

**Diplomarbeit**

**Kolonisation mit multiresistenten Gram negativen  
Bakterien bei Patienten in  
Langzeitbetreuungseinrichtungen**

eingereicht von

**Elisabeth Zechner**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Sektion für Infektiologie und Tropenmedizin**

und am

**Institut für Hygiene, Mikrobiologie und  
Umweltmedizin**

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv. Doz. Dr. Ines Zollner-Schwetz

Priv.-Doz.Mag. rer.nat. Dr. scient.med. Eva Leitner-Meyer

### *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 11.09.2017*

*Elisabeth Zechner eh*

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Kolonisation von Patienten durch multiresistente Gram negative (MRGN) Bakterien in Langzeitbetreuungseinrichtungen erhöht das Risiko für Infektionen und für die Übertragung durch das Pflegepersonal. Ziel dieser Arbeit war es, die Prävalenz der Besiedelung von Patienten in unterschiedlichen Langzeitbetreuungseinrichtungen durch MRGN Bakterien in der Leiste und im Perianalbereich zu ermitteln und Risikofaktoren für eine Besiedelung festzustellen.

**Materialien/Methoden:** Im August 2015 führten wir eine Punkt-Prävalenz Studie in Pflegeheimen, geriatrischen Stationen und auf Wachkomastationen der Geriatrischen Gesundheitszentren Graz durch. Es wurden inguinale und perianale Abstriche von 175 Patienten und Patientinnen entnommen. Die Abstriche wurden auf chromID ESBL, chromID Carba Smart und McConkey Agarplatten (alle von bioMerieux, Frankreich) aufgetragen. Die Kulturen wurden mittels VITEK® MS identifiziert und Resistenzen wurden mit VITEK2 (beide von bioMerieux, Frankreich) ermittelt. *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* und *A. baumannii* wurden anhand der Richtlinien der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) des Robert-Koch-Instituts in 3MRGN und 4MRGN eingeteilt.

**Resultate:** Insgesamt konnten bei 48 Abstrichen von 31/175 Patienten MRGN-Bakterien nachgewiesen werden (17,7 %). In der Kolonisation durch MRGN-Bakterien wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Einrichtungen nachgewiesen. (5.5 %, 12.5 % und 50 %,  $p < 0.001$ ) 3MRGN *A. baumannii* Isolate mit gleichen Resistenzprofilen wurden bei 13/38 Patienten und Patientinnen auf der Wachkomastation gefunden. Die Verwendung eines Harnkatheters (OR 10,9; 95 % CI 1.1 – 106,6;  $p = 0,04$ ), einer PEG-Sonde (OR 5; 95 % CI 1– 24.6;  $p = 0,043$ ) und Bettlägerigkeit (OR 9,7; 95 % CI 1,3 – 71,8;  $p = 0,026$ ) waren unabhängige Risikofaktoren für eine Kolonisation durch MRGN Bakterien.

**Zusammenfassung:** Insgesamt war die Kolonisation durch ESBL-produzierende Bakterien moderat. Die 3MRGN Kolonisationsrate betrug 17,7 % aller Patienten. Bei zwei Patienten konnten 4MRGN *P. aeruginosa*-Isolate nachgewiesen werden. Eine bislang unbekannte Besiedelung durch 3MRGN *A. baumannii* wurde auf der

Wachkomastation festgestellt, weshalb weitere Untersuchungen der Station eingeleitet wurden. Unsere Ergebnisse unterstreichen die Wichtigkeit von Surveillance Maßnahmen zur Infektionskontrolle.

## Abstract

**Background:** Multidrug resistant Gram negative (MRGN) bacteria colonizing residents of long-term care facilities pose a risk for infections as well as for health care associated transmission. We determined inguinal and perianal colonization by MRGN bacteria and evaluated risk factors for such colonization.

**Material/methods:** In August 2015, we conducted a point-prevalence survey at elderly care facilities, a long-term internal medicine geriatric ward and the apallic care unit (ACU) of the Geriatric Health Centers of Graz. Inguinal and perianal swabs were taken from 175 patients. Swabs were plated on chromID ESBL, chromID Carba Smart and McConkey agar. Cultures were identified using VitekMS and susceptibility testing was performed using VITEK2. Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa* and *A. baumannii* isolates were classified according to KRINKO guidelines issued by the Robert Koch Institute, Germany.

**Results:** 48 MRGN isolates were found in 31/175 patients (rate 17.7%). No carapenem resistant Enterobacteriaceae were detected. There was a significant difference in the rate of MRGN colonization between elderly care facility, geriatric ward and apallic care unit (5.5%, 12.5% and 50%,  $p < 0.001$ ). 3MRGN *A.baumannii* isolates with identical susceptibility profiles were detected in 13/38 patients at the apallic care unit but not in the other wards. Presence of a urinary catheter (OR 10.9, 95%CI 1.1 – 106.6,  $p=0.04$ ), of a parenteral feeding tube (OR 5, 95% CI 1–24.6,  $p=0.043$ ) and being bedridden (OR 9.7, 95%CI 1.3 – 71.8,  $p=0.026$ ) were independent risk factors for colonization with MRGN isolates.

**Conclusions:** Overall prevalence of colonization by ESBL-producing Enterobacteriaceae was moderate. MRGN isolates as defined by KRINKO were found in 17.7% of all patients. 4MRGN *P. aeruginosa* isolates were found in 2/175 patients. An unknown cluster of 3MRGN *Acinetobacter baumannii* colonization was detected at the apallic care unit leading to an ongoing investigation of the source and a bundle of infection control measures underscoring the importance of surveillance.

# Inhaltsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Zusammenfassung .....  | 3  |
| Abstract.....  | 5  |
| 1 Einleitung .....   | 7  |
| 1.1 Aktuelle Datenlage .....   | 8  |
| 1.2 KRINKO- Definition von 3MRGN/4MRGN Bakterien .....   | 10 |
| 1.2.1 Krankenhaushygienische Konsequenz.....   | 12 |
| 1.3 Antibiotikaresistenzen bei Gram negativen Stäbchen.....  | 15 |
| 1.3.1 Natürliche Resistenz .....   | 15 |
| 1.3.2 Erworbene Resistenz.....   | 15 |
| 1.3.3 Übertragung von Resistenzmechanismen .....   | 15 |
| 1.3.4 Resistenzmechanismen .....   | 16 |
| 1.4 Epidemiologie der Infektionen und Besiedelung mit multiresistenten Gram<br>negativen Stäbchen..... | 23 |
| 1.4.1 Escherichia coli .....   | 23 |
| 1.4.2 Klebsiella spp. ....   | 25 |
| 1.4.3 Enterobacter spp.....  | 27 |
| 1.4.4 Pseudomonas aeruginosa .....   | 27 |
| 1.4.5 Acinetobacter baumannii.....   | 30 |
| 2 Material und Methoden .....  | 32 |
| 2.1 Studienaufbau .....  | 32 |
| 2.2 Datenerhebung.....   | 33 |
| 2.3 Mikrobiologische Methoden.....   | 33 |
| 2.4 Statistische Analyse .....   | 34 |
| 3 Ergebnisse - Resultate.....  | 35 |
| 3.1 Patientencharakteristika .....   | 35 |
| 3.2 Kolonisation.....  | 37 |
| 3.2.1 Kolonisation durch MRGN.....   | 37 |
| 3.2.2 Kolonisation durch ESBL-bildende Enterobacteriaceae .....  | 40 |
| 3.2.3 Kolonisation auf den unterschiedlichen Stationen .....   | 41 |
| 3.3 Ermittlung der Risikofaktoren .....  | 42 |
| 4 Diskussion .....   | 43 |
| 5 Literaturverzeichnis.....  | 46 |
| Anhang – Datenblatt .....  | 51 |

# 1 Einleitung

Die Entdeckung von Antibiotika im 20. Jahrhundert war in der Medizin ein Meilenstein.<sup>1</sup> Die therapeutischen Erfolge waren erstaunlich und antimikrobielle Substanzen zählen seither zu den wichtigsten Waffen gegen bakterielle Infektionen.<sup>1,2</sup> Mittlerweile werden Antibiotika aber oft aus Gewohnheit und völlig grundlos verschrieben oder unsachgemäß eingenommen.<sup>2</sup>

Durch diesen unkritischen Einsatz von Antibiotika ist deren Wirksamkeit mittlerweile nicht mehr gesichert.<sup>2</sup> Nur wenige Jahre nach Beginn der Produktion von Penicillin im Jahr 1943 wurden erste Resistenzen beschrieben. Durch die Produktion einer Penicillinase, welche den Betalaktamring des Penicillins hydrolysiert, passte sich *Staphylococcus aureus* als erstes Bakterium an das Penicillin an.<sup>3,4</sup> Im Laufe der Jahre haben Bakterien unterschiedliche Mechanismen entwickelt, um unempfindlich gegenüber Antibiotika zu werden. Einige bilden Resistenzen natürlicherweise aus, andere besitzen mobile Resistenzgene, die ausgetauscht und weitergegeben werden können.<sup>5</sup> Zur Ausbreitung resistenter Bakterienstämme kommt es im Besonderen durch die inadäquate Anwendung von Antibiotika. Unnötiger Einsatz von antimikrobiellen Substanzen bei banalen bakteriellen oder gar viralen Infektionen, zu lange Prophylaxe, Fehldiagnosen, Unwissenheit über geeignete Behandlungsalternativen oder nicht eingehaltene vorgeschriebene Behandlung sind die möglichen Ursachen für dieses Problem. Ebenso wichtig für die Resistenzentstehung ist der Antibiotikaeinsatz in der Viehzucht.<sup>3</sup>

Laut Deutscher Antibiotika-Resistenzstrategie (DART) 2020 werden die Hälfte aller verschriebenen Antibiotikatherapien im Bereich der Humanmedizin hinsichtlich Therapiedauer und Dosierung nicht sachgemäß verordnet.<sup>5</sup> Studien aus Deutschland zeigten, dass besonders im niedergelassenen Bereich Verbesserungsbedarf in der Verordnungshäufigkeit gegeben ist. Beispielsweise werden Atemwegsinfektionen zu rund 80 % mit Antibiotika therapiert, obwohl hierfür in 80 % der Infektionen Viren ursächlich sind und Antibiotika daher überflüssig sind.<sup>6</sup>

Die Problematik um multiresistente Gram positive Bakterien, wie z. B. MRSA (Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*) und VRE (Vancomycin-resistente Enterokokken) ist schon länger bekannt. In den letzten Jahren haben sich jedoch zunehmend multiresistente Gram negative Bakterien als Schwierigkeit herausgestellt.<sup>7</sup>

Besonders heikel ist die Situation in Gesundheitseinrichtungen.<sup>1</sup> In der Europäischen Union sterben jedes Jahr ungefähr 25 000 Menschen an Infektionen mit multiresistenten Keimen, die in einer Gesundheitseinrichtung erworben wurden.<sup>2</sup> Vor allem ältere Patienten, sowie Personen, die sich lange Zeit in Pflegeeinrichtungen aufhalten, sind aufgrund nosokomialer Übertragung von multiresistenten Erregern und wegen häufiger antimikrobieller Therapien oft mit multiresistenten Keimen besiedelt.<sup>8</sup> In den Geriatrischen Gesundheitszentren Graz wurde eine Studie durchgeführt, bei der sich die Kolonisation durch MRSA auf 20 % belief (nicht veröffentlichte Daten). Da Daten über die Besiedelung durch multiresistente Gram negative Bakterien bzw. ESBL bildende Enterobacteriaceae in diesen Langzeitbetreuungseinrichtungen fehlten, soll diese Arbeit nun mittels einer Punkt-Prävalenzstudie Aufschluss über die Häufigkeit von Besiedelungen durch ESBL-Bildner bzw. MRGN Bakterien in den Geriatrischen Gesundheitszentren Graz geben. Zusätzlich wurde versucht Risikofaktoren für eine Kolonisation zu ermitteln und die verschiedenen Resistenzmechanismen wurden mikrobiologisch analysiert.

## 1.1 Aktuelle Datenlage

Eine Reihe von Studien befasste sich mit der Kolonisation durch multiresistente Erreger bei Patienten in Pflegeheimen. Diese Studien kamen zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen. In einer italienischen Studie betrug das ESBL-Vorkommen 64 %, wobei Abstriche aus dem Rachen, der Nase, der Leiste und dem Rektum entnommen wurden und auch Urinproben untersucht wurden.<sup>9</sup> Eine weitere Studie aus Deutschland zeigte hingegen nur eine Besiedelung von knapp 4 % durch ESBL-Bildner. Hier wurden die Abstriche allerdings nur aus der Leiste entnommen. Risikofaktoren für eine Besiedelung waren hier eine hohe Pflegestufe, Wunden, PEG-Sonden und Stuhlinkontinenz.<sup>10</sup> Eine Rate von 40,5 %

wurde bei einer Studie aus Irland ermittelt, wobei hier ausschließlich Stuhlproben untersucht wurden.<sup>11</sup> Eine weitere Studie beschäftigte sich länderübergreifend mit der Kolonisation durch ESBL-Bildner im Bereich des Rektums. Die Untersuchungen zeigten folgende Ergebnisse: 18,0 % in Berck (Frankreich), 21,1 % in Ra'anana (Israel), 21,5 % in Rom (Italien), 30,6 % in Tel Aviv (Israel) und 36,9 % in Barcelona (Spanien). Durchschnittlich ergab dies eine Besiedelungsrate von 26,0 %. Als Risikofaktoren stellten sich in diesem Fall unter anderem kürzlich zurückliegende Intensivstationsaufenthalte über 2 Wochen, frühere Besiedelung durch ESBL-Bildner, Operationen oder invasive Eingriffe im letzten Jahr und antibiotische Behandlungen im letzten Monat heraus.<sup>12</sup>

Im Rhein-Main-Gebiet (Deutschland) wurde eine Studie durchgeführt, die sich mit der Besiedelung durch multiresistente Gram negativen Bakterien bzw. ESBL-Bildner bei Patienten in Langzeitbetreuungseinrichtungen beschäftigte. Die Abstriche wurden aus dem perianalen Bereich entnommen und die Besiedelungsrate lag bei insgesamt 17,8 % Prozent. Als einziger signifikanter Risikofaktor stellte sich das Vorhandensein eines Harnkatheters heraus.<sup>13</sup>

All diese verschiedenen Studien zeigen, dass die Thematik um MRGN und ESBL-Bildner Bedarf an weiteren Untersuchungen hat. Die unterschiedlichen Besiedelungsraten lassen noch einige Fragen offen und auch die Verbreitungsmuster und Übertragungswege sind bisher nicht eindeutig geklärt.

