivstation

Die MRE-Prävalenz blieb von 2015 bis 2017 bei Fällen der ITS2 am höchsten, entsprechend dem Risikoprofil als chirurgische Intensivstation und Intensivstation mit Traumapatienten. Ein statistischer Unterschied in der Prävalenz zwischen den einzelnen Intensivstationen in den Jahren 2015 bis 2017 ließ sich in der vorgelegten Studie nicht nachweisen.

Die Verteilung der MRE über die verschiedenen Intensivstationen blieb im zeitlichen Verlauf ähnlich: Auf den ITS1 und ITS2 wurden die größten MRSA-Anteile beobachtet. Diese waren wahrscheinlich ambulant erworben, wie oben bereits diskutiert wurde (57,70). 3MRGN kamen in allen drei Jahren häufiger auf der ITS3 vor, vermutlich bedingt durch die längere Liegedauer und damit verbundene Antibiotikabehandlung (45,57,72).

Liegedauer bis zum Screening und Screeningform

Die Liegedauer bis zum Screening war nur im Jahr 2015 ein unabhängiger Risikofaktor für eine MRE-Kolonisierung/Infektion. In den Jahren 2016 und 2017 konnte dieses Ergebnis nicht bestätigt werden. Dies ist entgegen der Studienlage, die einheitlich eine längere Liegedauer als Risikofaktor angibt, wie oben bereits beschrieben. Mit Vorsicht könnte man als Grund für das anderslautende Ergebnis der vorgelegten Studie eine frühere Erkennung der MRE in den Jahren 2016 und 2017 nennen. Die dadurch bedingte frühere Behandlung einer Kolonisierung würde der Prävention einer Infektion dienen. Zusätzlich könnten Hygienemaßnahmen nach 2015 implementiert worden sein, die die Chance einer nosokomialen MRE-Kolonisierung/Infektion verringern könnten und somit das Risiko, das mit einer längeren Liegedauer assoziiert wird, ebenfalls verringern könnten. Aus den Ergebnissen der vorgelegten Studie geht hervor, dass die Anzahl der Tage bis zum MRE-positiven Screening

abnimmt (von 3 (2015) auf 2 Tage (2016/2017)), welches den genannten Befund unterstützen würde. Zudem weist die Prävalenz im Screening innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme eine absteigende Tendenz im Verlauf der Studienjahre auf. Gleichzeitig sinkt die Prävalenz im Indikationsscreening, welches bedingt durch die Screeningform Infektionen mit MRE erkennt, ebenfalls von 2015 bis 2017. Diese Ergebnisse könnten eine frühere Erkennung der MRE und damit Verringerung des Risikos einer längeren Liegedauer bestätigen.

Das Ergebnis der Liegedauer scheint stark mit dem Ergebnis der Screeningform zu korrelieren: Die Screeningform zeigte im Verlauf der Studienjahre immer eine positive Assoziation des Routinescreenings mit einer MRE-Kolonisierung/Infektion. Die Anzahl an Routinescreenings stieg kontinuierlich von 2015 bis 2017 (243 Fälle bis 369 Fälle) und das Routinescreening fand häufiger in den ersten 48 Stunden nach Aufnahme statt. Zudem stieg die Prävalenz der MRE im Routinescreening innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme über die Jahre von 15,2% (2015) auf 16,8% (2017) an. Die Prävalenz der MRE im Indikationsscreening sank von 7,3% auf 7,0%. Diese Tendenz ließe sich vorsichtig dahingehend interpretieren, dass als Folge eines Routinescreenings die Prävalenz im Indikationsscreening sinkt, da MRE-Kolonisierungen früh erkannt werden und nicht zu einer klinischen Infektion führen können.

4.4 Vergleich Klinikum Oldenburg - UMCG

Ein Vergleich des Klinikums Oldenburg mit dem UMCG war möglich, da beide Kliniken große Universitätskliniken sind und eigene Ergebnisse zum UMCG vorliegen (88). Das Patientengut war, mit einer Ausnahme, vergleichbar. Beide Kliniken behandeln auf den Intensivstationen Patienten in den Fachrichtungen Unfallchirurgie, Allgemein- und Viszeralchirurgie, kardiotorakale Chirurgie und Innere Medizin. Das UMCG behandelt zusätzlich Patienten der Neurochirurgie. Die Altersstruktur und Verteilung der Geschlechter waren vergleichbar.

Die MRE-Prävalenz war im UMCG (5,6%) deutlich niedriger als im Klinikum Oldenburg (9,1%), ebenso wie die Prävalenz von MRSA (Klinikum 0,5%; UMCG 5,2%). VRE und 3MRGN traten mit einer leicht höheren Prävalenz im UMCG (1,0% und 4,1%) auf gegenüber der Prävalenz im Klinikum Oldenburg (0,4% und 3,2%).

Die Prävalenz von MRE im UMCG (5,6%) war vergleichbar mit der nationalen Prävalenz von MRE in den Niederlanden (6,0%) (89). Für MRSA wurde eine mit dem nationalen Durchschnitt vergleichbare Prävalenz (0,2% bis 1,2%) gefunden (90). Bei VRE zeigte sich im UMCG (1,0%) eine deutlich höhere Prävalenz als im nationalen Vergleich (0,4%) (90), die vermutlich auf einen Ausbruch mit VRE auf den Intensivstationen des UMCG im Januar 2015 zurück geht (91). Die Prävalenz von 3MRGN im UMCG (4,1%) war niedriger als im niederländischen

Durchschnitt (5,2% bis 8,3%) (88,90,92). Dies wurde auf die unterschiedlichen Inklusionskriterien der Studien zurückgeführt. Die Studie aus dem UMCG inkludierte, wie die vorgelegte Studie auch, nur Patienten mit einem Routine- oder Indikationsscreening und nicht alle Patienten der Intensivstationen. 4MRGN wurden im UMCG nicht gefunden, was der sehr niedrigen allgemeinen 4MRGN-Prävalenz in den Niederlanden entspricht (18,88).

