

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Girndt)

***Bedeutung der Kolonisation oder Infektion mit resistenten
Bakterien bei Patienten einer internistischen Klinik***

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
<Doktor der Medizin (Dr. med.)>

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Claudia Geißler
geboren am 02.10.1989 in Rochlitz

Gutachter/Gutachterin:

1. Prof. M. Girndt
2. PD D. Worlitzsch
3. Prof. B. Krüger (Mannheim)

05.09.2017

10.09.2019

Referat

Zielsetzung

Ziel der Studie ist es, Patienten einer internistischen Klinik; mit Nachweis eines resistenten Erregers zu charakterisieren und mit Patienten der gleichen Klinik, jedoch ohne resistenten Keimnachweis, zu vergleichen.

Methoden

In dieser retrospektiven Studie wurden Patientendaten aus dem Jahr 2011 der Klinik für Innere Medizin II am Universitätsklinikum Halle analysiert. Dabei wurden alle Patienten mit positivem Nachweis von resistenten Keimen in einer Excel-Tabelle erfasst und entsprechend den Hauptdiagnosen und unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Komorbiditäten; je ein Kontrollpatient zugeordnet. Für beide Patientengruppen wurden dann die Daten zur Krankenhausverweildauer, Anzahl diagnostischer Verfahren und Kosten, Antibiotikagabe und das Behandlungsergebnis erfasst und verglichen.

Ergebnisse

Im Jahr 2011 wurden bei 8% aller stationären Patienten der Klinik für Innere Medizin II; des Universitätsklinikums Halle; resistente Erreger nachgewiesen. Im Median lag die Krankenhausverweildauer in der Fallgruppe um 4 Tage über der; der Kontrollgruppe, unabhängig davon, ob eine Infektion oder Kolonisation vorlag. Die Anzahl diagnostischer Verfahren und die damit verbundenen Kosten waren bei positivem Keimnachweis statistisch signifikant erhöht ($p < 0,0001$). Ebenso konnte gezeigt werden, dass in der Fallgruppe mehr Antibiotika verordnet wurden ($p < 0,01$). Bezüglich des Behandlungsergebnisses wiesen Patienten mit positivem resistenten Keimnachweis die Tendenz einer erhöhten Mortalität auf.

Folgerung

Der Nachweis resistenter Keime hat weitreichende Konsequenzen für das Krankenhaus (ökonomische Mehrkosten) und den Patienten selbst (mehr Diagnostik, längere Krankenhausverweildauer, Tendenz für erhöhte Mortalität). Die Studie zeigt die gesellschaftliche Bedeutung und untermauert die Wichtigkeit der Erarbeitung von Strategien im Umgang mit resistenten Erregern.

Geißler, Claudia: Bedeutung der Kolonisation oder Infektion mit resistenten Bakterien bei Patienten einer internistischen Klinik, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 56 Seiten, 2017

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	
Abkürzungsverzeichnis	
1 Einleitung	1
1.1 Definition Resistenz	1
1.2 ESKAPE.....	2
1.2.1 Enterococcen	2
1.2.2 Staphylococcus aureus.....	2
1.2.3 Gramnegative Stäbchenbakterien.....	3
1.3 Historie.....	6
1.4 Bedeutsamkeit des Themas	7
2 Zielstellung.....	8
3 Material und Methoden.....	9
3.1 Patientenkontingent.....	9
3.1.1 Fallgruppe	9
3.1.2 Kontrollgruppe	10
3.2 Vorgehen	10
3.2.1 Retrospektive Krankenblattanalyse	10
3.2.2 Statistische Auswertung	12
4 Ergebnisse.....	13
4.1 Patientenkollektiv	13
4.1.1 Häufigkeitsverteilung der Hauptdiagnosen	13
4.1.2 Unterscheidung Fall-und Kontrollgruppe	15
4.2 Resistente Erreger.....	16
4.2.1 Unterscheidung zwischen Kolonisation und Infektion	16
4.2.2 Art der Erreger	17
4.3 Bedeutung von Kolonisation/Infektion für den stationären Aufenthalt	19

4.3.1 Verweildauer	19
4.3.2 Diagnostik	21
4.3.3 Einsatz von Antibiotika.....	23
4.3.4 Behandlungsergebnis.....	25
5 Diskussion.....	27
5.1 Diskussion der Ergebnisse.....	27
5.1.1 Häufigkeitsverteilung resistenter Erreger	27
5.1.2 Risikofaktoren für das Auftreten resistenter Erreger	29
5.1.3 Einfluss auf das Patientenoutcome	30
5.2 Stärken der Studie	36
5.3 Begrenzungen der Studie.....	37
5.4 Ausblick.....	38
6 Zusammenfassung.....	40
7 Literaturverzeichnis.....	41
8 Thesen	49

Abkürzungsverzeichnis

A

APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ARS	Antibiotic-Resistance-Surveillance
ASP	Antimicrobial Stewardship

C

CT	Computertomographie
----	---------------------

E

EARS	European Antimicrobial Resistance Surveillance-Network
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EKG	Elektrokardiographie
E.faecialis	Enterococcus faecialis
E.faecium	Enterococcus faecium
ESBL	Extended-Spectrum-Betalaktamasen
E.coli	Escherichia coli

G

GoÄ	Gebührenordnung für Ärzte
-----	---------------------------

I

ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IFSG	Infektionsschutzgesetz

K

KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert-Koch-Institut
KIM II	Klinik für Innere Medizin II

L

Langzeit-RR Langezeit-Blutdruckmessung

M

MRGN Multiresistente gramnegative Stäbchenbakterien

MRSA Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus

MRT Magnetresonanztomographie

MSSA Methicillin-sensitiver Staphylococcus aureus

P

PET Positronenemissionstomographie

S

SARI Surveillance der Antibiotika-Anwendung und bakteriellen Resistenzen auf
Intensivstationen

SPECT Single Photon Emission Computed Tomography

St. aureus Staphylococcus aureus

- spp. species pluralis

V

VRE Vancomycin-resistente Enterococccen

VWD Verweildauer

1 Einleitung

Die zunehmende Verbreitung resistenter Erreger in den letzten Jahren stellt eine hohe Belastung für Patienten und das Gesundheitssystem dar (Mauldin et al., 2010).