Tabelle 1: Internationale Daten zur Besiedelung mit ESBL-produzierenden Enterobacteriaceae

| Land                 | Abstrichort                  | Rate   | Studie                    |
|----------------------|------------------------------|--------|---------------------------|
| Italien              | Rachen, Leiste, Rektum, Urin | 64 %   | March A. <sup>9</sup>     |
| Deutschland          | Leiste                       | 4 %    | Ruscher C. <sup>10</sup>  |
| Irland               | Stuhlproben                  | 40,5 % | Rooney P. <sup>11</sup>   |
| Frankreich           | Rektum                       | 18,0 % | Bilavsky E. <sup>12</sup> |
| Israel<br>(Ra'anana) | Rektum                       | 21,1 % | Bilavsky E. <sup>12</sup> |
| Israel<br>(Tel Aviv) | Rektum                       | 30,6 % | Bilavsky E. <sup>12</sup> |
| Spanien              | Rektum                       | 36,9 % | Bilavsky E. <sup>12</sup> |

## 1.2 KRINKO- Definition von 3MRGN/4MRGN Bakterien

Das Fehlen einer einheitlichen Definition dafür, was multiresistente Keime ausmacht, hat den Umgang damit deutlich erschwert. 2012 hat die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) des Robert Koch-Instituts in Deutschland eine eigene Definition für multiresistente Gram negative Stäbchen veröffentlicht. Hauptaugenmerk liegt hierbei auf der klinischen Relevanz der Resistenz. Antibiotika, die als primäre Therapie für schwerwiegende Infektionen verwendet werden, wurden hier betrachtet. In diese Klassifikation fallen Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa* und *A. baumannii*.<sup>7</sup>

Als klinisch relevant wurde der Verlust der Wirksamkeit von mehr als zwei Antibiotikagruppen (Tabelle 2) eingeschätzt. In diesem Sinne werden Enterobacteriaceae, die zwar als ESBL- Bildner erkannt werden, jedoch sensibel gegenüber Fluorchinolonen und Carbapenemen sind, nicht klassifiziert und in dieser Empfehlung nicht weiter behandelt.<sup>7</sup>

Tabelle 2: Klassifizierung multiresistenter Gram negativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften

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

1 - 3MRGN (Multiresistente Gram negative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen)

2 - 4MRGN (Multiresistente Gram negative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen)

Quelle: Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention, RKI. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten Gram negativen Stäbchen. *Bundesgesundheitsbl.* 2012; 55:1311-1354

Grundsätzlich wurde versucht einen einfachen und leicht nachvollziehbaren Algorithmus zu verwenden. 3MRGN Bakterien sind Gram negative Stäbchen, die gegen drei der vier Antibiotikagruppen resistent sind. 4MRGN steht für multiresistente Gram negative Bakterien, die gegen vier der vier Antibiotikagruppen resistent sind.<sup>7</sup> Aus Tabelle 1 geht hervor, dass 3MRGN Enterobacteriaceae und 3MRGN *A. baumannii* grundsätzlich gegen Carbapeneme sensibel und gegen die drei anderen Antibiotika-Gruppen resistent sind. Bei 3MRGN *P. aeruginosa* kann eine Kombination von Resistenzen gegen drei variable Antibiotika-Gruppen inklusive Carbapeneme vorliegen. Selten kann es vorkommen, dass Enterobacteriaceae und *A. baumannii* spp. resistent gegen Carbapeneme, jedoch sensibel gegen Ciprofloxacin sind. Hier wird aufgrund der klinischen und epidemiologischen Relevanz der Carbapenem-Resistenz empfohlen, solche Isolate trotzdem als 4MRGN zu beurteilen.<sup>7</sup>

In Tabelle 2 sind die jeweiligen Definitionen mit der Leitsubstanz, gegen die die Resistenz nachzuweisen ist, gezeigt. Die verwendeten Antibiotikagruppen sind: Acylureidopenicilline mit der Leitsubstanz Piperacillin, 3./4. Generations-Cephalosporine mit den Leitsubstanzen Cefotaxim und/oder Ceftazidim, Carbapeneme mit den Leitsubstanzen Imipenem und/oder Meropenem und Fluorchinolone mit der Leitsubstanz Ciprofloxacin. Anstatt Cefotaxim wird bei *P.*

*aeruginosa* aufgrund der geringen Pseudomonas-Wirksamkeit Ceftazidim als Leitsubstanz herangezogen.<sup>7</sup>

Die Resistenztestung erfolgt auf Basis der Richtlinien des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Die Eingruppierung bedarf der Fachkenntnis eines Mikrobiologen oder eines Labormediziners und soll am Befund klar als 3MRGN oder 4MRGN mitgeteilt werden.<sup>7</sup>

### **1.2.1 Krankenhaushygienische Konsequenz**

Um die Verbreitung von multiresistenten Gram negativen Keimen zu verhindern, müssen präventive Maßnahmen getroffen werden. Die KRINKO empfiehlt, dass nach Analyse der lokalen Epidemiologie, dem Risiko für die behandelten Patienten und der Umsetzbarkeit die Einzelmaßnahmen eines Präventionsprogrammes festgelegt werden sollten.<sup>7</sup>

Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance des Krankenhauspersonals sind ein wichtiger Punkt in der Prävention. Schulungen, Flyer für Mitarbeiter, die den Befunden beigelegt werden, Computer-Alarme bei Aufnahme von bereits bekannten Patienten, die mit multiresistenten Keimen besiedelt sind und Rückmeldungen an die Mitarbeiter helfen die Compliance zu verbessern.<sup>7</sup>

Eine weitere Komponente im Bereich der präventiven Maßnahmen ist die Surveillance und somit die Erfassung und Bewertung der Epidemiologie von MRGN Erregern aus Routinekulturen. Für 3MRGN gibt es kein aktives Aufnahmescreening für vorbekannte Patienten. Hier empfiehlt es sich alle klinischen Befunde zu sammeln und zu bewerten, um Maßnahmen bei Ausbruchsverdacht ergreifen zu können. Für Risikopatienten sollten Screeningprogramme durchgeführt werden. Diese beinhalten Algorithmen zur Identifizierung von Risikopatienten, zur Festlegung der Verantwortung der Durchführung des Screenings und zur Wahl einer optimalen Screeningmethode. Weitere Screeningverfahren und Folgescreenings können in Bereichen eines erhöhten Infektionsrisikos (z. B. Neonatologie, Hämatologie-Onkologie) durchaus sinnvoll sein. Solche Programme sollten interdisziplinär von Klinikern, Krankenhaushygienikern, Mikrobiologen und Infektiologen ausgearbeitet werden.<sup>7</sup>

Ein weiterer Punkt ist die Isolierung der besiedelten Patienten. International werden sowohl Barrieremaßnahmen (Verwendung von Handschuhen und Schutzmäntel) als auch Isolierungen in Einzelzimmern als „Kontakt-Isolierung“ beschrieben. Dadurch sind die Maßnahmen oft nicht miteinander vergleichbar. Diese Arten von Isolierung sind bisher als Einzelmaßnahme zur Prävention noch nicht untersucht. Es gibt jedoch Hinweise, dass diese Maßnahmen für einige Erreger und Settings effektiv sein könnten.<sup>7</sup>

Sanierungsmaßnahmen werden bisher nicht empfohlen, da sie sich laut KRINKO nicht als effektiv erwiesen. Weitere wichtige Punkte der Infektionskontrolle sind die Informationenweitergabe an relevanten Stellen und das Antibiotikamanagement, das die Reduktion des Selektionsdrucks bewirken soll und so entscheidend zur Prävention beiträgt. In Tabelle 3 findet man die Empfehlungen der KRINKO zusammengefasst.<sup>7</sup>

Tabelle 3: Maßnahmen zur Prävention der Verbreitung von MRGN

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

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

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

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

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

Quelle: Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention, RKI. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten Gram negativen Stäbchen. Bundesgesundheitsbl. 2012; 55:1311-1354

## **1.3 Antibiotikaresistenzen bei Gram negativen Stäbchen**

### **1.3.1 Natürliche Resistenz**

Es gibt natürliche Resistenzmechanismen, die bereits bei Einführung einer neuen Antibiotikasubstanz bekannt sind. Diese Faktoren müssen bei der Behandlung berücksichtigt werden. Beispielsweise sind *E. coli* und *K. pneumoniae* grundsätzlich gegen Oxacillin, Clindamycin und Vancomycin resistent, Enterokokken gegen Cephalosporine und Anaerobier gegen Aminoglykoside.<sup>15</sup>

### **1.3.2 Erworbene Resistenz**

Im Gegensatz zu den natürlichen haben erworbene Resistenzen hohes Potenzial Probleme zu verursachen. Diese Antibiotikaresistenzen können durch chromosomale Mutationen entstehen oder häufiger durch Aufnahme chromosomaler oder extra-chromosomaler DNA-Abschnitte. Während Mutationen nur vertikal und somit auf die Tochterzellen übertragen werden können, erfolgt bei Aufnahme von Resistenzfaktoren auch eine horizontale Verbreitung zwischen derselben aber auch zwischen unterschiedlichen Spezies.<sup>15</sup>

### **1.3.3 Übertragung von Resistenzmechanismen**

#### **1.3.3.1 Konjugation (DNA-Transfer via Zell-Zell-Kontakt)**

Diese Art der Übertragung wird als die wichtigste in der Resistenzübertragung angesehen.<sup>15</sup> Es kommt hier sozusagen zur „Paarung“ mittels Sexpili zwischen den Bakterien. Eine entscheidende Rolle spielen hier tra-Gene in konjugativen Plasmiden.<sup>16</sup> Diese Plasmide nennen sich Resistenztransferfaktoren (RTF).<sup>17</sup> Tra-Gene sind für die Ausbildung der Sexpili verantwortlich.<sup>16</sup> Hauptsächlich findet man Konjugation bei Gram negativen Bakterien. Sie kann auch speziesübergreifend sowie zwischen Gram positiven und Gram negativen Bakterien geschehen. Plasmid-DNA oder Chromosomenfragmente können so übertragen werden.<sup>17</sup>

### **1.3.3.2 Transduktion**

Hier findet die Übertragung von bakterieller DNA durch Phagen (Bakterienviren) statt. Beim Befall von Bakterien durch Phagen läuft ein typischer Infektionsprozess ab. Anstelle reiner Phagen-DNA werden beim Zusammenbau der neuen Phagen Abschnitte der Bakterien-DNA mitgenommen. Werden weitere Bakterien von diesen Phagen befallen, kommt die bakterielle DNA über die Phagen in das neu infizierte Bakterium. Dort kann sie sich durch Rekombination in die DNA integrieren.<sup>18</sup>

### **1.3.3.3 Transformation**

Transformation bezeichnet die Aufnahme freier DNA aus der Umgebung und Einbau in die chromosomale Bakterien-DNA mittels spezieller Enzymsysteme (z. B. bei Pneumokokken).<sup>15</sup> Für diese Art der Resistenzübertragung muss die Zellohülle aufnahmefähig (kompetent) sein.<sup>17</sup>

## **1.3.4 Resistenzmechanismen**

### **1.3.4.1 Inaktivierung von antimikrobiellen Substanzen durch bakterielle Enzyme**

#### **1.3.4.1.1 Betalaktamasen**

Grundsätzlich erfolgt die Einteilung der Betalaktamasen mit Hilfe von zwei Schemata: der Ambler-Klassifikation und der Bush-Jacoby-Mederos-Klassifikation. Amblers Klassifikation beruht auf einer Einteilung anhand der Aminosäuresequenzen der Betalaktamasen. Später ordneten Bush et al. die Betalaktamasen nach ihrer Funktion in einer Nomenklatur.

Diese beiden Klassifikationen sind nach Bush et al. in Tabelle 4 dargestellt.

In Abbildung 1 handelt es sich um einen vereinfachten Überblick der Betalaktamasen.<sup>19</sup>

**Tabelle 4: Hauptgruppen von Betalaktamasen mit klinischer Bedeutung**  
**Quelle: Bush et al., Updated Functional Classification of Betalactamases (2010) <sup>20</sup>**

| Bush-Jacoby group         | Molecular class<br>(Ambler's scheme) | Distinctive<br>substrate(s)                   | Inhibited by:   |      | Representative<br>Enzyme(s)      |
|---------------------------|--------------------------------------|---|-----------------|------|----------------------------------|
|                           |                                      |   | Clavulanic acid | EDTA |                                  |
| 1<br>CMY-2, FOX-1, MIR-1  | C                                    | Cephalosporins                                | -               | -    | <i>E. coli</i> AmpC, P99, ACT-1, |
| 1e                        | C                                    | Cephalosporins                                | -               | -    | GCI, CMY-37                      |
| 2a                        | A                                    | Penicillins                                   | +               | -    | PC-1                             |
| 2b                        | A                                    | Penicillins, early cephalosporins             | +               | -    | TEM-1, TEM-2, SHV-1              |
| 2be<br>M-15, PER-1, VEB-1 | A                                    | Extended-spectrum cephalosporins, monobactams |                 | +    | TEM-3, SHV-2, CTX-               |
| 2br                       | A                                    | Penicillins                                   | -               | -    | TEM-30, SHV-10                   |
| 2ber                      | A                                    | Extended-spectrum cephalosporins, monobactams |                 | -    | TEM-50                           |
| 2c                        | A                                    | Carbenicillin                                 | +               | -    | PSE-1, CARB-3                    |
| 2ce                       | A                                    | Carbenicillin, cefepime                       | +               | -    | RTG-4                            |
| 2d                        | D                                    | Cloxacillin                                   | Variable        | -    | OXA-1, OXA-10                    |
| 2de                       | D                                    | Extended-spectrum cephalosporins              | Variable        | -    | OXA-11, OXA-15                   |
| 2df                       | D                                    | Carbapenems                                   | Variable        | -    | OXA-23, OXA-48                   |
| 2e                        | A                                    | Extended-spectrum cephalosporins              | +               | -    | CepA                             |
| 2f                        | A                                    | Carbapenems                                   | Variable        | -    | KPC-2, IMI-1, SME-1              |
| 3a                        | B(B1)                                | Carbapenems                                   | -               | +    | IMP-1, VIM-1, CerA, IND-1        |
| 3b                        | B(B2)                                | Carbapenems                                   | -               | +    | CphA, Sfh-1                      |

Source: Bush et al. (2010).