Eine Studie von Zhou *et al.* (93) konnte keinen Unterschied in der 3MRGN-Prävalenz auf deutscher und niederländischer Seite der Grenze feststellen, was den Daten der beiden eigenen Studien entspricht. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie kam VRE bei Zhou *et al.* (93) in den deutschen Krankenhäusern häufiger vor (93). Für MRSA wurden in der vorliegenden Studie ebenfalls große Unterschiede in der Prävalenz auf deutscher und niederländischer Seite beobachtet. Jurke *et al.* (23) konnte diesen Unterschied bestätigen, Paget *et al.* (94) hingegen überraschenderweise nicht. Eine Erklärung hierfür konnten Paget *et al.* jedoch nicht finden. Die Studie von Paget *et al.* (94) umfasste einen deutlich kürzeren Zeitraum (3 Monate) und deutlich weniger Fälle (974 Fälle) als die vorliegende Studie. Eine Annäherung der MRE-Prävalenz auf einen ähnlichen Wert in den grenznahen Krankenhäusern Klinikum Oldenburg und UMCG konnte in der vorliegenden Studie nicht beobachtet werden. Dieser Vergleich des Klinikums Oldenburg und des UMCG lässt vermuten, dass MRE-Prävalenzen in grenznahen Krankenhäusern mehr durch nationale Prävalenzen als durch Prävalenzen der angrenzenden Regionen beeinflusst werden.

Eine MRE-Übertragung in der Grenzregion Klinikum Oldenburg - UMCG konnte in der vorliegenden Studie nicht untersucht werden, da hierfür eine weitergehende Differenzierung der einzelnen Erreger erforderlich wäre. Van der Donk *et al.* (95) und Zhou *et al.* (93) konnten in Vergleichen anderer Grenzregionen trotz grenzüberschreitender Verlegungen allerdings keine grenzüberschreitende Übertragung von MRE feststellen. Diese Beobachtung könnte somit einen Anhalt dafür geben, dass das Risiko unterschiedlicher MRE-Prävalenzen in Grenzregionen bekannt ist und entsprechende Präventionsmaßnahmen ergriffen werden.

Betreffend der möglichen Risikofaktoren war zunehmendes Alter in beiden eigenen Studien mit einer höheren MRE-Prävalenz in höherem Alter verbunden, allerdings konnte das Alter nicht als Risikofaktor identifiziert werden. Die Liegedauer im Krankenhaus bis zum Screening, in beiden eigenen Studien als Risikofaktor identifiziert, schien ein von Landesgrenzen unabhängiger Risikofaktor zu sein, der in verschiedenen Ländern vorkommt, wie die vorliegende Studie und andere Studien zeigen (45,57,74,87,96). Bedingt durch das Risiko nosokomialer Übertragungen, Operationen, Antibiotikatherapien und einem geschwächten Immunsystem erhöht sich das Risiko einer MRE-Kolonisierung/Infektion mit jedem Tag, den der Patient im Krankenhaus aufgenommen ist (45,74,87,96).

4.5 Limitationen

Bei der Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Studie sind einige Limitationen zu bedenken.

Eine solche Limitation ist die Exklusion von Patienten der Intensivstationen, bei denen im Beobachtungszeitraum kein Screening durchgeführt wurde. Durch den retrospektiven Aufbau der vorliegenden Studie waren nur Daten von Patienten verfügbar, für die ein Screening durchgeführt worden war. Patienten, die aus unterschiedlichen Gründen wie zum Beispiel eine vorläufige oder kurzzeitige Aufnahme auf der Intensivstation kein Screening auf der Intensivstation erhalten hatten, konnten in die Studie nicht aufgenommen werden. Die vorliegende Studie kann deswegen nur einen Anhalt für die tatsächliche MRE-Prävalenz geben, da vermutlich nur wenige Patienten durch die Studie erfasst wurden.

Bei der Risikofaktorenanalyse konnten nur wenige potentielle Risikofaktoren analysiert werden. Der Einfluss von anderen Risikofaktoren wie vorangegangene Antibiotikatherapie, frühere Aufnahmen im Krankenhaus oder eine frühere MRE-Kolonisierung/Infektion (97) konnte nicht bestimmt werden. Daten über diese Risikofaktoren konnten in der vorliegenden retrospektiven Studie aus methodischen Gründen nicht erfasst werden.

Die Empfehlung der KRINKO zur Klassifizierung verschiedener MRE ist nicht immer vollständig kompatibel mit der MRE-Klassifizierung in anderen Ländern. Die KRINKO bezieht sich auf die therapeutischen Empfehlungen der Antibiotika und definiert hierrüber die MRE. Empfehlungen anderer Länder hingegen definieren MRE über den Resistenzmechanismus oder die Leitsubstanz der Antibiotikagruppe. Da die vorliegende Studie Daten aus Deutschland untersucht, wurde die KRINKO-Definition für MRE angewendet. Im internationalen Vergleich kann das Ergebnis der vorliegenden Studie allerdings nur ein Richtwert sein. Das Ergebnis muss bei internationalen Vergleichen an die MRE-Definitionen in anderen internationalen Studien angeglichen werden.

5. Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie wurde durchgeführt, um die Prävalenz einer MRE-Kolonisierung/Infektion bei Patienten im ersten Screening auf den Intensivstationen des Klinikums Oldenburg zu ermitteln und einen zeitlichen Trend in den Studienjahren 2015 bis 2017 sowie die dafür möglicherweise ursächlich verantwortlichen Risikofaktoren zu untersuchen. Ferner sollte ein Vergleich mit dem UMCG gezogen werden. Die MRE-Prävalenz im Klinikum Oldenburg lag bei 9,1%, vergleichbar mit anderen deutschen Krankenhäusern und niedriger als in Europa. Eine zeitliche Veränderung der Prävalenz konnte über die Studienjahre nicht beobachtet werden. Risikofaktoren, die sich unabhängig positiv mit einer MRE-Kolonisierung/Infektion assoziiert zeigten, waren Aufenthalt auf chirurgischen Intensivstationen, eine erhöhte Liegedauer vor dem Screening und die Durchführung eines Routinescreenings.

Im Vergleich mit dem UMCG zeigte sich eine niedrigere MRE-Prävalenz auf niederländischer Seite, welches den landesweiten Trends entspricht. Der Risikofaktor, der sich in beiden Krankenhäusern unabhängig positiv mit einer MRE-Kolonisierung/Infektion assoziiert zeigte, war die Liegedauer vor dem Screening.

Eine vergleichbare Studie wurde unseres Wissens bisher noch nicht durchgeführt. Somit kann die vorgelegte Studie einen Anhalt geben für die Prävalenz und Risikofaktoren einer MRE-Kolonisierung/Infektion an der nördlichen deutsch-niederländischen Grenze. Die vorgelegte Studie lässt annehmen, dass Patienten aus anderen Ländern, in denen die MRE-Prävalenz höher als im Studienland ist, einen Risikofaktor darstellen und besondere Aufmerksamkeit fordern. Risikofaktoren, die in der vorgelegten Studie gefunden wurden, sollten bei individuellen Risikoanalysen der Patienten berücksichtigt werden. Zusätzlich lassen die Ergebnisse der vorliegenden Studie vermuten, dass die Prävalenz der Krankenhäuser in Grenzregionen eher durch die nationale Prävalenz des jeweiligen Landes beeinflusst wird und sich nicht einem gemeinsamen Wert angleicht. Weitergehende Forschungen, wie eine Multicenter-Studie in grenznahen Krankenhäusern an der nördlichen deutsch-niederländischen Grenze, könnten diese Vermutungen bestätigen und Hinweise auf eine eventuelle grenzüberschreitende Übertragung von MRE geben.

6. Zusammenfassung der Ergebnisse/Summary

Multiresistente Erreger (MRE) steigern die Mortalität und Morbidität von kolonisierten/infizierten Patienten und erhöhen Krankenhauskosten. Innerhalb von Europa gibt es große Unterschiede zwischen den einzelnen Staaten in der Prävalenz und den Risikofaktoren für eine MRE-Kolonisierung/Infektion. Ziel der vorgelegten Studie war es, retrospektiv die Prävalenz und Risikofaktoren einer MRE-Kolonisierung/Infektion in den Jahren 2015 bis 2017 im ersten Screening auf den Intensivstationen des Klinikum Oldenburg zu bestimmen und mit Daten aus dem University Medical Center Groningen (UMCG), Niederlande, zu vergleichen.

In der vorgelegten Studie wurden vier Erregergruppen untersucht: Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA), Vancomycin-resistente *Enterokokken* (VRE) und multi-resistente Gram-negative *Enterobacteriaceae* und *Non-Fermenter* (3/4MRGN). Alle Patienten, die in den Jahren 2015 bis 2017 auf die Intensivstationen des Klinikums Oldenburg aufgenommen wurden und ein Screening auf MRE erhielten, wurden in die Studie inkludiert. Alle Daten wurden anonym aus dem Krankenhausinformationssystem entnommen. Daten des UMCG wurden von einer früheren Studie übernommen, die dieselben Inklusionskriterien vorwies. Univariate und multivariate Analyse mittels logistischer Regression identifizierten Risikofaktoren, die unabhängig positiv mit einer MRE-Kolonisierung/Infektion assoziiert waren.

Die globale MRE-Prävalenz auf den Intensivstationen des Klinikums Oldenburg betrug 9,1% (2015: 9,6%, 2016: 8,0%, 2017: 9,7%). Bei den einzelnen Erregergruppen trat MRSA mit der höchsten Prävalenz (5,2%, 2015: 6,0%, 2016: 4,1%, 2017: 5,5%) auf, gefolgt von 3MRGN (3,2%, 2015: 3,0%, 2016: 3,7%, 2017: 2,9%). VRE zeigte eine steigende Tendenz über die Studienjahre (2015: 0,3%, 2017: 0,9%), 4MRGN wurden kaum gefunden (Prävalenz 0,3%, 2015: 0,3%, 2016: 0,1%, 2017: 0,4%). Als Risikofaktoren konnten die unterschiedlichen Intensivstationen, die Screeningform und die Liegedauer bis zum Screening identifiziert werden.

Ein Vergleich mit dem UMCG zeigte eine niedrigere MRE-Prävalenz auf niederländischer Seite (5,6%, 3MRGN 4,1%, MRSA 0,5%, VRE 1%), was der nationalen Prävalenz der Niederlande entspricht. Die Liegedauer vor dem Screening, die im UMCG als Risikofaktoren gefunden wurde, war auch im Klinikum Oldenburg positiv mit einer MRE-Kolonisierung/Infektion assoziiert.

Die vorgelegte Studie empfiehlt, Patienten mit den gefundenen Risikofaktoren und besonders Patienten aus dem europäischen Ausland auf eine MRE-Kolonisierung/Infektion zu screenen.