Kolonisationen und Infektionen solcher Art können unabhängig vom Alter und Geschlecht des Patienten überall auf der Welt vorkommen. Es handelt sich somit um ein globales Problem (Chandy et al., 2014).

In den Vereinigten Staaten entwickeln pro Jahr etwa 2 Millionen Menschen eine Infektion während des Krankenhausaufenthaltes. Davon werden mehr als die Hälfte durch resistente Bakterien ausgelöst und 77.000-90.000 Menschen sterben daran (Mauldin et al., 2010). Das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) berichtet, dass in Europa im Jahr etwa 25.000 Menschen an einer Infektion durch Erreger mit Antibiotikaresistenz sterben (ECDC/EMA Joint Technical Report, 2009).

Diese Arbeit soll einen Beitrag dazu leisten, die Wichtigkeit dieser Thematik aufzugreifen, indem sie die Auswirkungen der Resistenzentwicklung für Patienten einer internistischen Klinik im Universitätsklinikum Halle systematisch beurteilt.

1.1 Definition Resistenz

Unter Resistenz versteht man die Widerstandsfähigkeit eines Erregers gegen Antibiotika. Dabei lassen sich verschiedene Formen unterscheiden.

Die natürliche Resistenz meint die Unempfindlichkeit von allen Stämmen einer Spezies gegen bestimmte Antibiotika. Die mutationsbedingte Resistenz kann spontan, ohne Kontakt mit einem Antibiotikum oder sekundär unter dem Selektionsdruck einer Therapie eintreten. Die dritte Form wird durch Plasmide oder Prophagen vermittelt, die sich unabhängig von der Teilung des Bakteriums vermehren, in mehreren Kopien vorliegen und zwischen Stämmen gleicher und unterschiedlicher Art übertragen werden können.

Diese Übertragbarkeit führt zu einer epidemischen Resistenzausbreitung und zur Anreicherung hoch resistenter Bakterienpopulationen, besonders an Orten mit therapiebedingtem Selektionsdruck, wie dem Krankenhaus (Repetitorium der Pharmakologie). In Mikrobiologielaboren wird die Empfindlichkeit des Erregers auf ein Antibiotikum mittels in vitro-Tests bestimmt. Eine Resistenzbildung beeinflusst die Wahl der Therapie und birgt die Gefahr der Anzucht von multiresistenten Keimen (Nolte, 2014).

1.2 ESKAPE

Das Spektrum resistenter Erreger ist groß. Die amerikanische Gesellschaft für Infektionskrankheiten, Infectious Diseases Society of America (IDSA), fasst die sechs wichtigsten resistenten Erreger, für die heutzutage therapeutische Möglichkeiten knapp werden, unter dem Akronym ESKAPE, für *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, zusammen (Robert Koch Institut, Epidemiologisches Bulletin N.32, 2013).

1.2.1 Enterococcen

Als Enterococcen werden grampositive Milchsäurebakterien mit kugelartiger (coccoider) Morphologie bezeichnet. Enterococcen, insbesondere die Stämme *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium*, kommen physiologischerweise in der Darmflora des Menschen vor. Bei Störung des kommensalen Verhältnisses kann es zu verschiedenen Infektionen, wie Endokarditis, Sepsis, Infektion des Harntraktes, Peritonitis und intrabdominellen Abszessen kommen (ALLEX-Kompendium, 2012).

Enterococcen sind natürlich resistent gegen Cephalosporine, Sulfonamide und geringe Konzentrationen von Aminoglykosiden.

In den letzten Jahren kam es durch Mutation und Plasmidtransfer zur Resistenzbildung gegen Glykopeptidantibiotika (Vancomycin, Teicoplanin), hohe Konzentrationen an Aminoglykosidantibiotika (Gentamycin, Streptomycin) und hohe Konzentrationen an Aminopenicillinen (nur bei *Enterococcus faecium*) (European Antimicrobial Resistance Surveillance-Network, 2014).

Deutschland zeigt hinsichtlich Vancomycinresistenten Enterokokken (VRE) im Vergleich zu Europa hohe VRE-Raten und einen ansteigenden VRE-Trend (Robert-Koch-Institut, Epidemiologisches Bulletin Nr.40, 2015).

1.2.2 Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus zählt zu den grampositiven, kugelförmigen, koagulasepositiven Staphylococcen. Es ist ein fakultativ pathogener Keim. 30% aller Menschen tragen *Staphylococcus aureus* auf Haut oder Schleimhäuten, meist ist diese Besiedlung asymptomatisch. Bei prädisponierten Personen (z. Bsp.: bei Immunschwäche) löst er klassische Infektionskrankheiten aus, die sich mit penicillinasefesten Penicillinen (Methicillin, Dicloxacillin, Flucloxacillin) gut therapieren lassen. Kommt es zur Ausbildung einer Methicillinresistenz (MRSA) wirken diese Antibiotika nicht mehr und es muss auf andere Substanzen ausgewichen werden, was wiederum die Therapie erschwert (ALLEX-Kompendium, 2012).

MRSA war früher der häufigste Grund für antibiotikaresistente Infektionen weltweit, mittlerweile ist diese Tendenz rückläufig. Die Verteilung von MRSA innerhalb Europas zeigt starke Unterschiede. Abbildung 1 zeigt den prozentualen Anteil an MRSA in untersuchten Isolaten für die einzelnen Länder in 2014. Es lässt sich erkennen, dass im Norden Europas weniger MRSA-Fälle auftreten als im Süden. Den niedrigsten Anteil zeigen die Niederlande mit 0,9% und den höchsten Anteil Rumänien mit 65%. Deutschland liegt mit 10% bis < 20 im mittleren Skalenbereich (European Antimicrobial Resistance Surveillance-Network, 2014).