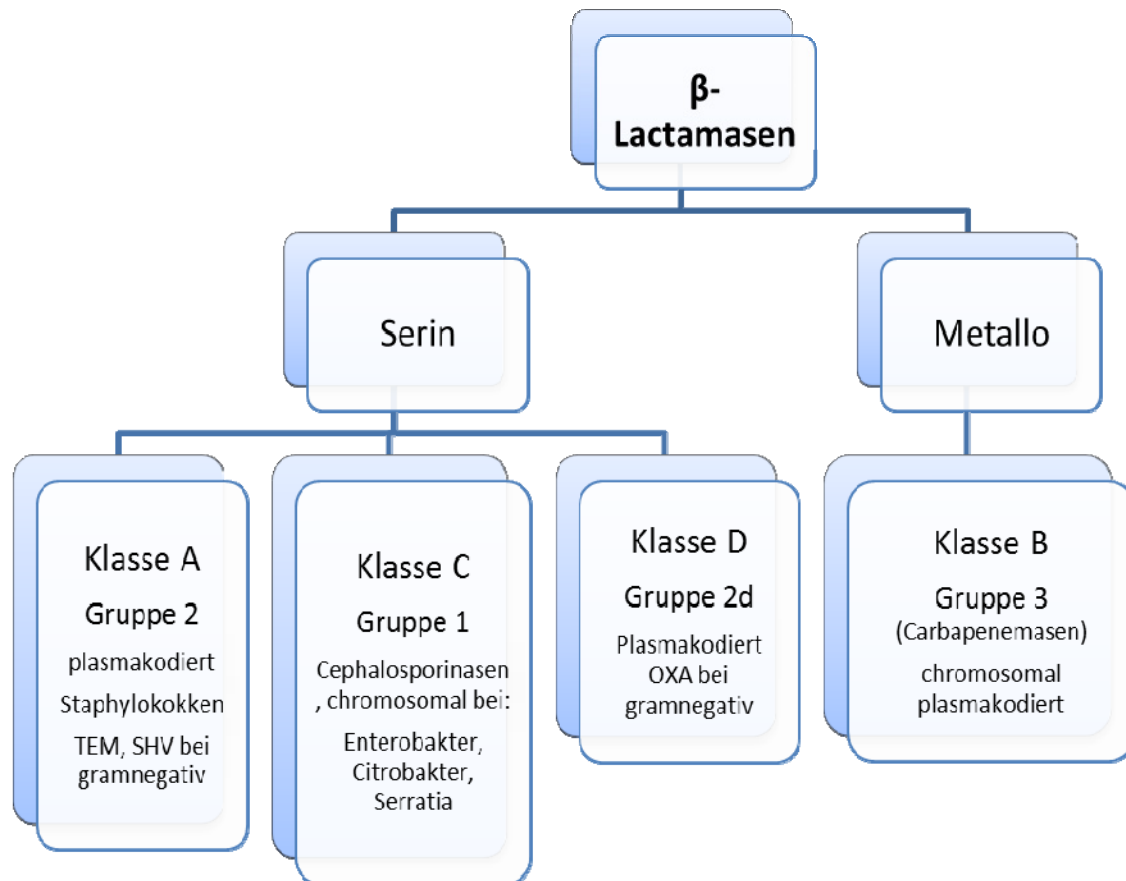


Abbildung 1: Übersichtseinteilung zur Unterteilung von Betalaktamasen. (TEM Betalaktamase vom TEM-Typ, SHV Betalaktamase vom SHV-Typ, OXA Betalaktamase vom OXA-Typ, Metallo Metallo-Betalaktamase, Serin Serin-Betalaktamase) (Bundesgesundheitsblatt 2003, Betalaktamas) (Quelle: In Anlehnung an W. Witte; M. Mielke; Betalaktamasen mit breitem Wirkungsspektrum; RKI Berlin)

### 1.3.4.1.1 Penicillinase

Hierbei handelt es sich um Betalaktamasen, die prinzipiell in der Lage sind, den Betalaktamring verschiedener Betalaktamantibiotika zu hydrolysieren, wodurch das Antibiotikum seine Wirkung verliert. 95 % der Staphylokokken sind gegen Penicillin resistent. Auch bei vielen Gram negativen aeroben und anaeroben Bakterien (vor allem E. coli) können Penicillinasen vorkommen. Die dafür kodierenden DNA-Abschnitte sind extrachromosomal lokalisiert, was die Wirkung von Betalaktamase-Inhibitoren (Clavulansäure, Sulbactam, Tazobactam) ermöglicht. (Im Gegensatz dazu lassen sich chromosomal kodierte Betalaktamasen nicht hemmen.)<sup>15</sup>

### 1.3.4.1.1.2 Extended-Spectrum-Betalaktamase (ESBL)

ESBL gehören zu den Serin-Betalaktamasen und hydrolysieren Oximinio-Betalaktame. Es kommt zu einer enzymatischen Inaktivierung von Amino- und Acylureidopenicillinen und von Cephalosporinen (ausgenommen Cephamicine).<sup>19</sup> Carbapeneme werden von ESBLs allerdings nicht angegriffen.<sup>21</sup> ESBLs vom Typ TEM-1, TEM-2 und SHV-1 (Ambler-Klassifikation Klasse A) können durch Betalaktamase-Inhibitoren wie Clavulansäure, Tazobactam und Sulbactam gehemmt werden.<sup>19,22</sup>

ESBLs wurden ursprünglich bei *K. pneumoniae* und *E. coli*, später auch bei anderen Gram negativen Erregern beschrieben.<sup>15</sup> Die Gene zur ESBL-Expression liegen auf Plasmiden. Häufig liegen bei ESBL-bildenden Bakterien zusätzlich noch Resistenzen gegen Nicht-Betalaktam-Antibiotika (Aminoglykoside, Tetracycline, Trimethoprim, Sulfonamide) vor. Dies beruht auf der Tatsache, dass auf diesen Plasmiden häufig auch Gene für andere Resistenzmechanismen liegen. Die meisten dieser Erreger sind zusätzlich auch gegen Fluorchinolone resistent (~70-80 %).<sup>21</sup>

Insgesamt gibt es 9 unterschiedliche strukturelle Familien unter den ESBLs. Dazu gehören: TEM, SHV, CTX-M, PER, VEB, GES, TLA, BES, und OXA.<sup>19</sup> Die wichtigste Gruppe sind CTX-M Enzyme, gefolgt von SHV- und TEM verwandten ESBLs. Die meisten ESBLs gehören nach Ambler-Klassifikation zur Klasse A. Wie oben erwähnt werden OXA abgeleitete Enzyme auch zu den ESBLs gezählt, allerdings ist die Hemmung durch Betalaktamase Inhibitoren (Clavulansäure, Tazobactam und Sulbactam) nicht so stark wie bei anderen ESBLs.<sup>23</sup>

Seit 10 bis 15 Jahren ist eine weltweite Verbreitung des CTX-M-Typen zu beobachten. Insbesondere CTX-M-15 ist mittlerweile auf allen Kontinenten zu finden. Vermutet wird, dass es aufgrund des Selektionsdrucks durch Antibiotika und durch die Mobilität der Menschen zu diesem weltweiten Verbreitung kommt. Auch in Deutschland kann man einen eindeutigen Anstieg an ESBL-produzierenden *E. coli* sehen. Ein bestimmter *E. coli* Klon namens ST131 der das CTX-M-15 Gen trägt, ist inzwischen weltweit verbreitet.<sup>21</sup>

### 1.3.4.1.1.3 AmpC-Betalaktamase

AmpC-Betalaktamasen hydrolysieren 7-alpha-methoxy Cephalosporine. Dazu gehören Cephamyne, wie z. B. Cefoxitin und Cefotetan.<sup>19</sup> Ebenso wirken sie auch gegen Penicilline und Monobactame.<sup>23</sup> Eine geringe Aktivität weisen sie auch gegen Carbapeneme auf. Einige Bakterien, wie *Enterobacter cloacae*, *E. coli*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Aeromonas* spp. und *P. aeruginosa*, besitzen von sich aus ein chromosomal lokalisiertes AmpC-Gen.<sup>19</sup>

Am häufigsten kommen AmpC-Betalaktamasen bei *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella enterica* und *Proteus mirabilis* vor.<sup>23</sup> Das Vorkommen von AmpC-Betalaktamasen bei Erregern wie *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* und *Salmonella* ssp., die AmpC-Betalaktamasen nicht chromosomal exprimieren, lässt darauf schließen, dass eine Übertragung der AmpC-Gene über Plasmide möglich ist. Auch hier tragen diese Plasmide andere Resistenzgene, was zu Koresistenzen gegen Aminoglykoside, Chloramphenicol, Tetrazykline, Trimethoprim und Sulfonamide führt.<sup>19</sup> Mobile AmpC-Gene stammen von unterschiedlichen Stämmen, wie *Enterobacter* spp. (MIR,ACT), *C. freundii* (CMY-2-like, LAT, CFE), *M. morgani* (DHA), *Hafnia alvei* (ACC), *Aeromonas* (CMY-1-like, FOX, MOX) und *A. baumannii* (ABA), ab. Das CMY-2-like Enzym ist weltweit am meisten verbreitet.<sup>23</sup>

### 1.3.4.1.1.4 Carbapenemasen

Carbapenemasen: Carbapenemasen sind Betalaktamasen, die die Fähigkeit besitzen auch Carbapeneme zu hydrolysieren.<sup>19</sup> Sie verwenden ein Metallion für die Hydrolyse der Betalaktambrücken.<sup>15</sup> Sie können zu den verschiedenen Enzymgruppen A (Penicillinasen), B (Metalloenzyme) oder D (Oxacillinasen) gehören.<sup>19</sup> Die Oxacillinasen, die Carbapenemase-Aktivität vorweisen, sind noch nicht sehr lange bekannt. Unterschiedliche OXA-Typen wurden bei *A. baumannii* in verschiedenen Ländern nachgewiesen. Clavulansäure ist gegen Carbapenemasen unwirksam, allerdings kann eine Hemmung durch Chelatoren für zweiwertige Kationen wie EDTA erfolgen.<sup>19</sup>

Metalloenzyme werden chromosomal kodiert und gelten somit als natürliche Resistenz. Als übertragbare Resistenz wurden sie bisher noch nicht

nachgewiesen. Sie kommen bei Gram positiven Bakterien wie *B. cereus* und bei Gram negativen Bakterien wie *Stenotrophomonas maltophilia*, *Flavobacterium spp.*, *Chryseobacterium spp.*, *Aeromonas hydrophila*, *Legionella germanii* vor.<sup>19</sup>

Metalloenzyme der Familien Verona Integron-kodierten Metallo-Betalactamasen (VIM) und Imipenemase-Metallo-Betalactamasen (IMP) sind aufgrund ihres breiten Substratspektrums von klinischer Bedeutung. Bislang konnten sie in Isolaten von Enterobacteriaceae, *Acinetobacter spp.* und *Pseudomonas spp.* gefunden werden. Azetronam wird als einziges Antibiotikum von diesen Betalaktamasen nicht hydrolysiert.<sup>19</sup>

Die Verbreitung von Carbapenemasen in Europa wurde zuerst hauptsächlich in *P. aeruginosa* nachgewiesen. Anschließend bemerkte man in Griechenland Ausbreitung der VIM-Carbapenemase bei *K. pneumoniae* Isolaten. Weiters kam es zu einem vermehrten Vorkommen der verwandten *K. pneumoniae* Carbapenemase (KPC), welche derzeit die häufigste Carbapenemase unter den Enterobacteriaceae ist. In Griechenland und Italien sind 60 % bzw. 15 % der invasiven *K. pneumoniae* Isolate nicht mehr sensibel gegenüber Carbapenemen. Die New Dehli Metallo-Betalaktamase (NDM), welche vorrangig im mittleren Osten und in Indien von Bedeutung war, spielt mittlerweile auch in Europa eine Rolle.<sup>23</sup> Laut Bericht des Nationalen Referenzzentrums für Gram negative Krankenhauserreger war im Jahr 2015 in Deutschland OXA-48 die häufigste Carbapenemase bei Enterobacteriaceae. Am häufigsten fand man OXA-48 bei *K. pneumoniae*. Auch andere Varianten der OXA-48-Gruppe, wie OXA-162, OXA-181, OXA-232 und OXA-244, konnten nachgewiesen werden.<sup>24</sup> Carbapenemasen sind deshalb ein schwerwiegendes Problem, da sie eine Resistenz gegen alle essentiellen Betalaktame verursachen.<sup>23</sup>

2012 wurde erstmals über einen Ausbruch von KPC-produzierenden *K. oxytoca* Isolaten in Österreich berichtet.<sup>25</sup> Bei dieser Studie aus Graz konnte bei fünf Personen, welche alle im selben Zimmer einer Intensivstation untergebracht waren, KPC-produzierende *K. oxytoca* Isolate gefunden werden. Ursprünglich stammte der Keim von einem Patienten, der aufgrund eines ischämischen Schlaganfalls bereits 31 Tage auf verschiedenen regionalen Intensivstationen verbracht hatte.<sup>25</sup>

#### 1.3.4.1.2 Modifizierende Enzyme

Wird die Molekülstruktur des Antibiotikums durch Enzyme des Bakteriums verändert, kann dies dazu führen, dass das Antibiotikum nicht mehr an seine Zielstruktur binden kann. Dies kann man z. B. bei der Inaktivierung von Aminoglykosiden durch Transferasen beobachten.<sup>15</sup>

#### 1.3.4.2 Synthese einer neuen oder veränderten Zielstruktur

Für jedes Antibiotikum gibt es in der Bakterienzelle einen spezifischen Zielort, wo es seine Wirkung entfaltet. Diese Zielstrukturen sind oft bakterielle Enzyme, die z.B. für die Zellwand- oder Proteinsynthese zuständig sind. Ändert das Bakterium allerdings die Struktur eines Enzyms oder synthetisiert ein neues Enzym, das die genannten Aufgaben übernimmt, wird das Antibiotikum unwirksam.<sup>15</sup>

- 1) Penicillinbindende Proteine (PBP): Dieser Mechanismus kommt bei den Penicillinbindenden Proteinen von Staphylokokken vor. Hier nennt er sich Methicillin-Resistenz oder Oxacillin-Resistenz. Es kommt zur Ausbildung eines neuen Penicillinbindenden Proteins, des PBP2a. Allerdings nutzen auch Gram negative Bakterien wie *E. coli* oder *Neisseria gonorrhoeae* diese Art der Resistenzentwicklung.<sup>26</sup>
- 2) Andere Moleküle mit reduzierter Affinität zu Antibiotika: Enterokokken sind in der Lage eine modifizierte Zellwandvorstufe zu produzieren, welche nur mehr eine geringe Affinität zu Vancomycin aufweist. Diese Modifikation lässt Enterokokken zum Problemkeim VRE (Vancomycin-resistente Enterokokken) werden. Eine Form der Vancomycin-Resistenz ist Plasmid-bedingt und damit übertragbar.<sup>15</sup>