Summary

Multidrug-resistant (MDR) bacteria increase mortality, morbidity and hospital costs of colonized/infected patients. Within Europe a wide variety of differences in prevalence and risk factors of MDR bacteria exist. The presented study aimed to retrospectively determine the prevalence of and risk factors for MDR bacteria colonisation/infection at the first screening at the intensive care units (ICU) of the Klinikum Oldenburg between 2015 and 2017 and to compare these results with data from the University Medical Center Groningen (UMCG), the Netherlands.

This study focused on four groups of MDR bacteria: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin-resistant *Enterococci* (VRE) and multidrug-resistant gram-negative *Enterobacteriaceae* and *Non-Fermenter* (3/4MRGN). All patients admitted and screened on the ICU of the Klinikum Oldenburg between 2015 and 2017 were included in this study. The results were analysed anonymously from patient files. Data from the UMCG was taken from an earlier study with the same inclusion criteria. Univariate and multivariate analyses using logistic regression were performed to identify risk factors independently associated with MDR bacteria colonisation/infection.

The overall MDR bacteria prevalence at the Klinikum Oldenburg was 9.1% (2015: 9.6%, 2016: 8.0%, 2017: 9.7%). MRSA (5.2%, 2015: 6.0%, 2016: 4.1%, 2017: 5.5%) and 3MRGN (3.2%, 2015: 3.0%, 2016: 3.7%, 2017: 2.9%) had the highest prevalence within the bacterial groups. VRE showed an increase over the years (2015: 0.3%, 2017: 0.9%), 4MRGN was not common (prevalence 0.3%, 2015: 0.3%, 2016: 0.1%, 2017: 0.4%). Risk factors independently associated with MDR bacteria colonisation/infection were the types of ICU, method of screening and length of stay in hospital until screening.

When comparing the Klinikum Oldenburg and the UMCG, the UMCG showed a lower prevalence (5.6%, 3MRGN 4.1%, MRSA 0.5%, VRE 1%), which was similar to the nation-wide prevalence in the Netherlands. Length of stay in hospital before screening was the only risk factor independently associated with MDR colonisation/infection at the Klinikum Oldenburg and the UMCG.

From the results of the presented study it may be recommended that patients with risk factors as found in this study, and especially patients from foreign countries, are screened for MDR bacteria upon hospital admission.

7. Literatur

1. WELT. Tödliche Keime: Bereits zwölf Patienten in Kieler Klinikum gestorben. DIE WELT [Internet]. 26. Januar 2015 [zitiert 11. September 2019]; Verfügbar unter: <https://www.welt.de/gesundheit/article136800024/Bereits-zwoelf-Patienten-in-Kieler-Klinikum-gestorben.html>
2. Berlin C-U. Pressemitteilung [Internet]. [zitiert 11. September 2019]. Verfügbar unter: https://www.charite.de/service/pressemitteilung/artikel/detail/charite_informiert_klebsiella_ausbruch_auf_einer_erwachsenen_intensivstation/
3. Blaskovich MAT, Butler MS, Cooper MA. Polishing the tarnished silver bullet: the quest for new antibiotics. *Essays Biochem.* 3. März 2017;61(1):103–14.
4. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1945 [Internet]. NobelPrize.org. [zitiert 20. August 2019]. Verfügbar unter: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1945/fleming/facts/>
5. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr.* April 2016;4(2).
6. Valenza G. Multiresistente gramnegative Stäbchenbakterien auf der Intensivstation. *Med Klin - Intensivmed Notfallmedizin.* 1. April 2019;114(3):263–75.
7. RKI - Antibiotikaresistenz - Antworten auf häufig gestellte Fragen zu Krankenhausinfektionen und Antibiotikaresistenz [Internet]. [zitiert 11. September 2019]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Krankenhausinfektionen-und-Antibiotikaresistenz/FAQ_Liste.html
8. RKI - Antibiotikaresistenz - Von AMR bis VRE: wichtige Begriffe und Abkürzungen im Überblick [Internet]. [zitiert 15. August 2019]. Verfügbar unter: <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Grundwissen/Glossar.html>
9. Frieri M, Kumar K, Boutin A. Antibiotic resistance. *J Infect Public Health.* Juli 2017;10(4):369–78.
10. Friedman ND, Temkin E, Carmeli Y. The negative impact of antibiotic resistance. *Clin Microbiol Infect.* Mai 2016;22(5):416–22.

11. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 1. Januar 2019;19(1):56–66.
12. Durand GA, Raoult D, Dubourg G. Antibiotic discovery: history, methods and perspectives. *Int J Antimicrob Agents.* April 2019;53(4):371–82.
13. Gaynes R. The Discovery of Penicillin—New Insights After More Than 75 Years of Clinical Use. *Emerg Infect Dis.* Mai 2017;23(5):849–53.
14. MacVane SH. Antimicrobial Resistance in the Intensive Care Unit: A Focus on Gram-Negative Bacterial Infections. *J Intensive Care Med.* 1. Januar 2017;32(1):25–37.
15. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical Microbiology.* 6. Aufl. Philadelphia: Mosby Elsevier;
16. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Antibiotikaresistenz: Gegenläufige Entwicklungen [Internet]. *Deutsches Ärzteblatt.* 2018 [zitiert 20. August 2019]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/203785/Antibiotikaresistenz-Gegenlaeufige-Entwicklungen>
17. Katchanov J, Asar L, Klupp E-M, Both A, Rothe C, König C, et al. Carbapenem-resistant Gram-negative pathogens in a German university medical center: Prevalence, clinical implications and the role of novel β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations. *PLoS ONE.* 12. April 2018;13(4):1–14.
18. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe – Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017. Stockholm; 2018.
19. Armand-Lefèvre L, Andremont A, Ruppé E. Travel and acquisition of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Médecine Mal Infect.* 1. Oktober 2018;48(7):431–41.
20. Armand-Lefevre L, Ruppé E, Andremont A. ESBL-producing Enterobacteriaceae in travellers: doctors beware. *Lancet Infect Dis.* 1. Januar 2017;17(1):8–9.