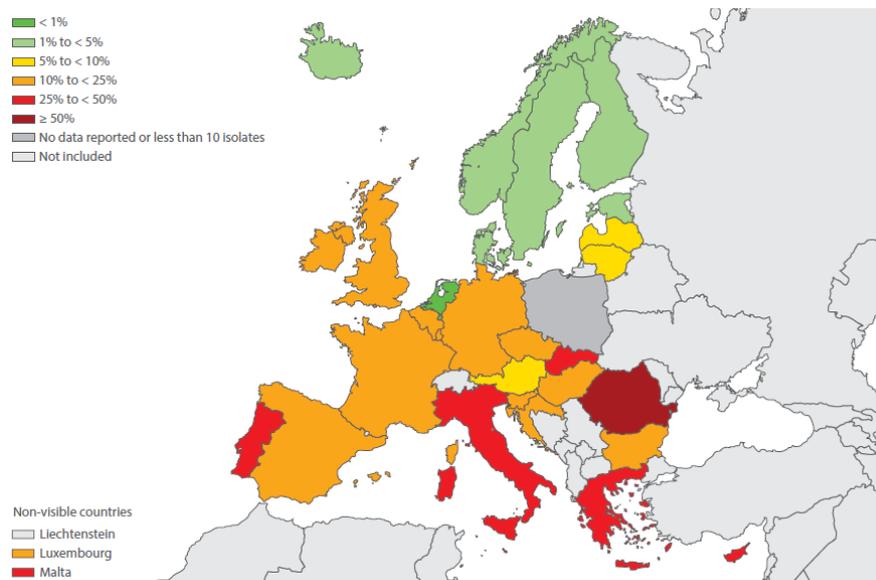


Abb.1: Auftreten von MRSA in untersuchten Isolaten in Europa, 2014 (European Antimicrobial Resistance Surveillance-Network, 2014).

1.2.3 Gramnegative Stäbchenbakterien

Die IDSA zählt von den gramnegativen Stäbchenbakterien: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii* zu den heutzutage wichtigsten Bakterien für die die Therapiemöglichkeiten begrenzt sind (siehe 1.2).

a) *Escherichia coli*

Escherichia coli ist ein gramnegatives sporenloses Stäbchenbakterium. Die fakultativ pathogene Form ist Bestandteil der residenten Darmflora des Menschen. Als häufigster Erreger nosokomialer Infektionen kommt *E.coli* eine große klinische Bedeutung zu. Er führt zu Harnwegsinfektionen, Sepsis, Hautinfektionen, neonataler Meningitis, spontaner und postchirurgischer Peritonitis. Das Bakterium besitzt Antibiotikaresistenzen durch die Bildung zahlreicher Beta-Laktamasen, die in der Lage sind, Beta-Laktam-Antibiotika zu spal-

ten. Eine Antibiotikatherapie sollte daher immer streng nach Antibiogramm erfolgen (ALLEX-Kompendium, 2012).

b) *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae ist wie *E.coli*, ein gramnegatives sporenloses und fakultativ pathogenes Stäbchenbakterium, es zählt zu der Gattung *Klebsiella*. Es verursacht häufig Infektionen des unteren Respirationstraktes (Friedländer-Pneumonie), Infektion des Harntraktes und des Blutsystems. *Klebsiella pneumoniae* zeigt eine natürliche Resistenz gegen Penicillin G und Aminopenicilline (ALLEX-Kompendium, 2012).

c) *Acinetobacter baumannii*

Acinetobacter baumannii ist ein Vertreter der Gattung *Acinetobacter* und stellt damit ein gramnegatives, aerobes Stäbchenbakterium dar. Als Erreger von Harn-, Wund- und Atemwegsinfektionen bis hin zur nosokomialen Pneumonie und Sepsis gewinnt *A. baumannii* zunehmend an klinischer Bedeutung (Robert-Koch-Institut, Epidemiologisches Bulletin Nr.32, 2013).

In Deutschland beträgt nach Daten des ECDC (Annual Epidemiological Report, 2012) die Prävalenz für *Acinetobacter* bei Pneumonien auf Intensivstationen etwa 2 %. In vielen tropischen und subtropischen sowie trocken-warmen Gebieten ist *A. baumannii* demgegenüber einer der wichtigsten Keime auf Intensivstationen überhaupt (Llaca-Diaz et al., 2012). Einen weiteren Bekanntheitsgrad in der Öffentlichkeit erlangte *A. baumannii* als häufiger Verursacher von Wundinfektionen (> 30 %) bei US-Soldaten, die bei Einsätzen im Irak und in Afghanistan verletzt wurden („Iraqibacter“) (Griffith et al., 2006).

d) *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa ist ein typischer Nass- oder Pfützenkeim und stellt ein strikt aerobes Bakterium dar. Typische nosokomiale Infektionen sind Brandwunden und postoperative Wundinfektionen, Infektionen des Respirationstraktes durch kontaminierte Geräte, Lungeninfekt bei zystischer Fibrose und rezidivierende Harnwegsinfektionen.

Das Bakterium ist sehr unempfindlich bzw. resistent gegen zahlreiche Antibiotika. Am besten eignen sich Kombinationen aus Beta-Laktamen und Aminoglykosidantibiotika (ALLEX-Kompendium, 2012).

e) *Resistenz/Multiresistenz gramnegativer Stäbchenbakterien*

Für die Beschreibung antibiotikaresistenter Mikroorganismen wurden traditionell bestimmte Leitantibiotika verwendet, gegen die die Erreger phänotypisch resistent waren,

z. Bsp.: Methicillin-resistenter *St. aureus* (MRSA) oder Vancomycin-resistente Enterococ-
cen (VRE) (Bundesgesundheitsblatt, 2012).