### **1.3.4.3 Reduzierte Permeabilität der Zellwand**

Dies ist ein Mechanismus, bei dem Bestandteile der Zellwand der Bakterien, z. B. Proteine, verändert werden. Diese Proteine sind verantwortlich für die Bildung feiner Kanäle (Porine), die durch die Zellwand führen. Antibiotikamoleküle werden unter anderem durch die Porine in die Zelle eingeschleust. Diese Veränderung der Proteine macht ein Passieren der Zellwand für Antibiotika unmöglich. Dies ist ein wichtiger Resistenzmechanismus von *P. aeruginosa*. Auch Strukturänderungen der Lipopolysaccharide können zu einer verringerten Permeabilität der Zellwand führen. Eine Veränderung der Transportsysteme und der aktive Efflux, bei dem das Antibiotikum sofort wieder aus der Zelle hinaus transportiert wird, spielen ebenfalls eine wichtige Rolle.<sup>15</sup>

### **1.3.4.4 Enzympotential**

Manche Bakterien sind vor der inaktivierenden Wirkung des Antibiotikums geschützt, indem sie sich mit lebenswichtigen Substanzen aus der Umgebung selbst versorgen. Beispiel hierfür wären Enterokokken und Cotrimoxazol: Cotrimoxazol hemmt die Folsäuresynthese der Enterokokken, jedoch können Enterokokken diese Folsäure auch aus der Umgebung in die Zelle aufnehmen und umgehen somit die Wirkung der Antibiotikums.<sup>15</sup>

## **1.4 Epidemiologie der Infektionen und Besiedelung mit multiresistenten Gram negativen Stäbchen**

### **1.4.1 Escherichia coli**

Als einer der weltweit häufigsten Auslöser für urogenitale und gastrointestinale Infektionen ist *E. coli* ein ernstzunehmendes Problem unter den antibiotikaresistenten Keimen. In den letzten Jahren konnte man eine eindeutige Zunahme der Antibiotikaresistenz bei *E. coli* beobachten.<sup>7</sup> Betalaktamasen vorwiegend vom Typ CTX-M sind sowohl im ambulanten also auch im Krankenhausbereich in *E. coli* verbreitet.<sup>7</sup>

2014 waren mehr als die Hälfte aller klinischen Isolate des EARS-Net für Deutschland mindestens gegen eines der getesteten Antibiotika resistent. Resistenzen gegenüber Aminopenicillinen und Fluorchinolonen wurden sowohl als Einzeleresistenz als auch als Kombinationsresistenz am öftesten beschrieben. Der Prozentsatz von Isolaten mit Resistenzen gegen Cephalosporinen der 3. Generation und mit kombinierten Resistenzen von Fluorchinolone, Cephalosporine der 3. Generation und Aminoglykoside ist zwischen den Jahren 2011 und 2014 signifikant angestiegen.<sup>27</sup> Die Resistenzrate von *E. coli* gegen Cephalosporine der 3. Generation stieg auf den am Surveillance System of Antibiotic Use and Bacterial Resistance in Intensive Care Units (SARI) beteiligten deutschen Intensivstationen deutlich an. Während im Jahr 2001 noch 1,2 % dokumentiert wurden, waren es im Jahr 2008 bereits 19,7 %.<sup>7</sup>

Carbapenemresistenz in *E. coli* ist in Europa nach wie vor selten beschrieben. Die höchste Resistenzraten wurden aus dem Süden und Südosten Europas nachgewiesen.<sup>27</sup>



Abbildung 2: Antimicrobial resistance surveillance in Europe, Surveillance report, ECDC, 2014). *E. coli*. Prozentuelle Verteilung von invasiven Isolaten mit kombinierter Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation, Fluorchinolone und Aminoglycoside <sup>27</sup>

## 1.4.2 Klebsiella spp.

*K. pneumoniae* zählt mit 6,7 % und 10,1 % zu den häufigsten Erregern der bakteriellen Sepsis und nosokomialer Pneumonien.<sup>7</sup> Andere *Klebsiella spp.* spielen eine weniger wichtige Rolle und werden daher nicht weiter behandelt.<sup>7</sup> Laut EARS-Net waren im Jahr 2014 mehr als ein Drittel der untersuchten Isolate aus 30 europäischen Ländern resistent gegen eine der getesteten Antibiotikagruppen, wobei Koresistenzen häufig zu sehen waren. Die häufigste Resistenzkombination bestand aus Resistenzen gegen Fluorchinolone, Cephalosporine der 3. Generation und Aminoglykoside. In Europa stiegen die durchschnittlichen kombinierten Resistenzraten gegen diese drei Antibiotikagruppen zwischen den Jahren 2011 und 2014 von 16,7 % auf 19,6 % an.<sup>27</sup>

Laut EARS-Daten kam es in Österreich im Jahr 2014 zu einem eindeutigen Rückgang von Resistenzraten gegen Fluorchinolone im Vergleich zum Jahr 2013. Die Rate ging von 15,8 % auf 10,4 % zurück. Auch gegen Cephalosporine der 3. Generation ging die Resistenzrate von 10,7 % auf 8,2 % zurück. Unter allen untersuchten Isolaten aus 142 Krankenanstalten fand man bei 7 *K. pneumoniae*-Isolaten eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Carbapeneme. 2013 waren es 13 Isolate. Im Vergleich zu anderen europäischen Ländern ist die Resistenzrate gegenüber Carbapeneme sehr niedrig. ([https://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/9/2/1/CH1318/CMS1416214760260/ares\\_2014.pdf](https://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/9/2/1/CH1318/CMS1416214760260/ares_2014.pdf)) Die steigende Anzahl Carbapenem-resistenter Isolate in Deutschland, beispielsweise am NRZ (Nationales Referenzzentrum) für Gram negative Krankenhauserreger, deutet darauf hin, dass sich Deutschland gerade am Beginn einer Entwicklung befindet, bei der es zur Zunahme Carbapenem-resistenter *K. pneumoniae*-Stämme kommt.<sup>7</sup> Zwischen den einzelnen Ländern wurden 2014 große Unterschiede in den Zahlen der Carbapenem-resistenten *K. pneumoniae* vermerkt, wobei Griechenland, Italien und Rumänien die Länder mit den höchsten Anteilen sind. Ein Nord-Süd-Gefälle konnte für *K. pneumoniae* klar für alle Antibiotikagruppen festgestellt werden. In den süd-/osteuropäischen Ländern wie Griechenland, Slowakei und Rumänien betragen die Resistenzraten gegen die verschiedenen

Antibiotikakombinationen bis zu über 50 %. In den skandinavischen Ländern hingegen fand man 2014 mit 1-5 % deutlich weniger resistente Isolate.<sup>27</sup>

Das Auftreten von 4MRGN *K. pneumoniae*-Isolaten stellt zurzeit in Europa noch kein Problem in der ambulanten Versorgung dar, sondern manifestiert sich nahezu ausschließlich in Krankenhäusern. Die Verbreitung erfolgt größtenteils klonal. Die Verbreitung von 3MRGN geschieht in lokalen Ausbrüchen normalerweise ebenfalls klonal. Unsicher ist jedoch, ob eine überregionale Ausbreitung von 3MRGN *K. pneumoniae*, die mit Einrichtungen der stationären oder ambulanten Patientenversorgung assoziiert ist, stattfindet.<sup>7</sup>

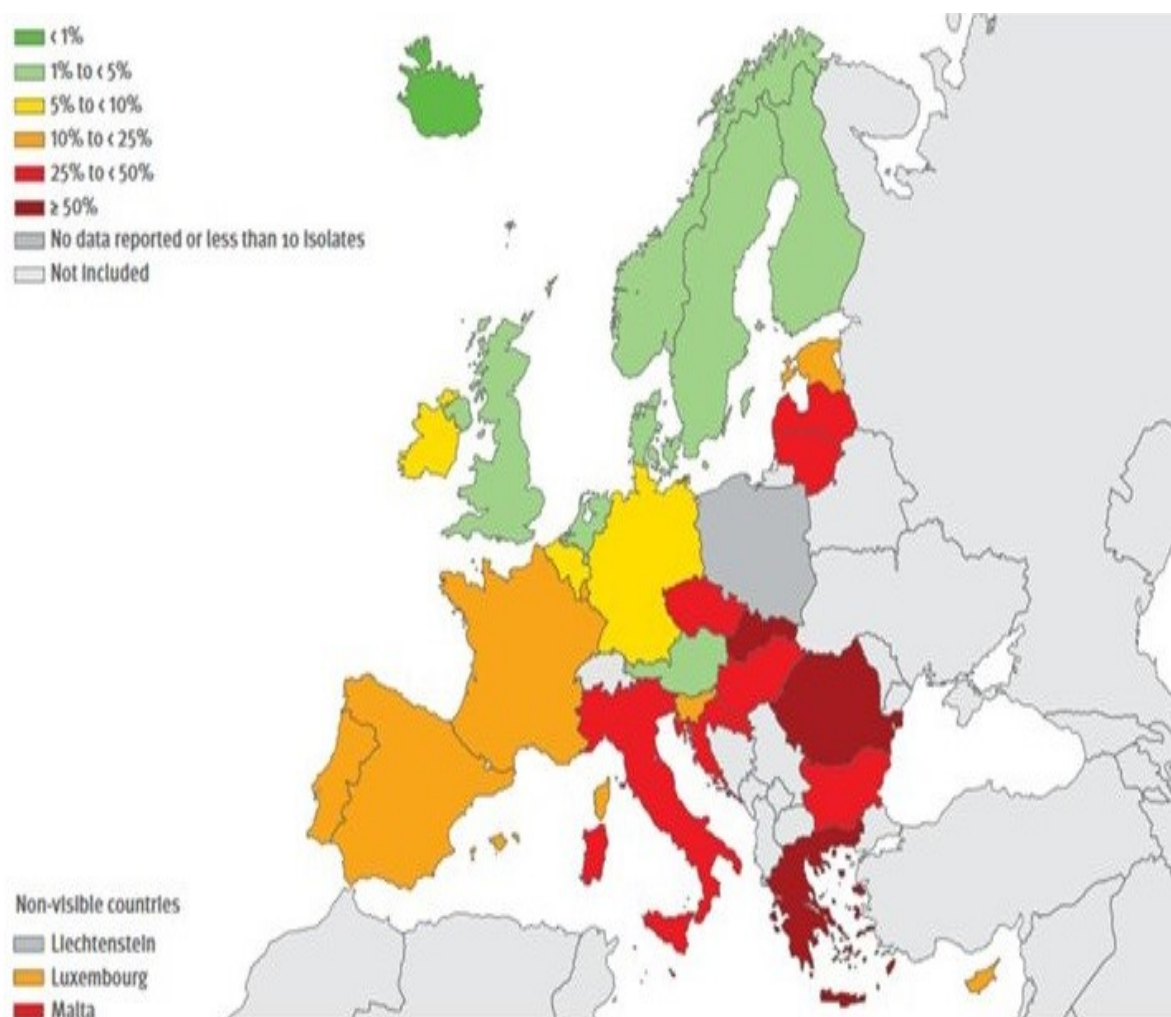


Abbildung 3: Antimicrobial resistance surveillance in Europe, Surveillance report, ECDC, 2014). *K. pneumoniae*. Prozentuelle Verteilung von invasiven Isolaten mit kombinierter Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation, Fluorchinolone und Aminoglycoside<sup>27</sup>

### 1.4.3 Enterobacter spp.

Enterobacter spp. sind in den USA achthäufigste Erreger nosokomialer Infektionen und sind für 5 % aller im Krankenhaus erworbenen Infektionen verantwortlich. In Deutschland machen sie 6,5 % aller nosokomialen Infektionen auf Intensivstationen aus.<sup>7</sup> Hauptsächlich lösen sie Pneumonien, Septikämien, Wundinfektionen, Harnwegsinfektionen und Meningitiden bei Säuglingen aus. Die Problematik der nosokomialen Infektionen durch Enterobacter wurde erst in den letzten Jahrzehnten beobachtet.<sup>7</sup>

Die meisten Ausbrüche durch Enterobacter spp. passierten durch multiresistente Enterobacter spp., wobei es sich hauptsächlich um ESBL-produzierende Enterobacter oder manchmal auch um Carbapenemase produzierende *E. cloacae*-Isolate handelte.<sup>7</sup> Enterobacter spp. haben durch die Bildung von AmpC einen Selektionsvorteil. Ist AmpC in hoher Konzentration vorhanden, kommt es zur Hydrolyse aller Cephalosporine und Penicilline und auch Betalaktamaseinhibitoren verlieren ihre Wirkung.<sup>7</sup>

Die Resistenzrate von *E. cloacae* gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation stieg im stationären Bereich in Deutschland zwischen 2009 und 2012 nicht signifikant an. Sie lag bei 27 %. Im ambulanten Bereich lag sie bei 9 %.<sup>7</sup> Auf deutschen Intensivstationen lagen die Resistenzraten gegen Cephalosporinen der 3. Generation in den Jahren 2007-2012 zwischen 34 % und 40 %.<sup>7</sup> 4,2 % aller *E. cloacae*-Isolate (n=119) in 11 verschiedenen Laboratorien in Deutschland produzierten ESBL.<sup>7</sup> Ein mit dem Krankenhaus assoziierter Verbreitungsweg scheint eher selten zu sein. Klonale Ausbrüche sind allerdings trotz der Heterogenität von Enterobacter spp. durch Schwachstellen in der Hygieneroutine möglich.<sup>7</sup>

### 1.4.4 Pseudomonas aeruginosa

*P. aeruginosa* verursacht häufig nosokomiale Infektionen. *P. aeruginosa* war zwischen 1986–2003 der zweithäufigste Erreger nosokomialer Pneumonien, der dritthäufigste Erreger von Harnwegsinfektionen und achthäufigster Erreger der

Sepsis.<sup>7</sup> Auch wenn in den USA kein Anstieg der Anzahl von *P. aeruginosa* Infektionen beobachtet wurde, zeigte sich eine klar signifikante Zunahme im Vorkommen von antibiotikaresistenten *P. aeruginosa*-Isolaten. So nahm der Anteil der Resistenzen in diesen Jahren gegenüber Imipenem um 15 %, gegenüber Chinolonen um 9 % und gegenüber 3. Generations-Cephalosporinen um 20 % zu.<sup>7</sup>