21. Skjøt-Arkil H, Mogensen CB, Lassen AT, Johansen IS, Chen M, Petersen P, et al. Carrier prevalence and risk factors for colonisation of multiresistant bacteria in Danish emergency departments: a cross-sectional survey. *BMJ Open*. 1. Juni 2019;9(6):e029000.
22. Müller J, Voss A, Köck R, Sinha B, Rossen JW, Kaase M, et al. Cross-border comparison of the Dutch and German guidelines on multidrug-resistant Gram-negative microorganisms. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 27. Februar 2015 [zitiert 31. August 2019];4(7). Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1186/s13756-015-0047-6>
23. Jurke A, Daniels-Haardt I, Silvis W, Berends MS, Glasner C, Becker K, et al. Changing epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 42 hospitals in the Dutch–German border region, 2012 to 2016: results of the search-and-follow-policy. *Eurosurveillance*. 11. April 2019;24(15):pii=1800244.
24. Ciccolini M, Donker T, Köck R, Mielke M, Hendrix R, Jurke A, et al. Infection prevention in a connected world: The case for a regional approach. *Int J Med Microbiol*. 1. August 2013;303(6):380–7.
25. Olesen SW, Barnett ML, MacFadden DR, Brownstein JS, Hernández-Díaz S, Lipsitch M, et al. The distribution of antibiotic use and its association with antibiotic resistance. *eLife*. 18. Dezember 2018;7:e39435.
26. Hamprecht A, Rohde AM, Behnke M, Feihl S, Gastmeier P, Gebhardt F, et al. Colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae on hospital admission: prevalence and risk factors. *J Antimicrob Chemother*. 1. Oktober 2016;71(10):2957–63.
27. Schaumburg F, Sertic SM, Correa-Martinez C, Mellmann A, Köck R, Becker K. Acquisition and colonization dynamics of antimicrobial-resistant bacteria during international travel: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 19. März 2019;25(10):1287.e1–1287.e7.
28. Arcilla MS, van Hattem JM, Haverkate MR, Bootsma MCJ, van Genderen PJJ, Goorhuis A, et al. Import and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*. 1. Januar 2017;17(1):78–85.

29. Reinheimer C, Kempf VAJ, Jozsa K, Wichelhaus TA, Hogardt M, O'Rourke F, et al. Prevalence of multidrug-resistant organisms in refugee patients, medical tourists and domestic patients admitted to a German university hospital. *BMC Infect Dis.* 5. Januar 2017;17(1):17.
30. RKI - Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention [Internet]. [zitiert 21. August 2019]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/KRINKO/krinko_node.html
31. KRINKO. Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen: Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* Juni 2014;57(6):695–732.
32. KRINKO. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* Oktober 2012;55(10):1311–54.
33. KRINKO. Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen: Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* Oktober 2018;61(10):1310–61.
34. WIP-Richtlijnen | RIVM [Internet]. [zitiert 21. August 2019]. Verfügbar unter: <https://www.rivm.nl/werkgroep-infectie-preventie-wip/wip-richtlijnen>
35. Poljak M, Akova M, Friedrich AW, Rodríguez-Baño J, Sanguinetti M, Tacconelli E, et al. ESCMID—an international Europe-based society committed to fostering cross-border collaboration and education to improve patient care. *Clin Microbiol Infect.* 1. Januar 2018;24(1):1–2.
36. Otter JA, Mutters NT, Tacconelli E, Gikas A, Holmes AH. Controversies in guidelines for the control of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in EU countries. *Clin Microbiol Infect.* 1. Dezember 2015;21(12):1057–66.
37. Zaken M van A. Meerjarenagenda antibioticaresistentie in de zorg - Publicatie - Rijksoverheid.nl [Internet]. 2015 [zitiert 21. August 2019]. Verfügbar unter: <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/publicaties/2015/06/24/meerjarenagenda-antibioticaresistentie-in-de-zorg>

38. Oldenburg CP für das K. Zentren, Kliniken und Institute im Überblick | Klinikum Oldenburg AöR [Internet]. [zitiert 19. August 2019]. Verfügbar unter: http://www.klinikum-oldenburg.de/uebersicht_patienten/
39. Oldenburg CP für das K. Universitätsklinik für Innere Medizin – Kardiologie - Station E14 - Intensivmedizin [Internet]. Klinikum Oldenburg. [zitiert 19. August 2019]. Verfügbar unter: https://www.klinikum-oldenburg.de/de/patienten/klinik_fuer_kardiologie/station_e14.html
40. Oldenburg CP für das K. Universitätsklinik für Anästhesiologie / Intensiv- / Notfallmedizin / Schmerztherapie - Stationen der Anästhesie und Intensivmedizin [Internet]. Klinikum Oldenburg. [zitiert 19. August 2019]. Verfügbar unter: https://www.klinikum-oldenburg.de/de/patienten/klinik_fuer_anaesthesiologie/station.html
41. Oldenburg CP für das K. Universitätsklinik für Herzchirurgie - Intensivstationen [Internet]. Klinikum Oldenburg. [zitiert 19. August 2019]. Verfügbar unter: https://www.klinikum-oldenburg.de/de/patienten/universitaetsklinik_fuer_herzchirurgie/intensivstationen.html
42. Mikrobiologisch-Infektiologische Qualitätsstandards (MIQ) | Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie [Internet]. [zitiert 24. September 2019]. Verfügbar unter: <https://www.dghm.org/startseite/staendige-ags/mikrobiologisch-infektiologische-qualitaetsstandards-miq/>
43. WMA - The World Medical Association-WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [Internet]. [zitiert 19. August 2019]. Verfügbar unter: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
44. Mutters NT, Günther F, Frank U, Mischnik A. Costs and possible benefits of a two-tier infection control management strategy consisting of active screening for multidrug-resistant organisms and tailored control measures. *J Hosp Infect.* 1. Juni 2016;93(2):191–6.
45. Magira EE, Islam S, Niederman MS. Multi-drug resistant organism infections in a medical ICU: Association to clinical features and impact upon outcome. *Med Intensiva.* 1. Mai 2018;42(4):225–34.