Auch für gramnegative Stäbchenbakterien wurden die Resistenzeigenschaften zunächst
phänotypisch als erweiterte Resistenz gegenüber Beta-Laktamantibiotika in Form von
ESBL beschrieben (Knothe et al., 1983, Bush et al., 1995,).

Durch voranschreitende Entwicklung und Entdeckung zahlreicher resistenz-vermittelnder
Enzyme, sowie dem Auftreten von Beta-Laktamasen in verschiedenen Bakteriengattungen
reicht diese Art der Einteilung nicht mehr aus (Bundesgesundheitsblatt, 2012).

In der Literatur gibt es verschiedene Ansätze zur Definition multiresistenter gramnegati-
ver Stäbchen. Gemeinsam ist den Begriffsbestimmungen, dass die Klassifizierung nach
Resistenz gegenüber verschiedenen Antibiotikagruppen erfolgt (Kluytmans-Vandenbergh
et al., 2005, Pop-Vicas et al., 2005, Siegel et al., 2007, Mattner et al., 2012).

Für die Unterscheidung multiresistenter gramnegativer Bakterien wurden in dieser Arbeit
die Definitionen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am
Robert-Koch-Institut (KRINKO) genutzt. Es wird die Resistenz gegenüber den Antibiotika
betrachtet, die als primäre antibakterielle Therapeutika bei schweren Infektionen einge-
setzt werden (Acylureidopenicilline, Cephalosporine der 3. und 4. Generation, Carba-
peneme und Fluorchinolone).

Tabelle 1 zeigt die entsprechenden Definitionen für 3MRGN (Multiresistente gramnegative
Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen) und 4MRGN (Multiresistente
gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen) auf.

4MRGN schließt auch die Panresistenz ein (Bundesgesundheitsblatt, 2012).

Tabelle 1: Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen auf dem Boden ihrer
phänotypischen Resistenzeigenschaften, entsprechend den KRINKO-Kriterien (Bundesge-
sundheitsblatt, 2012).

Antibiotika- gruppe	Leitsubstanz	Enterobakterien 3MRGN 4MRGN	Pseudomonas 3MRGN (nur 1 von 4 ist S) 4MRGN	A.baumannii 3MRGN 4MRGN
Acylureido- penicilline	Piperacillin	R R	R	R R
3./4. Generati- on Cephalospo- rine	Cefotaxim/ Cefatzidim	R R	R	R R
Carbapeneme	Imipenem/ Meropenem	S R	R	S R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R R	R	R R

Legende: **R:** Resistent oder intermediär empfindlich, **S:** Sensibel, **MRGN:** Multiresistente gramnegative Stäbchen.

1.3 Historie

In den letzten Jahrzehnten standen vor allem grampositive Infektionserreger, MRSA und VRE, im Vordergrund des Interesses der Hygiene und Infektionsprävention. Inzwischen kommt es zunehmend zum Auftreten von gramnegativen Infektionserregern. Diese sind neben anderen Antibiotikagruppen auch gegen alle β -Laktamantibiotika resistent und rückten somit in den Fokus des Interesses (Mauldin et al., 2010, Noll et al., 2012). In einer Auswertung der Daten im Zeitraum von 2008 bis 2011 zeigt die Studie von Noll et al. (2012), dass die Häufigkeit von MRSA in der stationären Versorgung nach stagnierenden Werten oberhalb der 20 % in der Zeit von 2010 auf 2011 erstmals eine Abnahme erzielte. Die Nichtempfindlichkeit gegenüber Cefotaxim als Indikator für das mögliche Vorliegen einer ESBL bei E. coli zeigt im betrachteten Zeitraum in der stationären Versorgung ansteigende Tendenz und bei Klebsiella pneumoniae ein konstant hohes Auftreten.

Auf Grund dieser Resistenzentwicklung wurde 2007 in Deutschland das Projekt Antibiotic-Resistance-Surveillance (ARS) realisiert, mit dem Ziel eine repräsentative Datenbasis für die Antibiotikaresistenz sowohl im ambulanten als auch im stationären Sektor für Deutschland zu erarbeiten (Noll et al., 2012).

1.4 Bedeutsamkeit des Themas

Die abnehmende Wirksamkeit vorhandener Antibiotika führt zu einer insuffizienten Therapie. Die Entwicklung neuer Medikamente im Kampf gegen die Resistenzbildung ist kostspielig und zeitintensiv (Boucher et al., 2009, Karageorgopoulos et Falagas, 2009). Das führt perspektivisch zu einem schlechteren Behandlungsergebnis für die Patienten. Es kommt zu wiederkehrenden Infektionen und in seltenen Fällen sogar zum Tod der Patienten (Roberts et al., 2009).

Weitere Konsequenzen sind die ökonomischen Belastungen. Die Studie von Chandy et al (2014) befasst sich mit der Resistenzentwicklung in unterentwickelten Ländern, insbesondere Indien. Neben einer erhöhten Mortalitätsrate werden auch erhöhte Behandlungskosten als Konsequenz der Antibiotikaresistenz beschrieben. Ebenso zeigt Lloyd-Smith et al. (2013), dass Infektionen mit VRE zur Verlängerung der Hospitalisierung und zusätzlichen Behandlungskosten in einem kanadischen Krankenhaus führten.

In Europa entstehen durch multiresistente Erreger Extrakosten und Produktionsverluste von mindestens 1,5 Billionen Euro jedes Jahr (ECDC/EMEA Technical Report, 2009).

In Deutschland werden durch die KRINKO Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle resistenter Erreger in Gesundheitseinrichtungen vorgegeben.

Diese umfassen neben der Durchführung der Basishygienemaßnahmen (Händehygiene, Tragen von Einmalhandschuhen), die Schulung und Aufklärung von Personal und Patienten, Screeningmaßnahmen, Barrieremaßnahmen mit Unterbringung in Einzelzimmern (bzw. eine Kohortierung) und das Tragen von zusätzlicher Schutzkleidung bei Patientenkontakt (Einmalhandschuhe, erregerdichte Schutzkittel, Mund-Nasen-Schutz).