Laut EARS Daten aus 2014 schwanken die Resistenzraten gegenüber Carbapeneme zwischen den Ländern sehr stark und befanden sich zwischen 4,4 % (Niederlande) und 58,5 % (Rumänien). Die durchschnittliche Rate stieg von 16,8 % im Jahr 2011 auf 18,3 % im Jahr 2014 an. Der größte Teil der Länder, aus denen die Daten stammten, hatten einen Anteil von über 10 % resistenter *P. aeruginosa*-Isolate gegen drei oder mehrere Antibiotikagruppen (Piperacillin+Tazobactam, Ceftazidim, Fluorchinolone, Aminoglykoside und Carbapeneme). Häufig lag bei *P. aeruginosa* eine Koresistenz gegenüber mehreren Antibiotika vor. 14,9 % aller *P. aeruginosa*-Isolate waren gegen drei der getesteten Antibiotikagruppen resistent. 5,5 % waren gegen alle 5 Antibiotikagruppen nicht mehr sensibel.<sup>27</sup>

Die Epidemiologie von *P. aeruginosa* ist aufgrund der großen Varietät der vorkommenden Resistenzmechanismen sehr komplex. Es wurden einige Ausbrüche von multiresistenten Stämmen in Krankenhäusern beschrieben, welche vermutlich auf den großen Selektionsdruck zurückzuführen sind.<sup>7</sup> In den letzten Jahren gab es vermehrt Hinweise, dass ein bedeutender Anteil der *P. aeruginosa*-Isolate von Intensivpatienten aus dem Leitungswasser der Intensivstation stammt. Bis zu 50 % der nosokomialen *P. aeruginosa*-Übertragungen fanden hier über das Leitungswasser statt.<sup>28</sup> Weitere Studien zeigen, dass die Vermeidung der Erregerquelle Wasser zu einer signifikanten Reduktion von Infektionen durch *P. aeruginosa* auf Intensivstationen führt.<sup>28</sup>

Abgesehen von seiner natürlichen Resistenz ist *P. aeruginosa* in der Lage in vielen Umgebungen einen Biofilm zu bilden. Einige der antibiotischen Behandlungsmöglichkeiten werden somit unwirksam, was das Management von Infektionen durch *P. aeruginosa* erschwert.<sup>29</sup> Studien zeigen, dass *P. aeruginosa* auch vermehrt am Equipment von Intensivstationen (Ventilationsequipment, Ultraschall, portable radiologische Geräte etc.) zu finden ist.<sup>30,31</sup> Besonders von

Bedeutung ist die Biofilmbildung von *P. aeruginosa* bei Patienten, die unter Cystischer Fibrose (CF) leiden. Aufgrund des erhöhten Schutzes vor Phagozytose durch den Biofilm können chronische Entzündungen weiter bestehen. Chronische Entzündungen sind die Hauptursache der Zerstörung von Lungengewebe bei Patienten mit CF. Biofilmwachstum bei CF ist assoziiert mit erhöhtem Vorkommen von Mutationen, langsamem Wachstum und Anpassung der Bakterien an die Bedingungen in der Lunge und an die antibiotischen Therapie. Auch Resistenzmechanismen wie Betalaktamase und Efflux-Pumpen tragen zum Bestand von Biofilmen bei. Um der Biofilmentstehung vorzubeugen, sollte mit einer aggressiven antibiotischen Therapie begonnen werden. Zur Behandlung kann eine chronisch suppressive Therapie eingesetzt werden.<sup>32</sup>

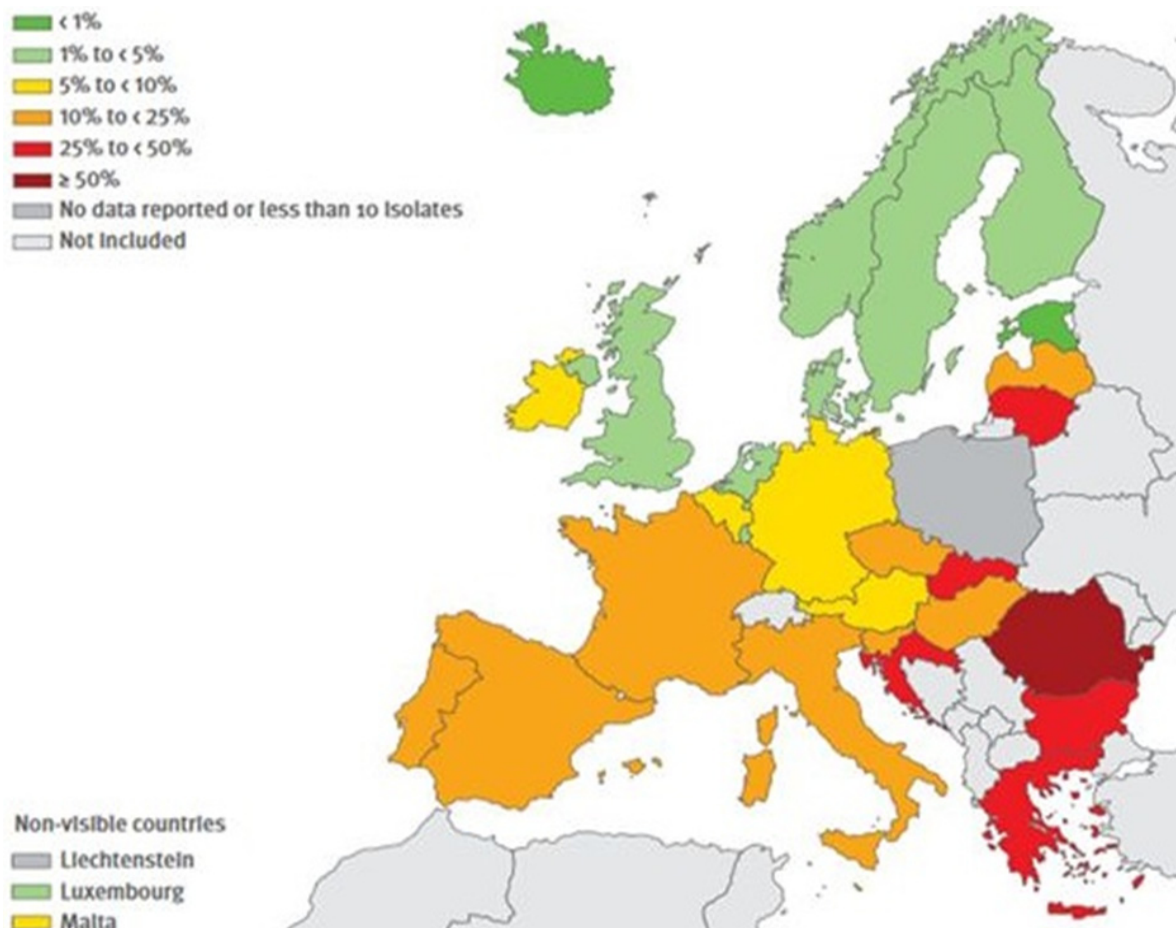


Abbildung 4: Antimicrobial resistance surveillance in Europe, Surveillance report, ECDC, 2014). *Pseudomonas aeruginosa*. Prozentuelle Verteilung von invasiven Isolaten mit kombinierter Resistenz gegen drei oder mehrere Antibiotika aus Penicillin + Tazobactan, Fluorchinolone, Aminoglycoside und Carbapeneme<sup>27</sup>

### 1.4.5 *Acinetobacter baumannii*

Ein anderer häufig vorkommender Erreger, besonders bei beatmungsassoziierten Pneumonien, ist *A. baumannii*.<sup>7</sup> Immunsupprimierte Patienten sind übermäßig häufig mit *A. baumannii* besiedelt.<sup>33</sup> In den 70er Jahren galt *A. baumannii* noch als sensibel gegen die meisten Antibiotika, wobei er mittlerweile Resistenzen gegen die meisten first-line Antibiotika entwickelt hat.<sup>33</sup> Im Irakkrieg wurde *A. baumannii* unter dem Namen „Iraqibacter“ bekannt, da er in den Konfliktzonen zu einem bedeutenden Problem wurde. Besonders Bakteriämien wurden dort durch resistente *A. baumannii*-Stämme ausgelöst.<sup>33</sup> Einen weiten Überlebensvorteil hat *A. baumannii* durch die Fähigkeit auch in trockener, Nährstoff armer Umgebung überleben zu können. Zurückzuführen ist dies unter anderem auf die Bildung eines Biofilms. Somit kann *A. baumannii* auf abiotischen Oberflächen wie Glas und aber auch auf biotischen Oberflächen wie Epithelzellen persistieren.<sup>34</sup>

Bisher wurde zwar keine relevante Zunahme an endemischen Nachweisen dokumentiert, allerdings stieg die Anzahl der publizierten Ausbrüche weltweit zwischen 2000 und 2010 von 7 auf 16 Ausbrüche an.<sup>7</sup> In den meisten Fällen handelte es sich um Carbapenem-resistente Stämme, wobei die Resistenz in nahezu allen Fällen durch Carbapenemasen zustande kam. In Deutschland und auch weltweit tritt hier die OXA-23 Carbapenemase am häufigsten auf.<sup>7</sup>

Unterschiedliche Publikationen berichten von einem Anstieg der Carbapenem-resistenten Isolate. Zwischen 2002 und 2006 haben deutsche Universitätskliniken eine Zunahme der Multiresistenz von 2 % auf 8 % festgestellt. Definiert wurde Multiresistenz hier als Resistenz gegen mindestens drei der therapeutisch empfohlenen Antibiotikaklassen (Acylureidopenicilline, Carbapeneme, Fluorchinolone, Cephalosporine, Aminoglycoside, Cotrimoxazol).<sup>7</sup>

Klar ist, dass die Verbreitung von 4MRGN und somit Carbapenem-resistenter *A. baumannii* mit einer Behandlung im stationären und im ambulanten Bereich assoziiert ist. Untersuchungen verschiedener Infektionsisolate und möglicher Umgebungsquellen sowie die ergebnislose Suche nach vorbestehender Kolonisation mit *A. baumannii* gaben Hinweis darauf, dass Besiedelung und Infektion möglicherweise im Laufe der medizinischen Behandlung erworben wurden.<sup>7</sup>

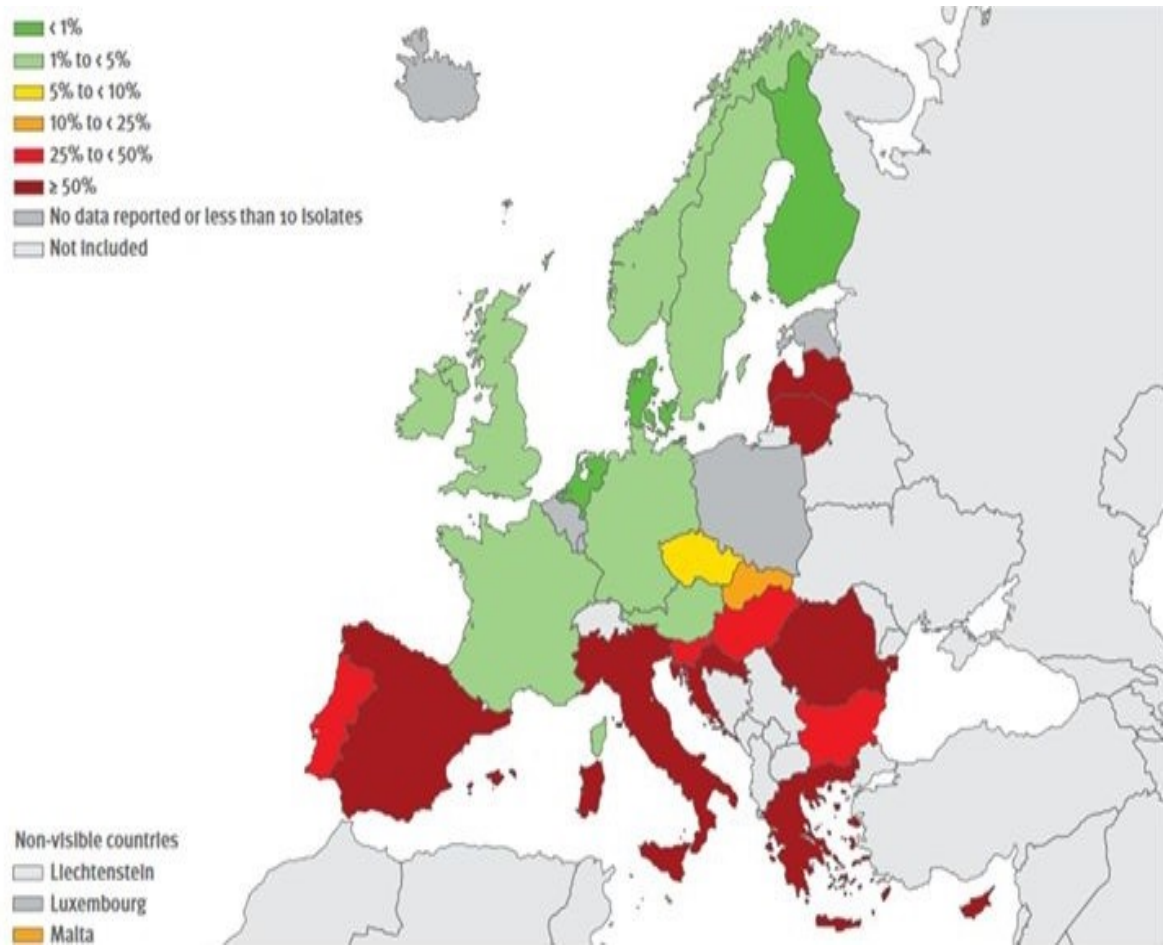


Abbildung 5: (Antimicrobial resistance surveillance in Europe, Surveillance report, ECDC, 2014). *Acinetobacter* spp. Prozentuelle Verteilung von invasiven Isolaten mit kombinierter Resistenz gegen Fluorchinolone, Cephalosporine der 3. Generation, Aminoglycoside und Carbapeneme <sup>27</sup>

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studienaufbau

Die Geriatrischen Gesundheitszentren Graz (GGZ) sind eine lokale Gesundheitseinrichtung. Zu den GGZ gehören unter anderem: drei Langzeitbetreuungseinrichtungen (Robert Stolz Pflegeheim, Rosenhain Pflegeheim, Peter Rosegger Pflegeheim) mit insgesamt 300 Betten, drei medizinisch-geriatrische Stationen und die Wachkomastationen (ACU1 und ACU2). Zu diesen drei geriatrischen Stationen gehören die ACU1, die ACU2 und die medizinische Geriatrie. ACU1 und ACU2 sind Wachkomastationen mit je 23 Betten. Hier befinden sich Patienten, die an einem apallischen Syndrom leiden, in Langzeitbetreuung. Die medizinische Geriatrie besteht aus 90 Betten. Chronisch kranke und alte Patienten, welche auf ständige medizinische Betreuung angewiesen sind, werden hier betreut. In Zusammenarbeit mit den Geriatrischen Gesundheitszentren Graz führten wir im August 2015 eine Punkt-Prävalenzstudie mit insgesamt 175 Patienten und Patientinnen durch. Alle Studienteilnehmer wurden schriftlich aufgeklärt und stimmten der Studie zu. In Fällen einer Sachwalterschaft erfolgte die Zustimmung durch den rechtlichen Vertreter. Die Studie wurde vom lokalen Ethikkomitee geprüft und freigegeben (Votum Nummer: 27-378 ex 14/15 Medizinische Universität Graz).