46. Aliberti S, Cilloniz C, Chalmers JD, Zanaboni AM, Cosentini R, Tarsia P, et al. Multidrug-resistant pathogens in hospitalised patients coming from the community with pneumonia: a European perspective. *Thorax*. 1. November 2013;68(11):997–9.
47. Friedrich AW. Control of hospital acquired infections and antimicrobial resistance in Europe: the way to go. *Wien Med Wochenschr*. 1. Februar 2019;169(1):25–30.
48. Dik J-WH, Sinha B, Friedrich AW, Lo-Ten-Foe JR, Hendrix R, Köck R, et al. Cross-border comparison of antibiotic prescriptions among children and adolescents between the north of the Netherlands and the north-west of Germany. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2016;5:14.
49. Maechler F, Peña Diaz LA, Schröder C, Geffers C, Behnke M, Gastmeier P. Prevalence of carbapenem-resistant organisms and other Gram-negative MDRO in German ICUs: first results from the national nosocomial infection surveillance system (KISS). *Infection*. April 2015;43(2):163–8.
50. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen > Erreger [Internet]. [zitiert 29. August 2019]. Verfügbar unter: <https://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/its-kiss/erreger/>
51. Fiedler M, Hielscher L. Aus den Kreisläufen des ›Schweinesystems‹. Die Fleischindustrie im Oldenburger Münsterland als Regime von Mobilität und Ausbeutung. *Mov J Crit Migr Bord Regime Stud*. 11. April 2017;3(1):165–75.
52. Cuny C, Köck R, Witte W. Livestock associated MRSA (LA-MRSA) and its relevance for humans in Germany. *Int J Med Microbiol*. 1. August 2013;303(6):331–7.
53. Köck R, Harlizius J, Bressan N, Laerberg R, Wieler LH, Witte W, et al. Prevalence and molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among pigs on German farms and import of livestock-related MRSA into hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 25. August 2009;28(11):1375.
54. Köck R, Brakensiek L, Mellmann A, Kipp F, Henderikx M, Harmsen D, et al. Cross-border comparison of the admission prevalence and clonal structure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect*. April 2009;71(4):320–6.

55. Köck R, Siam K, Al-Malat S, Christmann J, Schaumburg F, Becker K, et al. Characteristics of hospital patients colonized with livestock-associated meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) CC398 versus other MRSA clones. *J Hosp Infect.* 1. Dezember 2011;79(4):292–6.
56. Gastmeier P, Schröder C, Behnke M, Meyer E, Geffers C. Dramatic increase in vancomycin-resistant enterococci in Germany. *J Antimicrob Chemother.* 1. Juni 2014;69(6):1660–4.
57. Zaha DC, Kiss R, Hegedűs C, Gesztelyi R, Bombicz M, Muresan M, et al. Recent Advances in Investigation, Prevention, and Management of Healthcare-Associated Infections (HAIs): Resistant Multidrug Strain Colonization and Its Risk Factors in an Intensive Care Unit of a University Hospital. *BioMed Res Int.* 20. Juni 2019;2019:2510875.
58. Bourdon N, Fines-Guyon M, Thiolet J-M, Maugat S, Coignard B, Leclercq R, et al. Changing trends in vancomycin-resistant enterococci in French hospitals, 2001–08. *J Antimicrob Chemother.* 1. April 2011;66(4):713–21.
59. McCracken M, Wong A, Mitchell R, Gravel D, Conly J, Embil J, et al. Molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: results from the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program, 1999–2009. *J Antimicrob Chemother.* 1. Juli 2013;68(7):1505–9.
60. Huebner N-O, Dittmann K, Henck V, Wegner C, Kramer A. Epidemiology of multidrug resistant bacterial organisms and *Clostridium difficile* in German hospitals in 2014: Results from a nationwide one-day point prevalence of 329 German hospitals. *BMC Infect Dis.* 2. September 2016;16(1):467.
61. Chemnitz C, Bartz D. *Fleischatlas Deutschland Regional 2016.* 1. Aufl. Berlin; 2016.
62. Schill F, Abdulmawjood A, Klein G, Reich F. Prevalence and characterization of extended-spectrum β -lactamase (ESBL) and AmpC β -lactamase producing Enterobacteriaceae in fresh pork meat at processing level in Germany. *Int J Food Microbiol.* 18. September 2017;257:58–66.
63. Founou LL, Founou RC, Allam M, Ismail A, Djoko CF, Essack SY. Genome Sequencing of Extended-Spectrum β -Lactamase (ESBL)-Producing *Klebsiella pneumoniae* Isolated from Pigs and Abattoir Workers in Cameroon. *Front Microbiol.* 9. Februar 2018;9:188.