Des Weiteren wird nach Detektion der betroffenen Patienten eine Keimsanierung empfohlen (Bundesgesundheitsblatt, 2012 und 2014).

Diese Maßnahmen implizieren ebenfalls einen zusätzlichen finanziellen Aufwand (Lloyd-Smith et. al., 2013, Brigand et. al., 2015).

Es existieren einige Studien, die sich mit den Auswirkungen der Resistenzentwicklung in Bezug auf die Gesundheitskosten und die Patientenversorgung beschäftigen. Jedoch unterscheiden sich die Studienbedingungen und Methodik stark voneinander und es gibt Wissenslücken, die noch zu schließen sind.

2 Zielstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Auswertung aller Daten der Patienten, die im Jahr 2011 mit einem resistenten Erreger kolonisiert oder infiziert waren und zugleich stationär in der Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikum Halle versorgt wurden sind.

Dabei sollen einerseits typische Merkmale betroffener Patienten charakterisiert werden. Weiterhin soll auf Seiten der Erreger ein Überblick über die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Spezies erfolgen und zwischen Kolonisation und Infektion der Patienten unterschieden werden.

Basierend auf dem Hintergrundwissen über die finanziellen und gesundheitlichen Belastungen der zunehmenden Resistenzentwicklung in der Welt; liegt der Schwerpunkt der Arbeit darauf, Patienten mit Nachweis resistenter Erreger mit einer Kontrollgruppe zu vergleichen. Dazu werden die Dauer der Hospitalisierung, die Anzahl und Kosten durchgeführter diagnostischer Verfahren, die Antibiotikagabe und das Behandlungsergebnis charakterisiert. Es wird versucht, anhand der hierbei erzielten Ergebnisse, Hinweise für die Bedeutung der Resistenzentwicklung für eine internistische Klinik in Deutschland zu generieren.

Dabei steht auch die Frage im Fokus, in wieweit eine Kolonisation, die ja keine Erkrankung des Patienten darstellt, bereits zu einer Aufwands- und Kostensteigerung führt.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkontingent

3.1.1 Fallgruppe

Im Jahr 2011 wurden in der Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums Halle 1698 Patienten behandelt. Eine entsprechende Fallliste wurde aus dem Klinikinformationssystem des Universitätsklinikums Halle generiert. Diese Liste wurde mit einer Aufstellung der zu erfassenden Erreger gemäß §23 Abs.1 S.1 des Infektionsschutzgesetz (IfSG) abgeglichen, die vom Institut für Mikrobiologie im Rahmen der vorbeschriebenen Berichterstattung erstellt wurde. Für das Jahr 2011 umfasst diese Liste insgesamt 309 Nachweise von Bakterien mit besonderem Resistenzmuster.

Wurden bei einem Patienten im Verlauf mehrfach resistente Erreger nachgewiesen, wurde jeweils der erste Nachweis als ein Fall gewertet. Dies galt sowohl für den wiederholten Nachweis des gleichen Bakteriums, als auch für den Nachweis anderer resistenter Erreger. Letztlich konnten von den 1698 Patienten, 137 Fälle (8,0%) identifiziert werden, die mit einem resistenten Erreger kolonisiert oder infiziert waren.

Im Jahr 2011 wurde kein universelles Screening von Patienten auf resistente Erreger durchgeführt. Abstriche wurden angefertigt, wenn eine Besiedlung bei früheren stationären Aufenthalten vorgelegen hatte oder aufgrund von Zuweiserinformationen anzunehmen war. Weitere mikrobiologische Untersuchungen erfolgten jeweils bei klinischer Indikation, z.Bsp.: bei Infektionsverdacht.

Zum erfassten Keimspektrum zählen resistente Formen von *E. faecialis* (Gentamycin High-Level-Resistenz), *E.coli.*, *E.faecium* (Gentamycin High-Level-Resistenz), *Klebsiella spp.*, *St. aureus* (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, *E.faecium* (VRE), *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Serratia marcescens*, *E.faecialis* (VRE), *Streptococcus pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter spp.*, *Enterococcus spp.* Alle Erreger wurden dabei gleichwertig betrachtet, unabhängig von der Ausprägung der Resistenzlage. Von den 137 identifizierten Patienten wurden die Daten; Alter, Geschlecht, Haupt- und Nebendiagnosen (betreffend Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus); in eine Excel-Tabelle erfasst. Danach erfolgte, wie unter 3.1.2 aufgeführt, die Bildung einer Kontrollgruppe.

Zur besseren Vergleichbarkeit, sollten dabei Fall- und Kontrollpatient in ihrer Hauptdiagnose übereinstimmen. Für Patienten, bei denen die Hauptdiagnose „Infektion durch einen resistenten Keim“ war, konnte naturgemäß kein Pendant für die Kontrollgruppe ausge-

wählt werden. Elf Patienten konnten daher nicht für den Gruppenvergleich herangezogen werden. Somit ergab sich eine Fallgruppe bestehend aus 126 Patienten.

3.1.2 Kontrollgruppe

Für jeden Patienten der Fallgruppe wurde aus der Grundgesamtheit der 1698 Patienten ein Pendant mit der gleichen DRG-Hauptdiagnose ausgewählt. Dabei galt zu beachten, dass die Paare in ihrem Geschlecht übereinstimmen, keinen Altersunterschied von mehr als 15 Jahren aufweisen und die Kontrollpatienten nicht in der Fallliste von Trägern resistenter Keime aufgeführt waren. In einem Fall wurden die Datensätze verschiedener Geschlechter verbunden, da kein äquivalenter Partner eruiert werden konnte.