Es wurden Abstriche aus der perianalen und inguinalen Region entnommen. Das Pflegepersonal wurde ausgebildet, die Abstriche richtig durchzuführen und die richtigen Maßnahmen für besiedelte Patienten und Patientinnen zu ergreifen. Die Abstriche wurden morgens vor der Körperhygiene und vor dem Anziehen genommen. Die Proben wurden anschließend mikrobiologisch ausgewertet.

Das Robert Stolz Pflegeheim, das Rosenhain Pflegeheim und das Peter Rosegger Pflegeheim fasste ich unter „Pflegeheime“ (n=73) zusammen. Die medizinische Geriatrie (n=64) und die Wachkomastationen (n=38) wurden getrennt behandelt.

## 2.2 Datenerhebung

Es wurden medizinische Daten anhand eines Fragebogens erhoben (Abbildung), um Risikofaktoren einer asymptomatischen Besiedelung durch multiresistente Gram negative Keime und epidemiologische Daten ermitteln zu können. Dieser Fragebogen beinhaltete Angaben über folgende Punkte: Geschlecht, Alter, Station, Dauer des Aufenthalts in der Einrichtung, Transferinformationen, Pflegestufe nach österreichischer Einteilung 1-7 (Stufe 1: mehr als 65 Stunden Pflegebedarf pro Monat; Stufe 7: mehr als 180 Stunden Pflegebedarf; wenn keine zielgerichteten Bewegungen der vier Extremitäten mit funktioneller Umsetzung möglich sind oder ein gleich zu achtender Zustand vorliegt<sup>35</sup>), Mobilität, Demenzerkrankung, Diabetes mellitus, Harninkontinenz, Stuhlinkontinenz, PEG-Sonde, Tracheostoma, chronische Wunden (Dekubitus, chronisch vaskuläre Ulcera, postoperative Wunden), stationärer Aufenthalt oder Operation in den letzten drei Monaten mit Indikation, Antibiotikatherapie in den letzten 3 Monaten mit Indikation.

## 2.3 Mikrobiologische Methoden

Alle Abstriche wurden unmittelbar in das mikrobiologische Labor des Instituts für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin der Medizinischen Universität Graz gebracht. Die Abstriche wurden auf chromID® ESBL und chromID® CARBA SMART Agarplatten (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Frankreich) zur Kultivierung aufgetragen. Unter aeroben Bedingungen wurden die Agarplatten bei 36°C inkubiert und nach 24 und 48 Stunden auf vorhandenes Wachstum geprüft. Kolonien wurden auf Blutagar Platten weitergezüchtet. Mit VITEK® MS wurden in die verschiedene Spezies identifiziert. Die Empfindlichkeit gegenüber der verschiedenen Antibiotika wurde mit VITEK® 2 (card AST-N196/N248) anhand der EUCAST Richtlinien getestet. Die Isolate wurden als 3MRGN oder 4MRGN nach Richtlinien der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention des Robert Koch Instituts, Deutschland identifiziert (KRINKO). Mit dem CLSI Bestätigungstest für ESBL wurden ESBL-positive Isolate nachgewiesen. Alle Isolate wurden bei -70°C für genetische Analysen aufbewahrt. Um klonal verwandte Isolate nachzuweisen wurde das DiversiLab®(bioMérieux) System für

die PCR-Diagnostik verwendet. Isolate, die einen Similarity Index >95 % aufwiesen, wurden als verwandt eingeordnet. Alle Isolate, deren Similarity Index >97,5 % war, wurden als nicht unterscheidbar bezeichnet.

## **2.4 Statistische Analyse**

Die statistische Analyse wurde mittels Student T-Test, Cramer V-Test und exakten Fisher-Test durchgeführt. Signifikante Variablen und Variablen mit Signifikanz von  $p < 0,1$  wurden in eine binäre logistische Regressionsanalyse miteinbezogen. Zur digitalen Auswertung der Daten wurde das Softwaresystem SPSS 20.0 (Chicago, IL, USA) verwendet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientencharakteristika

Die Gesamtpopulation der Studie bestand aus 175 Personen, wovon 62 männlich (35,4 %) und 113 weiblich (64,6 %) waren. Das durchschnittliche Alter betrug 78,7 (Streuung 28-101) Jahre. Im Durchschnitt befanden sich die Patienten seit 43,3 Monaten (Streuung 2-380) in ihren Betreuungseinrichtungen. Insgesamt wurden fünf unterschiedliche Stationen untersucht, wobei das Robert Stolz Pflegeheim, das Rosenhain Pflegeheim und das Peter Rosegger Pflegeheim unter „Pflegeheime“ zusammengefasst wurden. ACU1 und ACU2 wurden unter Wachkomastation zusammengefasst und die medizinische Geriatrie separat behandelt. 41,7 % der Patienten kamen aus den Pflegeheimen, 36,6 % waren Patienten der medizinischen Geriatrie und 21,7 % waren auf der Wachkomastation untergebracht.

14,3 % aller Studienteilnehmer waren in der Lage sich selbstständig zu bewegen, 44,6 % benötigten Hilfe um mobil zu werden und 36,0 % waren zum Zeitpunkt der Abstriche bettlägerig. Bei 5,1 % gab es keine Angaben über die Mobilität. 4,6 % des Studienkollektivs benötigten einen Harnkatheter. Laut Angaben litten 72,0 % an Harninkontinenz und 60,0 % an Stuhlinkontinenz. 22,9 % besaßen eine PEG-Sonde und 10,3 % der Patienten hatten ein Tracheostoma. Diabetes fand sich bei 16,6% aller Patienten. An chronischen Wunden litten 4,6 %.

10,3 % aller Patienten waren in den letzten drei Monaten zuvor stationär im Krankenhaus. 21,1 % erhielten innerhalb der letzten drei Monate vor Abstrichentnahme Antibiotika. 5,1 % aller Untersuchten nahmen zuvor Chinolone zu sich, 5,1 % Betalaktame, 5,1 % bekamen andere Antibiotikaarten verschrieben und 4,0 % nahmen verschiedene Substanzklassen ein.

Tabelle 5: Patientencharakteristika in den unterschiedlichen Einrichtungen

| Patientencharakteristika                      | Pflegeheime (n=73) | Medizinische Geriatrie (n=64) | Wachkomastation (n=38) | p-Wert |
|---|--------------------|-------------------------------|------------------------|--------|
| durchschnittliches Alter (Jahre ± SD)         | 86,7 ± 7,7         | 81,0 ± 10,6                   | 58,2 ± 13,6            | <0,001 |
| durchschnittlich stationär seit (Monate ± SD) | 39,1 ± 56,0        | 42,1 ± 46,1                   | 53,3 ± 57,9            | 0,085  |
| Männlich                                      | 26,0 %             | 34,4 %                        | 55,3 %                 | 0,009  |
| Weiblich                                      | 74,0 %             | 65,6 %                        | 44,7 %                 | 0,009  |
| Pflegestufe > 5                               | 9,6 %              | 44,3 %                        | 100 %                  | <0,001 |
| Bettlägerig                                   | 0 %                | 47,4 %                        | 100 %                  | <0,001 |
| Demenz  | 53,4 %             | 73,0 %                        | 2,7 %                  | <0,001 |
| Diabetes                                      | 20,5 %             | 12,7 %                        | 16,2 %                 | 0,472  |
| Harninkontinenz                               | 53,4 %             | 81,3 %                        | 100 %                  | <0,001 |
| Stuhlinkontinenz                              | 32,9 %             | 68,8 %                        | 100 %                  | <0,001 |
| PEG-Sonde                                     | 0 %                | 9,4 %                         | 89,5 %                 | <0,001 |
| Katheter                                      | 4,1 %              | 4,7 %                         | 5,3 %                  | 0,961  |
| Tracheostoma                                  | 0 %                | 1,6 %                         | 44,7 %                 | <0,001 |
| Wunde   | 1,4 %              | 11,1 %                        | 0 %                    | 0,008  |
| Antibiotika in den letzten 3 Monaten          | 8,3 %              | 33,9 %                        | 18,4 %                 | 0,019  |
| stationär in den letzten 3 Monaten            | 12,5 %             | 14,8 %                        | 0 %                    | 0,056  |

## 3.2 Kolonisation

### 3.2.1 Kolonisation durch MRGN

Insgesamt waren 31/175 Patienten (17,7 %) mit 3MRGN oder 4MRGN Bakterien besiedelt. 16 Patienten (9,1 %) waren mit MRGN Enterobacteriaceae (*Enterobacter cloacae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*) besiedelt, wobei es sich immer um 3MRGN und nie um 4MRGN Enterobacteriaceae handelte. Im inguinalen Bereich waren 8,0 % aller Probanden mit 3MRGN Enterobacteriaceae besiedelt; im perianalen Bereich waren es 5,1 %. Bei 7 der 16 Patienten konnten an beiden Abstrichorten 3MRGN Enterobacteriaceae nachgewiesen werden. 3/22 Personen waren mit *Enterobacter cloacae* besiedelt, wobei bei sämtlichen Isolaten AmpC nachgewiesen werden konnte. Alle *E.coli* und *K. pneumoniae*-Isolate, welche als MRGN eingestuft wurden, produzierten ESBL. 3/175 Patienten waren mit MRGN *P. aeruginosa* besiedelt, wobei es sich bei 2 um 4MRGN Isolate handelte. Einer dieser drei Patienten war sowohl inguinal als auch perianal mit einem 4MRGN *P. aeruginosa* kolonisiert. 3MRGN *A. Baumannii*-Isolate wurden bei 13 Personen nachgewiesen, wobei 8 sowohl inguinal sowie perianal mit *A. baumannii* besiedelt waren. Ein einziger Patient war mit zwei 3MRGN Isolaten (*E. coli* und *A. baumannii*) besiedelt.

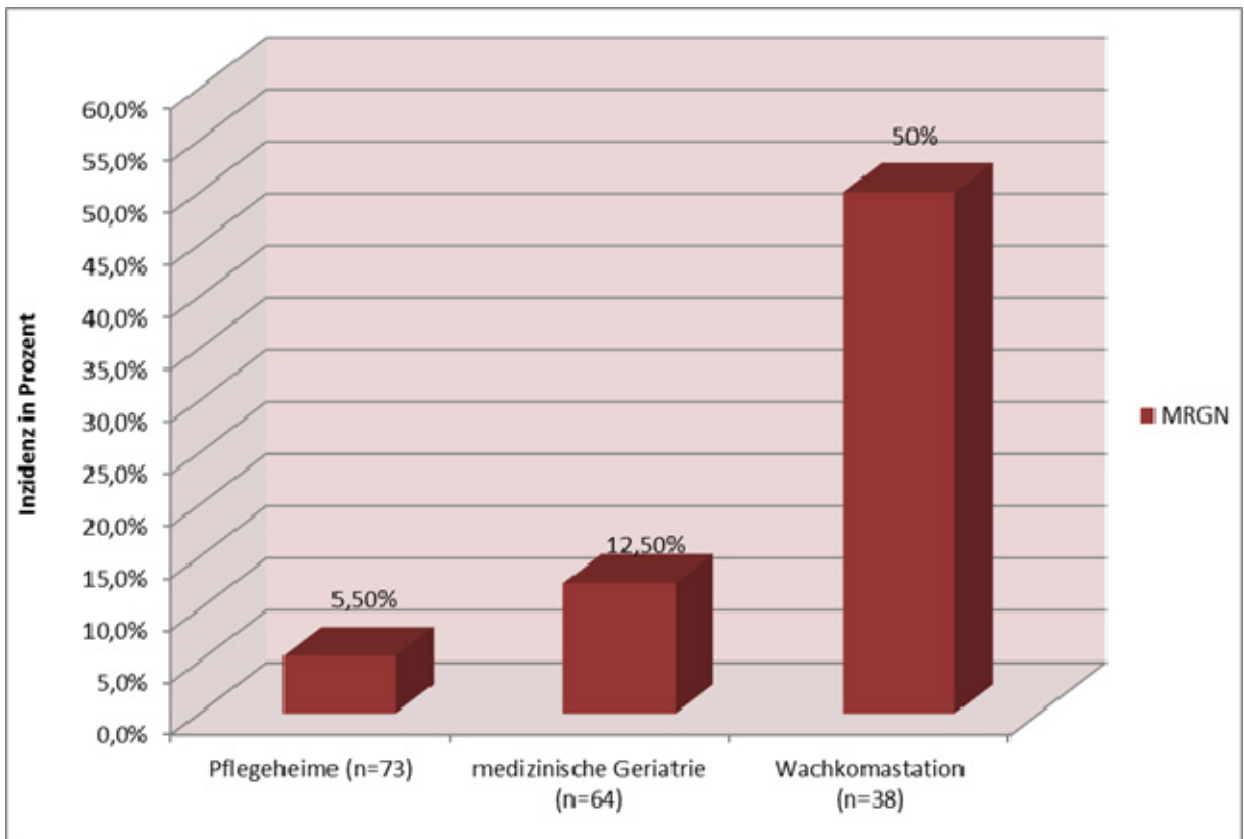


Abbildung 6: Besiedelung (perianal und/oder inguinal) durch MRGN Keime in den Pflegeheimen, auf der medizinischen Geriatrie und auf der Wachkomastation

### 3.2.1.1 Kolonisation durch *Acinetobacter baumannii*

Mit *A. baumannii* waren insgesamt 20 Personen besiedelt, wobei es sich nur bei 13 (7,4 % aller Personen) um 3MRGN *A. baumannii*-Isolate handelte. Alle der 3MRGN *A. baumannii*-Isolate wurden ausschließlich auf den beiden Wachkomastationen gefunden. Inguinal waren 10 Personen besiedelt; perianal waren es 11 Personen. Bei 11/13 Patienten ergaben beide Abstriche ein *A. baumannii*-positives Ergebnis. Die Diversilab Analyse zeigte, dass all diese *A. baumannii*-Isolate einen Similarity Index > 97,5 % aufwiesen. Es fanden sich zwei Cluster. (siehe Abbildung 8)