64. Leistner R, Meyer E, Gastmeier P, Pfeifer Y, Eller C, Dem P, et al. Risk Factors Associated with the Community-Acquired Colonization of Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) Positive *Escherichia Coli*. An Exploratory Case-Control Study. *PLoS ONE*. 11. September 2013;8(9):e74323.
65. Kaase M, Schimanski S, Schiller R, Beyreiß B, Thürmer A, Steinmann J, et al. Multicentre investigation of carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in German hospitals. *Int J Med Microbiol*. 1. September 2016;306(6):415–20.
66. Oğuz Mızrakçı S, Arda B, Erdem HA, Uyar M, Tünger A, Sipahi OR, et al. Risk factors for gastrointestinal colonization by ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in anaesthesiology and reanimation intensive care unit. *Mikrobiyol Bul*. April 2013;47(2):223–9.
67. Kateregga JN, Kantume R, Atuhaire C, Lubowa MN, Ndukui JG. Phenotypic expression and prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in samples collected from patients in various wards of Mulago Hospital, Uganda. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2. Juni 2015;16:14.
68. Huang L, Zhang R, Hu Y, Zhou H, Cao J, Lv H, et al. Epidemiology and risk factors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci infections in Zhejiang China from 2015 to 2017. *Antimicrob Resist Infect Control*. Dezember 2019;8(1):1–9.
69. Callejo-Torre F, Eiros Bouza JM, Olaechea Astigarraga P, Coma Del Corral MJ, Palomar Martínez M, Alvarez-Lerma F, et al. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation or infection in intensive care units and their reliability for predicting MRSA on ICU admission. *Infez Med*. 1. September 2016;24(3):201–9.
70. Fouda R, Soliman MS, ElAnany MG, Abadeer M, Soliman G. Prevalence and risk factors of MRSA, ESBL and MDR bacterial colonization upon admission to an Egyptian medical ICU. *J Infect Dev Ctries*. 28. April 2016;10(04):329–36.
71. Nakai H, Hagihara M, Kato H, Hirai J, Nishiyama N, Koizumi Y, et al. Prevalence and risk factors of infections caused by extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae. *J Infect Chemother*. 1. Mai 2016;22(5):319–26.

72. Calbo E, Romani V, Xercavins M, Gómez L, Vidal CG, Quintana S, et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum β -lactamases. *J Antimicrob Chemother.* 1. April 2006;57(4):780–3.
73. Kampmeier S, Kossow A, Clausen LM, Knaack D, Ertmer C, Gottschalk A, et al. Hospital acquired vancomycin resistant enterococci in surgical intensive care patients – a prospective longitudinal study. *Antimicrob Resist Infect Control.* 23. August 2018;7:103.
74. Wanis M, Walker SAN, Daneman N, Elligsen M, Palmay L, Simor A, et al. Impact of hospital length of stay on the distribution of Gram negative bacteria and likelihood of isolating a resistant organism in a Canadian burn center. *Burns.* 1. Februar 2016;42(1):104–11.
75. Daneman N, Elligsen M, Walker SAN, Simor A. Duration of Hospital Admission and the Need for Empirical Antipseudomonal Therapy. *J Clin Microbiol.* August 2012;50(8):2695–701.
76. Kouchak F, Askarian M. Nosocomial Infections: The Definition Criteria. *Iran J Med Sci.* Juni 2012;37(2):72–3.
77. Young BC, Votintseva AA, Foster D, Godwin H, Miller RR, Anson LW, et al. Multi-site and nasal swabbing for carriage of *Staphylococcus aureus*: what does a single nose swab predict? *J Hosp Infect.* 1. Juli 2017;96(3):232–7.
78. March A, Aschbacher R, Sleghele F, Soelva G, Kaczor M, Migliavacca R, et al. Colonization of residents and staff of an Italian long-term care facility and an adjacent acute care hospital geriatric unit by multidrug-resistant bacteria. *New Microbiol.* Oktober 2017;40(4):258–63.
79. Richter SS, Marchaim D. Screening for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Who, When, and How? *Virulence.* 19. Mai 2017;8(4):417–26.
80. Vega S, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among Gram-positive and Gram-negative organisms collected from the Latin American region between 2004 and 2015 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 12. Juli 2017;16:50.

81. Decousser J-W, Woerther P-L, Soussy C-J, Fines-Guyon M, Dowzicky MJ. The tigecycline evaluation and surveillance trial; assessment of the activity of tigecycline and other selected antibiotics against gram-positive and gram-negative pathogens from France collected between 2004 and 2016. *Antimicrob Resist Infect Control*. 30. Mai 2018;7:68.
82. Kinoshita T, Tokumasu H, Tanaka S, Kramer A, Kawakami K. Policy implementation for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in seven European countries: a comparative analysis from 1999 to 2015. *J Mark Access Health Policy*. 26. Juli 2017;5(1):1351293.
83. Remschmidt C, Schröder C, Behnke M, Gastmeier P, Geffers C, Kramer TS. Continuous increase of vancomycin resistance in enterococci causing nosocomial infections in Germany – 10 years of surveillance. *Antimicrob Resist Infect Control*. 24. April 2018;7:54.
84. Maechler F, Geffers C, Schwab F, Peña Diaz L -A., Behnke M, Gastmeier P. Entwicklung der Resistenzsituation in Deutschland. *Med Klin - Intensivmed Notfallmedizin*. 1. April 2017;112(3):186–91.
85. Bätzing-Feigenbaum J, Schulz M, Schulz M, Hering R, V. Kern W. Outpatient Antibiotic Prescription. *Dtsch Ärztebl Int*. Juli 2016;113(26):454–9.
86. Kiratisin P, Apisarnthanarak A, Laesripa C, Saifon P. Molecular Characterization and Epidemiology of Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolates Causing Health Care-Associated Infection in Thailand, Where the CTX-M Family Is Endemic. *Antimicrob Agents Chemother*. August 2008;52(8):2818–24.
87. Loke HY, Kyaw WM, Chen MIC, Lim JW, Ang B, Chow A. Length of stay and odds of MRSA acquisition: a dose–response relationship? *Epidemiol Infect*. 21. Juni 2019;147:e223.
88. Birmes T. Prevalence and risk factors of multidrug resistant bacteria colonization and infection in the ICU of the UMCG in 2015. University Medical Center Groningen: University of Groningen; 2016.
89. Hopmans T, van der Kooi TII, Mannin J, Wille J, HB van Benthem B. Prevalence of multidrug resistant bacteria and *Clostridium difficile* in Dutch hospitals, 2007-2009. In 2010.