3.2 Vorgehen

3.2.1 Retrospektive Krankenblattanalyse

Nach der Paarbildung von Fällen und Kontrollen ergab sich ein Gesamtkollektiv von 252 Patienten, welche alle in die bereits zuvor erwähnte Excel-Tabelle übernommen wurden. Neben der Aufführung von Alter, Geschlecht, Haupt- und Nebendiagnosen wurden auch die Daten des stationären Aufenthaltes, das diagnostische Procedere, verabreichte Antibiotika sowie das Behandlungsergebnis (verstorben vs. entlassen) erfasst. Des Weiteren wurden die Fallpatienten nach Infektion (n=59) oder Kolonisation (n=67) mit einem Keim differenziert. Kolonisation definiert sich als Trägerschaft, das heißt, es befinden sich zwar Erreger auf Haut oder Schleimhäuten des Menschen, jedoch führt dies nicht zu einer Erkrankung. Infektion bedeutet, dass Erreger durch die Haut oder Schleimhäute eindringen und eine Erkrankung auslösen (Bundesgesundheitsblatt, 2014). Mit der Unterscheidung sollte geprüft werden, welchen Einfluss die Art der Keimbesiedlung für die Patienten hat.

a) Vergleich der Hauptdiagnosen zwischen Fallpatienten und generellem Patientenspektrum

Zu den zehn am häufigsten gestellten Hauptdiagnosen in der KIM II im Jahr 2011 zählten die essentielle Hypertonie (n=104), das akute Nierenversagen (n=100), die seropositive chronische Polyarthrit (n=85), die chronische Nierenkrankheit (n=84), nekrotisierende Vaskulitiden (n=71), Pneumonien (n=70), das Nephrotische Syndrom (n=64), der Systemische Lupus erythematodes (n=64), der Typ-2 Diabetes (n=48), sowie die Herzinsuffizienz (n= 45).

Dieses Diagnosespektrum wurde zu den Hauptdiagnosen der Fallgruppe in Beziehung gesetzt, um die Repräsentativität der Ergebnisse einschätzen zu können.

b) Keimspektrum und Abgrenzung der resistenten Keime

Um das Keimspektrum genauer zu beschreiben, wurden zuerst die absoluten und die relativen Häufigkeiten der 15 verschiedenen Erreger innerhalb des Fallkollektives bestimmt. Danach wurden die Häufigkeiten nach Kolonisation und Infektion unterschieden. Die multiresistenten Keime MRSA, VRE, 3MRGN und 4MRGN wurden auf Grund ihrer klinischen Bedeutsamkeit noch einmal separat dargestellt.

Mit Hilfe der Resistogramme vom Institut für Mikrobiologie konnten die vier Problemkeime in ihrer Anzahl bestimmt werden.

c) Verweildauer

Die Verweildauer stellt einen wichtigen Parameter für den krankenhausbedingten Aufwand dar. Sie ergab sich aus der Differenz des Datums der stationären Entlassung und Aufnahme. Es wurde untersucht, ob ein Unterschied bezüglich der Verweildauer zwischen kolonisierten, infizierten und Kontroll-Patienten besteht, und ob patientenspezifische Faktoren wie Alter, Niereninsuffizienz oder Diabetes mellitus die Liegedauer beeinflussen.

d) Diagnostik

Während der Hospitalisierung wurden verschiedene diagnostische Verfahren bei den Patienten angewandt. Diese Untersuchungen wurden in der Excel-Tabelle quantitativ erfasst und zwischen bildgebenden Verfahren (Röntgen, CT, MRT, Szintigraphie, Sonographie) endoskopischen Eingriffen (Gastroskopie, Koloskopie, Rektoproktoskopie, Bronchoskopie) Herzkatheteruntersuchungen und Funktionsdiagnostik (transösophageale und trans-thorakale Echokardiographie, EKG, Langzeit-EKG, Langzeit-RR) unterschieden. Die Bestimmung der direkten Kosten durch die Anwendung der diagnostischen Maßnahmen war nicht möglich, da hierfür keine geeigneten Einzelkostensätze zur Verfügung standen. Um dennoch einen relativen Vergleich zwischen Fall- und Kontrollgruppe anstellen zu können, wurde auf die Gebührenordnung für Ärzte (GoÄ) zurückgegriffen. Dabei ist klar, dass hier keine echten Krankenhauskosten abzuleiten waren (GoÄ-Ziffern werden lediglich in der ambulanten privatärztlichen Abrechnung verwendet).

e) Antibiotika

Bei Infektionen mit resistenten und multiresistenten Keimen spielt die Wahl des Antibiotikums eine große Rolle. Entsprechend Resistogramm können nur bestimmte Wirkstoffklassen eingesetzt werden. Dies führt zu der Annahme, dass es Unterschiede in der Antibiotikatherapie zwischen Fall- und Kontrollgruppe geben muss. Um dies zu prüfen, wurde in beiden Gruppen extrahiert, ob und welches Antibiotikum eingesetzt wurde.

Diese Informationen wurden in der Excel-Tabelle erfasst und nach absoluter Häufigkeit tabellarisch sortiert. Außerdem galt es, die Kosten, die durch diese Therapie entstanden sind, zu betrachten. Da durch Aktenanalyse nicht genau genug hervorgeht, wie lange und auf welchem Weg das entsprechende Antibiotikum verabreicht wurde, ist eine Kategorisierung der Wirkstoffe nach Preis notwendig gewesen. Dies erfolgte nach Abschätzung der Tagestherapiekosten, orientiert an den Handelspreisen der Roten Liste. Insgesamt konnten die Antibiotika in vier verschiedene Preiskategorien unterteilt werden.

f) Behandlungsergebnis

Das Behandlungsergebnis erfasst, ob die Patienten verstorben sind oder entlassen wurden.

3.2.2 Statistische Auswertung

Die Datenerfassung erfolgte im Microsoft Excel ® Version 2010.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm Prism ® Version 6.01 (GraphPad Software Incorporated, San Diego, CA, USA). Dabei wurde für die dichotomen Variablen Geschlecht (w/m), Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz (ja/nein), Antibiotikagabe (ja/nein) und Behandlungsergebnis (verstorben/entlassen) der exakte Fisher-Test genutzt.