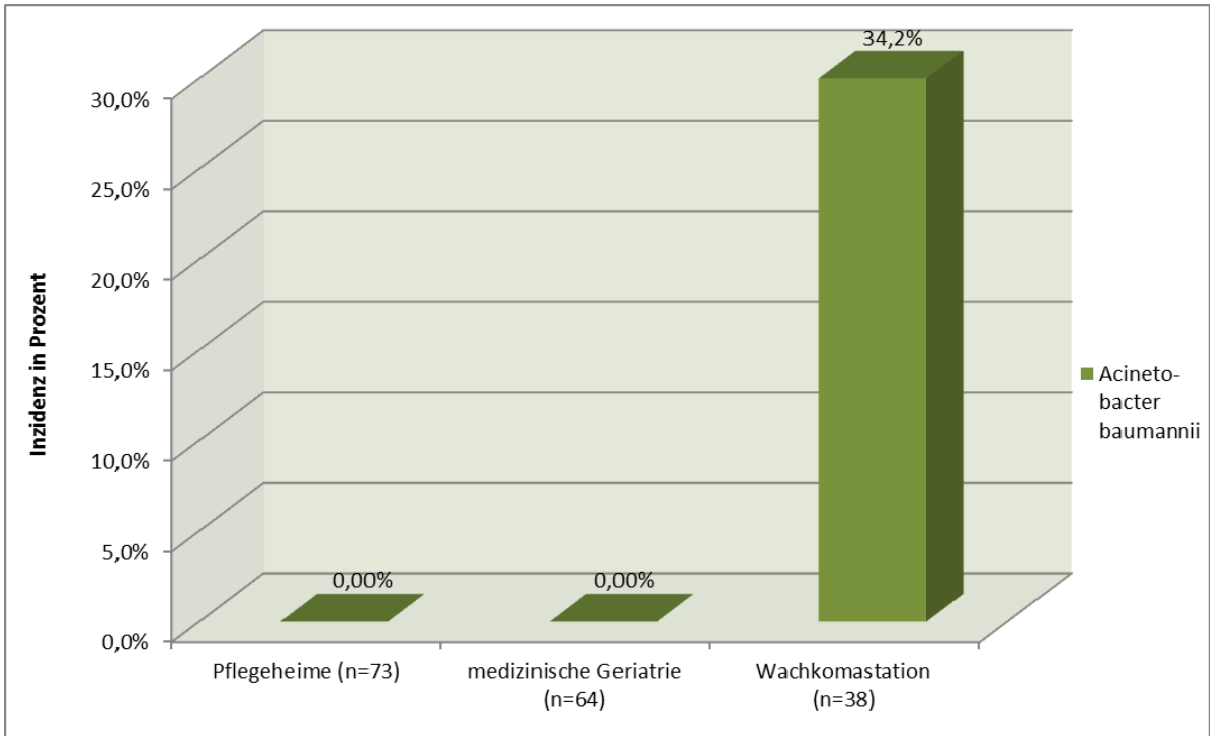


Abbildung 7: Besiedelung durch *A. baumannii* in den Pflegeheimen, auf der medizinischen Geriatrie und auf der Wachkomastation

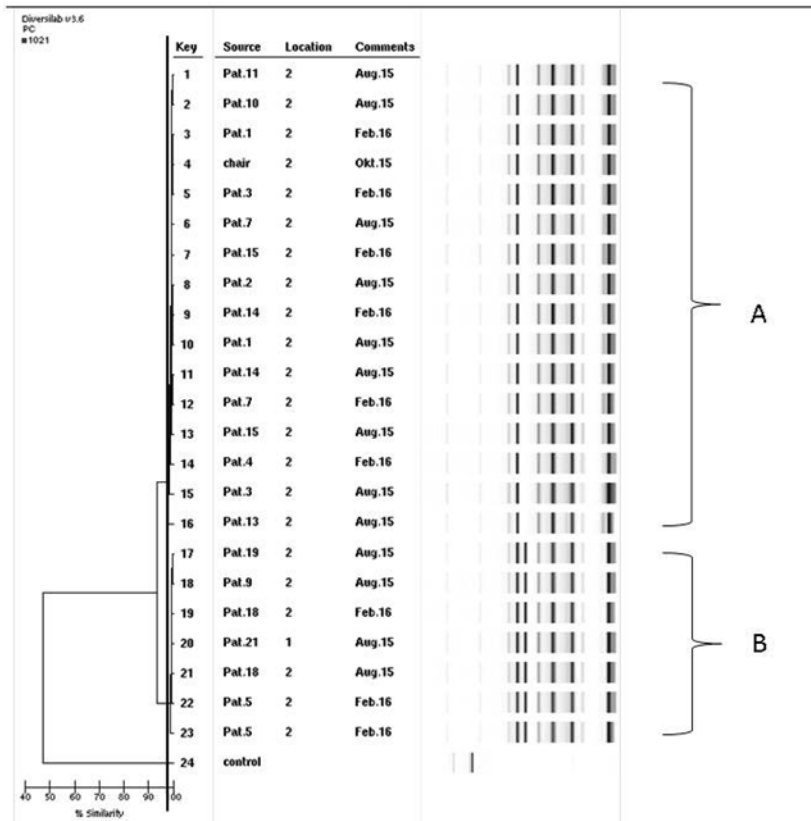


Abbildung 8: Diversilab Analyse (Quelle: Zollner-Schwetz, Colonization of long term care facility patients with MDR-Gram-negatives during an *Acinetobacter baumannii* outbreak, ARIC, 2017)

### 3.2.1.1 Kolonisation durch *Pseudomonas aeruginosa*

Bei insgesamt 74 Personen wurden *P. aeruginosa*-Isolate nachgewiesen. Einer der Abstriche wurde als 3MRGN eingestuft, drei weitere als 4MRGN, wobei zwei dieser 4MRGN-positiven Isolate von derselben Person stammten. Alle 4MRGN-Isolate waren *P. aeruginosa*-Isolate.

### 3.2.2 Kolonisation durch ESBL-bildende Enterobacteriaceae

Insgesamt waren 18/175 Personen (10,3 %) mit ESBL-bildenden Enterobacteriaceae kolonisiert. Bei 6,3 % der inguinal entnommenen und 8,6 % Prozent der perianal entnommenen Abstriche wurde ESBL nachgewiesen. 9 Patienten waren sowohl im inguinalen als auch im perianalen Bereich besiedelt. *E. coli* machte 22 aller 28 ESBL-positiven Isolate aus. 17 der ESBL-positiven *E. coli* Isolate wurden als 3MRGN klassifiziert. 6 der ESBL-positiven Isolate waren *K. pneumoniae* Isolate, welche alle als 3MRGN eingestuft wurden. Die Isolate, in welchen zwar ESBL nachgewiesen werden konnte, aber nicht als MRGN klassifiziert wurden, waren immer *E. coli* Isolate.

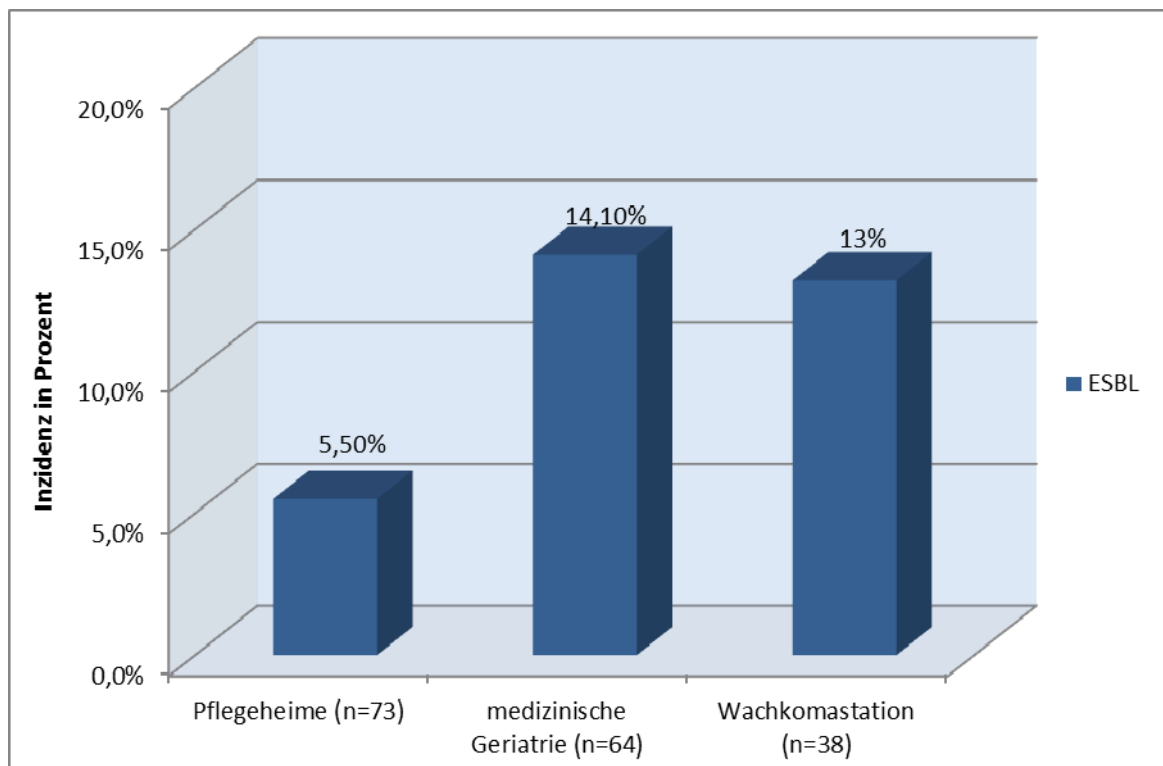


Abbildung 9: Besiedelung durch ESBL-bildende Enterobacteriaceae in den Pflegeheimen, auf der medizinischen Geriatrie und auf der Wachkomastation

### 3.2.3 Kolonisation auf den unterschiedlichen Stationen

Wenn man die Kolonisation auf den einzelnen Abteilungen betrachtet, kann man Folgendes beobachten: 5,5 % der Personen, welche sich in einem Pflegeheim aufhielten waren mit ESBL besiedelt. Ebenso 5,5 % betrug der Anteil der MRGN-positiven Personen in jenen Einrichtungen.

Auf den geriatrischen Stationen betrug der Anteil der Patienten und Patientinnen, von denen ESBL-positive Abstriche genommen wurden, 14,1 %. Mit MRGN Bakterien waren 12,5 % besiedelt. MRGN *A. baumannii* war auch hier nicht nachweisbar.

Auf den Wachkomastationen konnte bei insgesamt 13,2 % der Patienten ESBL-bildende Keime nachgewiesen werden. Dort war auch der Anteil an MRGN-positiven Patienten mit 50 % am höchsten. Wie bereits erwähnt stammten alle *A. baumannii*-Isolate von den Wachkomastationen. Insgesamt waren 34,2 % der Patienten und Patientinnen mit 3MRGN *A. baumannii* besiedelt.

Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Besiedelung zwischen den einzelnen Stationen konnte bei der ESBL-Kolonisation (Pflegeheime 5,5 %, medizinische Geriatrie 14,1 %, Wachkomastation 13,2 %) nicht nachgewiesen werden, hingegen bei MRGN-Besiedelung (Pflegeheime 5,5 %, medizinische Geriatrie 12,5 %, Wachkomastation 50 %,  $p < 0,001$ ) sehr wohl.

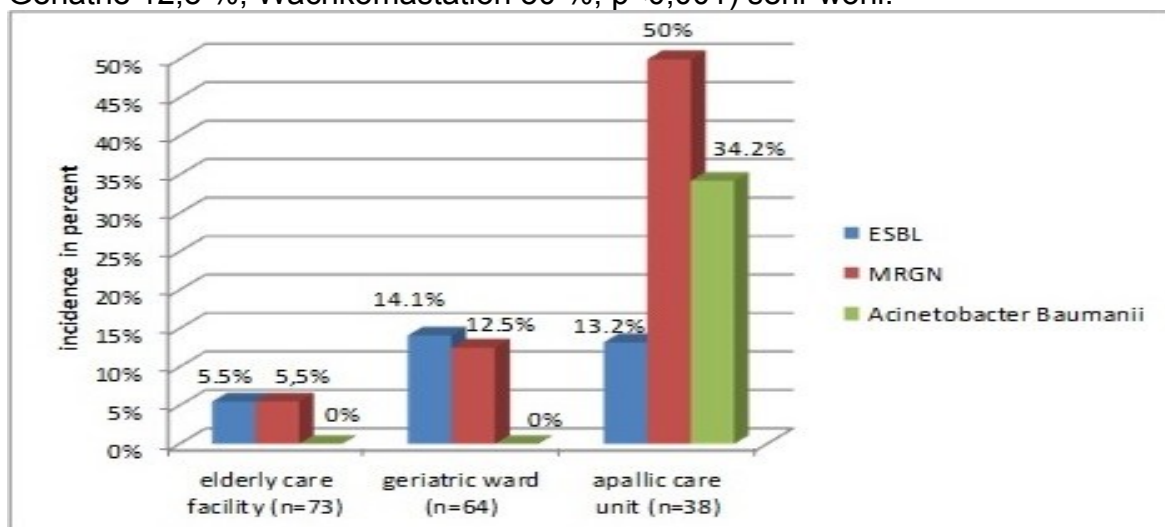


Abbildung 10: Übersicht über die Besiedelung durch ESBL, MRGN und *A. baumannii* auf den verschiedenen Stationen

### 3.3 Ermittlung der Risikofaktoren

Bei den genaueren Untersuchungen bezüglich der Risikofaktoren ergab sich, dass das Vorhandensein chronischer Wunden ein statistisch signifikanter Risikofaktor für eine Kolonisation mit ESBL-bildenden Enterobacteriaceae war. (OR=15,9; KI=95 %; p=0,006)

Als Risikofaktor für eine Besiedelung mit MRGN Bakterien stellten sich das Vorhandensein eines Harnkatheters, das Vorhandensein einer PEG-Sonde und Bettlägerigkeit als statistisch signifikant heraus.