90. Publieke rapporten voor de professional en beleidsmaker - ISISweb [Internet]. [zitiert 30. August 2019]. Verfügbar unter: https://www.isis-web.nl/interactieve_rapporten/bezoekvraag/
91. Zhou X, Chlebowicz MA, Bathoorn E, Rosema S, Couto N, Lokate M, et al. Elucidating vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* outbreaks: the role of clonal spread and movement of mobile genetic elements. *J Antimicrob Chemother.* 1. Dezember 2018;73(12):3259–67.
92. Sturm PDJ, Bochum ETM, van Mook-Vermulst SVM, Handgraaf C, Klaassen T, Melchers WJG. Prevalence, molecular characterization, and phenotypic confirmation of extended-spectrum beta-lactamases in *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Klebsiella oxytoca* at the Radboud University Nijmegen Medical Centre in The Netherlands. *Microb Drug Resist Larchmt N.* März 2010;16(1):55–60.
93. Zhou X, García-Cobos S, Ruijs GJHM, Kampinga GA, Arends JP, Borst DM, et al. Epidemiology of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *E. coli* and Vancomycin-Resistant *Enterococci* in the Northern Dutch–German Cross-Border Region. *Front Microbiol.* 5. Oktober 2017;8:1914.
94. Paget J, Aangenend H, Kühn M, Hautvast J, van Oorschot D, Olde Loohuis A, et al. MRSA Carriage in Community Outpatients: A Cross-Sectional Prevalence Study in a High-Density Livestock Farming Area along the Dutch-German Border. *PLoS ONE.* 30. November 2015;10(11):e0139589.
95. van der Donk CFM, Rijnders MIA, Donker GA, de Neeling AJ, Nys S, Stobberingh EE. Is living in a border region a risk for a high prevalence of resistance? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* August 2013;32(8):989–95.
96. Wong JG, Chen MI, Win MK, Ng PY, Chow A. Length of stay an important mediator of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Epidemiol Infect.* April 2016;144(6):1248–56.
97. Multiresistente Erreger bei Patienten ambulanter Pflegedienste im Rhein-Main-Gebiet 2014. [springermedizin.de](https://www.springermedizin.de/multiresistente-erreger-bei-patienten-ambulanter-pflegedienste-i/8013778) [Internet]. [zitiert 31. August 2019]; Verfügbar unter: <https://www.springermedizin.de/multiresistente-erreger-bei-patienten-ambulanter-pflegedienste-i/8013778>

8. Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei folgenden Personen bedanken:

Mein Dank gilt zunächst Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Klaus P. Kohse, meinem Doktorvater, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit durchzuführen. Für die Betreuung, Unterstützung und kritische Auseinandersetzung während der Erstellung der Dissertation möchte ich mich herzlich bedanken.

Ich danke Prof. Dr. med. Alexander W. Friedrich, Medizinische Microbiologie en Infectiepreventie, UMCG, für die Anregungen zur Thematik und die Unterstützung während meiner wissenschaftlichen Arbeiten.

Ferner danke ich Dr. Adriana Tami, Medizinische Microbiologie en Infectiepreventie, UMCG, für die Diskussions- und Hilfsbereitschaft bei meinen wissenschaftlichen Arbeiten.

Des Weiteren möchte ich mich bei Dipl.-Ing. Thomas Riedmiller, Waldenbuch, für die Hilfe bei der Datenabfrage und bei Frank Postema, Groningen, für die Unterstützung bei der statistischen Analyse bedanken.

9. Curriculum Vitae

Bildungsweg

09/2019	Deutsche Approbation
11/2015 – 05/2019	Master in Geneeskunde Rijksuniversiteit Groningen 05/2019 Master of Science in Geneeskunde
09/2012 – 06/2015	International Bachelor Medicine Groningen Rijksuniversiteit Groningen 06/2015 Bachelor of Science in Geneeskunde
08/2004 – 06/2011	Artland Gymnasium Quakenbrück 06/2011 Abitur (Ø 1,7)

Wissenschaftliche Arbeiten

05/2016	Masterarbeit Titel "Prevalence and risk factors of multidrug resistant bacteria colonization and infection in the ICU of the UMCG in 2015" Medische Microbiologie en Infectiepreventie Prof. Dr. med. Friedrich Rijksuniversiteit Groningen, Nederlande
06/2015	Bachelorarbeit Titel "Different rates of Methicillin-resistant Staphylococcus aureus and Carbapenem-resistant microorganisms in neighboring regions in Germany and the Netherlands – Could a cross-border comparison of guidelines in infection prevention and control give an explanation?" Medische Microbiologie en Infectiepreventie Prof. Dr. med. Friedrich Rijksuniversiteit Groningen, Nederlande