Verweildauer, Alter, sowie Anzahl durchgeführter diagnostischer Verfahren und den damit verbundenen Kosten wurden zwischen den Patientengruppen mittels Wilcoxon-Test verglichen.

Um innerhalb der Fallgruppe zwischen den kolonisierten und infizierten Patienten zu unterscheiden, wurden die Parameter Verweildauer und diagnostischer Aufwand mittels Mann-Whitney-Test separat betrachtet.

Für die Auswertungen wurden die Medianwerte, die Perzentilen (25. und 75. Perzentile), sowie die p-Werte genutzt. Als signifikant galten Unterschiede mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit (p-Wert) < 0,05.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

4.1.1 Häufigkeitsverteilung der Hauptdiagnosen

In der Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikum Halle (Schwerpunkt für Nephrologie und Rheumatologie) wurden im Jahr 2011 1698 Patienten stationär behandelt. Die zehn häufigsten Hauptdiagnosen sind in Abbildung 2 dargestellt. Die essentielle Hypertonie (6,0%), das akute Nierenversagen (5,8%) und die seropositive chronische Polyarthrit (5,0%) stehen dabei an erster Stelle.

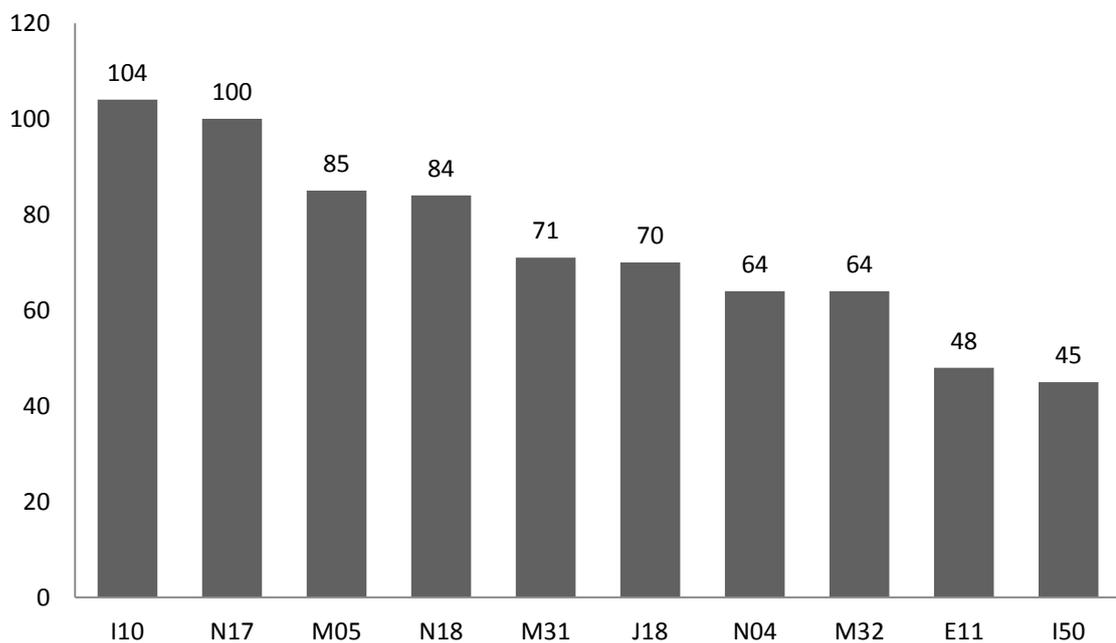


Abb.2: Säulendiagramm zur Darstellung des Diagnosespektrums im Jahr 2011.

Legende: **X-Achse:** ICD-Code für die Hauptdiagnosen, **y-Achse:** Absolute Häufigkeit der Hauptdiagnosen, **I10:** Essentielle Hypertonie, **N17:** Akutes Nierenversagen, **M05:** Seropositive chronische Polyarthrit, **N18:** Chronische Nierenkrankheit, **M31:** sonstige nekrotisierende Vaskulopathien, **J18:** Pneumonie, **N04:** Nephrotisches Syndrom, **M32:** Systemischer Lupus erythematoses, **E11:** Diabetes mellitus Typ-2, **I50:** Herzinsuffizienz

In 137 Fällen (8%) wurde ein resistenter Keim festgestellt (siehe Abb.3).

Wurden Patienten im Untersuchungszeitraum mehrfach auf der KIM II behandelt, wurde in der Studie immer nur der erste stationäre Aufenthalt als ein Fall gewertet.

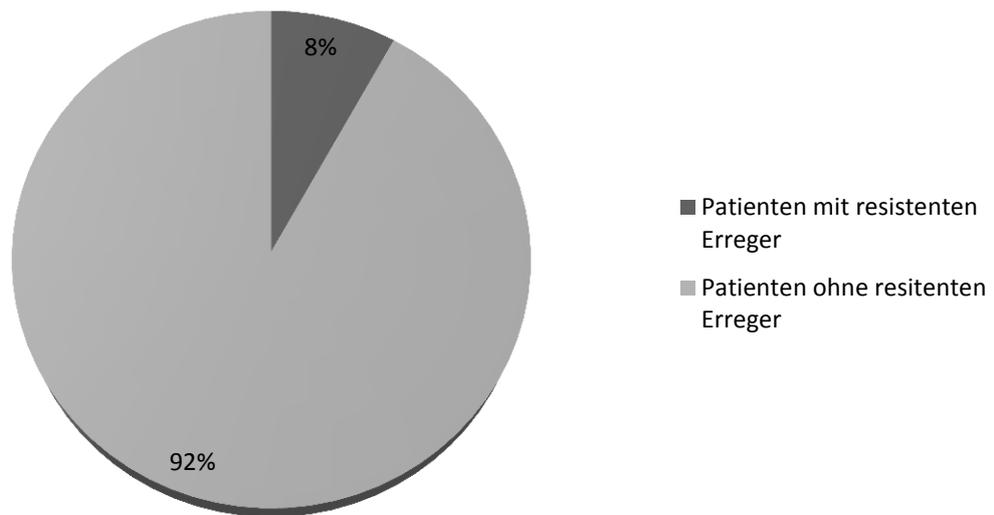


Abb.3: Kreisdiagramm zur relativen Häufigkeit des Vorkommens resistenter Keime auf der KIM II im Jahr 2011.