Patienten, die mit 3MRGN *A. baumannii* besiedelt waren, waren signifikant länger auf der Wachkomastation untergebracht als jene, die nicht kolonisiert waren. (91,4 ± 59 Monate vs. 33,4 ± 47,3 Monate; p=0,002)

**Tabelle 6: Übersicht über die statistisch signifikanten unabhängigen Risikofaktoren für eine Besiedelung mit ESBL bzw. MRGN**

| Risikofaktoren                                 | Odds Ratio | 95 %<br>Konfidenzintervall | p-Wert  |
|--|------------|----------------------------|---------|
| <u>chronische Wunden</u> bei ESBL Kolonisation | 15,9       | 2,2-113,4                  | p=0,006 |
| <u>Harnkatheter</u> bei MRGN Kolonisation      | 10,9       | 1,1-106,6                  | p=0,04  |
| <u>PEG-Sonde</u> bei MRGN Kolonisation         | 5          | 1-24,6                     | p=0,043 |
| <u>Bettlägerigkeit</u> bei MRGN Kolonisation   | 9,7        | 1,3-71,8                   | p=0,026 |

## 4 Diskussion

Unsere Studie zeigte, dass die Prävalenz der Kolonisation mit MRGN Bakterien auf allen Stationen mit 17,7 % insgesamt im moderaten Bereich lag. 9,1 % unseres Patientenkollektivs waren mit MRGN Enterobacteriaceae besiedelt, wobei es sich ausschließlich um 3MRGN Bakterien handelte. Den mit Abstand größten Anteil der 3MRGN Enterobacteriaceae machten *E. coli* Isolate aus, was auch in einer vergleichbaren deutschen Studie der Fall war.<sup>10</sup> Alle 3MRGN Enterobakterien produzierten ESBL und waren gegen Fluorchinolone resistent. Carbapenemresistente Enterobacteriaceae wurden im Vergleich zu einer italienischen Studie nirgends nachgewiesen.<sup>9</sup> Das Nationale Referenzzentrum für nosokomiale Infektionen und Antibiotikaresistenz in Österreich veröffentlichte 2014 Daten, die zeigten, dass insgesamt ein invasives *E. coli* Isolat und 7 *K. pneumoniae* Isolate, die Carbapenemase produzierten, gefunden wurden. ([https://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/9/2/1/CH1318/CMS1416214760260/atures\\_2014.pdf](https://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/9/2/1/CH1318/CMS1416214760260/atures_2014.pdf)) Es scheint so, als ob die Rate an Carbapenem-resistenten Enterobacteriaceae in unserer Region derzeit als gering einzuschätzen ist und Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae primär ein nosokomiales Problem darstellen.

8,6 % unseres Patientenkollektivs waren im Perianalbereich mit ESBL-bildenden Enterobacteriaceae besiedelt. Im Inguinalbereich betrug die Kolonisationsrate 6,3 %. Vergleichsweise zeigte eine deutsche Studie eine Besiedelungsrate von 4 %. Hier wurden die Abstriche aus dem Inguinalbereich genommen.<sup>10</sup> Bei anderen europäischen Studien befanden sich die Besiedelungsraten von ESBL-bildenden Enterobacteriaceae zwischen 18 und 64 %.<sup>9,11,12</sup> Das kann möglicherweise dadurch erklärt werden, dass unterschiedliche Abstriche und Proben untersucht wurden. Die Studie von March et al. untersuchte Rachenabstriche, Leistenabstriche, Rektumabstriche und Urinproben, was zu einer Besiedelungsrate von 64 % führte.<sup>9</sup> Eine irische Studie untersuchte ausschließlich Stuhlproben. Hier betrug die Kolonisationsrate 40 %.

Als Risikofaktoren für eine Kolonisation mit MRGN Bakterien stellten sich in unserer Studie das Vorhandensein eines Harnkatheters, einer PEG-Sonde und Bettlägerigkeit heraus. Ein signifikanter Risikofaktor für eine Besiedelung mit

ESBL-bildenden Bakterien war das Vorhandensein chronischer Wunden. In Übereinstimmung mit unseren Daten gibt es eine Studie aus Australien, die Medizinprodukte wie ebenfalls Harnkatheter und PEG-Sonden und chronische Wunden als Risikofaktoren für eine Kolonisation mit multiresistenten Keimen beschreibt.<sup>37</sup> Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die Übertragung multiresistenter Bakterien häufig über das Pflegepersonal geschieht, da Patienten mit Harnkatheter, PEG-Sonden etc. vermehrter Pflege bedürfen.

Unerwartet hoch war die Prävalenz der Kolonisation mit *A. baumannii* auf der Wachkomastation. 34,2 % waren mit 3MRGN *A. baumannii* besiedelt, wobei alle Isolate genetisch eng verwandt waren. Aufgrund der überraschend häufigen Besiedelung mit *A. baumannii* wurden für weitere Untersuchungen Umgebungsabstriche genommen. Dabei fand man *A. baumannii* Isolate an einem Badewannenlift für Patienten und an einem Besuchersessel. Der Abstrich des Besuchersessels zeigte ein *A. baumannii* Isolat, welches mit den Isolaten der kolonisierten Patienten genetisch ident war. Das könnte darauf hinweisen, dass eine Keimübertragung von Patient zu Patient über das Personal mit Umwegen über die unbelebte Umgebung geschah. Dazu kommt, dass 90 % dieser Patienten direkt von Intensivstationen auf die Wachkomastation kamen. Ein verlängerter Krankenhausaufenthalt sowie ein Aufenthalt auf einer Intensivstation gelten unter anderem als Risikofaktoren für eine Besiedelung mit *A. baumannii*.<sup>38</sup> In Maryland wurde 2012 eine vergleichbare Studie auf Intensivstationen und in Langzeitbetreuungseinrichtungen durchgeführt. Bei Patienten auf Langzeitbetreuungseinrichtungen betrug die Kolonisationsrate mit *A. baumannii* 63 %. Auf allen Stationen zusammen lag die Besiedelungsrate mit multiresistenten *A. baumannii* Isolaten bei 27 %.<sup>39</sup>

Unsere Studie hat Limitationen, die nicht unerwähnt bleiben sollen. Unser Patientenkollektiv war mit 175 Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen vergleichsweise klein. Einige Bewohner und Bewohnerinnen der Langzeitbetreuungseinrichtungen konnten aufgrund von kognitiven Einschränkungen nicht an unserer Studie teilnehmen, wobei dieses Patientengut für unsere Untersuchungen interessant gewesen wäre und möglicherweise die Ergebnisse beeinflusst hätte. Einige Vergleichsstudien nahmen Abstriche aus dem Rektum. Wir entschieden uns stattdessen für Abstriche aus dem Perianalbereich,

um das Prozedere für unsere Teilnehmer und Teilnehmerinnen angenehmer zu gestalten. Dies erschwert allerdings das Vergleichen der verschiedenen Studiendaten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Prävalenz der Kolonisation mit MRGN Bakterien bei Patienten in Langzeitbetreuungseinrichtungen moderat war. Die Besiedelung durch ESBL-bildende Enterobacteriaceae war im europäischen Vergleich niedrig. Unerwartet hoch war die Prävalenz der Kolonisation mit 3MRGN *A. baumannii* auf der Wachkomastation. Als Risikofaktoren für eine Kolonisation stellten sich Harnkatheter, PEG-Sonden, Bettlägerigkeit und chronische Wunden heraus. Dies könnte Hinweis dafür sein, dass eine Übertragung von multiresistenten Keimen häufig durch das Pflegepersonal geschieht. Aus diesem Grund sind Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance des Pflegepersonals sowie eine verstärkte Surveillance zur Infektionskontrolle in Langzeitbetreuungseinrichtungen notwendig.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Bundesministerium für Gesundheit. Nationaler Aktionsplan zur Antibiotikaresistenz. *NAP-AMR*. 2014:1-5.
2. Regionalbüro für Europa W. Antibiotikaresistenz.  
<http://www.euro.who.int/de/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/antibiotic-resistance>. Accessed 03/11, 2017.
3. Regionalkomitee für Europa W. Strategischer Aktionsplan zur Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen. . 2011:1-2.
4. Chambers HF, DeLeo FR. Waves of resistance: *staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nat Rev Mikrobiol*. 2009;7(9):629-641.
5. Hübner R. Antibiotika - Fakten für eine sachliche Auseinandersetzung. *DLG-Expertenwissen*. 2016:2-8.
6. Schröder H. Hände weg von der eisernen Reserve. *Gesundheit und Gesellschaft*. 2012:20-27.
7. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention, RKI. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. *Bundesgesundheitsbl*. 2012;55:1311-1354.
8. Dhanji H, Doumith M, Rooney P, et al. Molecular epidemiology of fluoroquinolone-resistant st131 escherichia coli producing ctx-m extended-spectrum beta-lactamases in nursing homes in belfast, uk. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011;66:297-303.
9. March A, Aschbacher R, Dhanji H, et al. Colonization of residents and staff of a long-term-care facility and adjacent acute-care hospital geriatric unit by multiresistant bacteria. *Clinical microbiology and infection : the official publication*

of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.

2010;16:934-944.

10. Ruscher C, Pfeifer Y, Layer F, Schaumann R, Levin K, Mielke M. Inguinal skin colonization with multidrug-resistant bacteria among residents of elderly care facilities: Frequency, persistence, molecular analysis and clinical impact.

*International journal of medical microbiology : IJMM*. 2014;304:1123-1134.

11. Rooney P, O'Leary M, Loughrey A, et al. Nursing homes as a reservoir of extended-spectrum beta-lactamase (esbl)-producing ciprofloxacin-resistant escherichia coli. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2009;64:635-641.

12. Bilavsky E, Temkin E, Lerman Y, et al. Risk factors for colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae on admission to rehabilitation centres. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(11):804-810.

13. Hogardt M, Proba P, Mischler D, Cuny C, Kempf V, Heudorf U. Current prevalence of multidrug-resistant organisms in long-term care facilities in the rhine-main district, germany, 2013. *euro surveill*. 2015;20(26).

14. Kappstein I. Multiresistente Bakterien. In: Kappstein I, ed. *Nosokomiale Infektionen*

*Prävention-Labordiagnostik-antimikrobielle Therapie*. 4.th ed. Thieme; 2009:324-332.

15. Mims C, Dockrell HM, Goering RV, et al. Gentransfer und Rekombination. In: Mims C, Dockrell HM, Goering RV, Roitt I, Wakelin D, Zuckerman M, eds.

*Medizinische Mikrobiologie*

*Infektiologie*. 2.th ed. Urban&Fischer; 2006:26-30.

16. Ziesing S, Fille M. Resistenz. In: Suerbaum S, Burchard G-, Kaufmann SHE, Schulz TF, eds. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 8.th ed. Springer; 2016:713-714.

17. Gärtner H. H., M., Irmer I, Kilian I, et al. *Biologie Grundwissen und Gesetze*. Compact Verlag; 2008:137-145.
18. Witte W, Mielke M.  $\beta$ -Laktamasen mit breitem Wirkungsspektrum. *Bundesgesundheitsbl.* 2003;46:881-890.
19. Bush K, Jacoby G,A. Updated functional classification of  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(3):969-976.
20. Kaase M, Kern W. Was bedeutet ESBL? *dtsch Med Wochenschr.* 2012;137:2010-2013.
21. Drawz S, M., Bonomo R, A. Three decades of  $\beta$ -lactamase inhibitors. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(1):160-201.
22. Giske C, Martinez - Martinez L, Cantón R, et al. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. . 2012.
23. Rober Koch-Institut. Epidemiologisches bulletin Bericht des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger. *EpiBull.* 2016;25:1-8.
24. Hoenigl M, et. al. Nosocomial outbreak of *klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *klebsiella oxytoca* in austria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(4):2158-2161.
25. Spratt BG, Cromie KD. Penicillin-binding proteins of gram-negative bacteria. *Rev Infect Dis.* 1988;10(4):699-711.
26. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network. Annual report of the european antimicrobial resistance surveillance network (EARS-net). *Antimicrobial resistance surveillance in Europe.* 2014.

27. Trautmann, M., Halder, S., Lepper, P.M. et al. Reservoir von *Pseudomonas aeruginosa* auf der Intensivstation. *Bundesgesundheitsbl.* 2009;59:339-344.
28. Rasamiravaka T, Labtani Q, Duez P, El Jaziri M. The formation of biofilms by *Pseudomonas aeruginosa*: A review of the natural and synthetic compounds interfering with control mechanisms. *BioMed Research International.* 2015;2015.
29. Burjanadze I, Kurtsikashvili G, Tsereteli D., Tsertsvadze E, et. al. *Pseudomonas aeruginosa* infection in an intensive care unit. *Int j infect contr.* 2007;3(1).
30. Russotto V, Cortegiani A, Raineri SM, Giarratanos A. Bacterial contamination of inanimate surfaces and equipment in the intensive care unit. *J intensive care.* 2015;3(54).
31. Høiby N, Ciofu O, Bjarnsholt T. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in cystic fibrosis. *Future microbiol.* 2010;5(11):1663-1674.
32. Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, Sleator RD. *Acinetobacter baumannii* an emerging opportunistic pathogen. *Virulence.* 2012;3(3):243-250.
33. Gaddy JA, Actis LA. Regulation of *Acinetobacter baumannii* biofilm formation. *Future microbiol.* 2009;4:273-278.
34. Bundesministerium für Arbeit, Soziales und Konsumentenschutz. Höhe des Pflegegeldes.  
<https://www.help.gv.at/Portal.Node/hlpd/public/content/36/Seite.360516.html>.  
Updated 01.01.2016. Accessed 12/20, 2016.
35. Lim CJ, Cheng AC, Kennon J, et al. Prevalence of multidrug-resistant organisms and risk factors for carriage in long-term care facilities: A nested case-control study. *Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2014;69:1972-1980.

36. Eliopoulos GM, Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis*. 2008;46(8):1254-1263.
37. Thom KA, Maragakis LL, Richards K, et al. Assessing the burden of *acinetobacter baumannii* in maryland: A statewide cross-sectional period prevalence survey. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(9):883-888.

## Anhang – Datenblatt

|   |   |  |            |
|---|---|--|------------|
| Vor und Zuname  |   |  |            |
| Geburtsdatum  |   |  |            |
| Geschlecht  | Weiblich  | Männlich   |            |
| Station/<br>Pflegeeinrichtung                                 |   |  |            |
| Stationär seit  |   |  |            |
| Zutransferiert von (z.B.<br>zu Hause, ICU, etc.)              |   |  |            |
| Pflegestufe   |   |  |            |
| Barthel Index   |   |  |            |
| Mobilität   | Selbständig ohne<br>Hilfsmittel                   | Selbständig mit<br>Hilfsmittel oder<br>Hilfsperson | Bettlägrig |
| Demenzkrankung  | Ja  | Nein   |            |
| Diabetes mellitus   | Ja  | Nein   |            |
| Inkontinenz - Harn  | Ja  | Nein   |            |
| Harndauerkatheter   | Ja  | Nein   |            |
| Inkontinenz – Stuhl   | Ja  | Nein   |            |
| PEG Sonde   | Ja  | Nein   |            |
| Tracheostoma  | Ja  | Nein   |            |
| Chronische Wunden<br>(z.B. Ulcera,<br>Dekubitus, etc)         | Ja  | Nein   |            |
| Stationär in einem<br>Krankenhaus in den<br>letzten 3 Monaten | Ja<br>Wenn ja,<br>Indikation?                     | Nein   |            |
| Therapie mit Antibiotika<br>in den letzten 3 Monaten          | Ja<br>Wenn ja, welche?<br>Wenn ja,<br>Indikation? | Nein   |            |