Das Diagnosespektrum dieser 137 Patienten ist in Abbildung 4 (dunkelgraues Diagramm) dargestellt. Im Unterschied zu den in Abbildung 2 (hellgraues Diagramm, siehe auch S.13) beschriebenen Diagnosen, erfolgte die Behandlung hier am häufigsten wegen akutem Nierenversagen (11,7%), gefolgt von Pneumonie (7%), Sepsis (4%), chronische Nierenkrankheit (4%) und sonstigen Erkrankungen am Harnsystem.

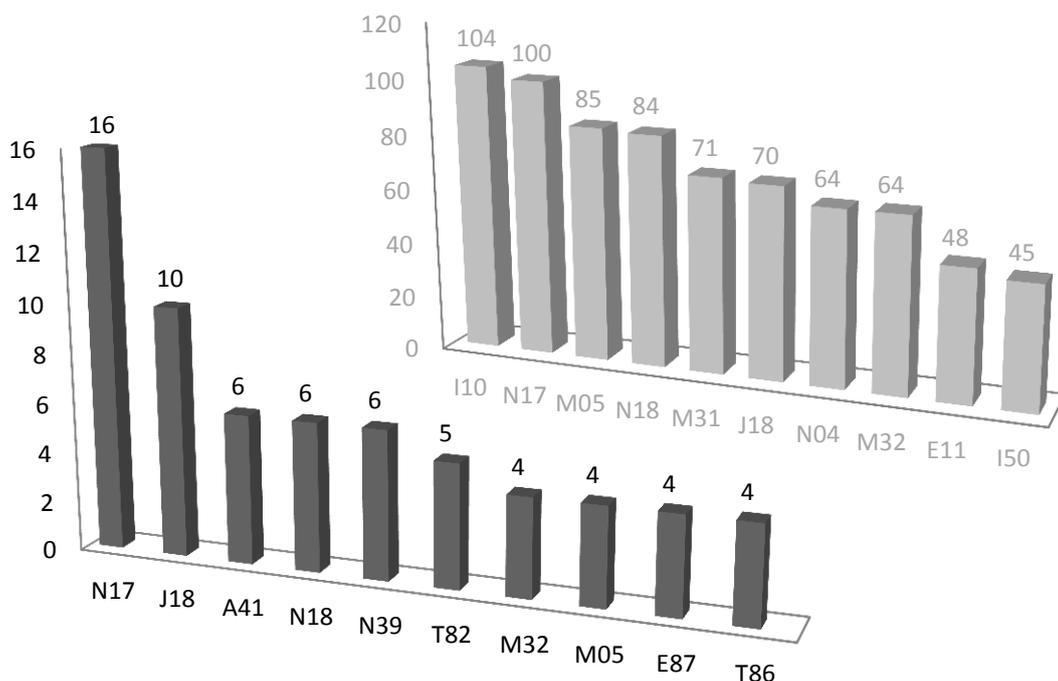


Abb.4: Säulendiagramm zu Hauptdiagnosen bei Patienten mit resistenter Keimbesiedlung, (dunkelgrau), vergleichend hierzu die Aufgliederung bei allen Patienten der Klinik (hellgrau).

Legende: **X-Achse:** ICD-Code der 10 häufigsten Hauptdiagnosen in der Fallgruppe, **y-Achse:** Absolute Häufigkeit der Hauptdiagnosen, **N17:** Akutes Nierenversagen, **J18:** Pneumonie, **A41:** Sepsis, **N18:** Chronische Nierenkrankheit, **N39:** Sonstige Krankheiten des Harnsystems, **T82:** Komplikationen durch Prothesen, Implantate und Transplantate im Herz-und Gefäßsystem, **M32:** Systemischer Lupus erythematodes, **M05:** Seropositive chronische Polyarthritits, **E87:** Störungen im Wasser-und Elektrolythaushalt, sowie im Säure-Basenhaushalt, **T86:** Versagen und Abstoßung transplantiertes Organe

4.1.2 Unterscheidung Fall-und Kontrollgruppe

Nach der Filterung der 137 Patienten mit antibiotikaresistenten Erregern im Untersuchungszeitraum erfolgte eine diagnose-gematchte Zuordnung von Kontrollpatienten. Jedes Fall-Kontrollpaar weist die gleiche Hauptdiagnose auf, hat einen Altersunterschied von maximal 15 Jahren und stimmt im Geschlecht (mit einer Ausnahme) überein. Elf der insgesamt 137 Keimträger konnten nicht für einen Gruppenvergleich aufgenommen werden, da als Hauptdiagnose „Infektion mit resistentem Keim“ gestellt wurde und somit eine Zuordnung von Kontrollpersonen nicht möglich war (siehe 3.1.1).

Damit umfasst das Patientenkollektiv 252 Patienten, aufgeteilt in 126 Fälle und 126 Kontrollen.

Neben den erfassten Hauptdiagnosen wurde in dieser Studie auch das Auftreten von Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz als Nebendiagnosen erfasst.

Im Folgenden werden Alter, Geschlecht, sowie die eben aufgeführten Nebendiagnosen in beiden Gruppen verglichen.

In der Fallgruppe sind mindestens die Hälfte der Patienten 74,5 Jahre oder älter (25.-75. Perzentile, 64,6-82,3 Jahre). In der Kontrollgruppe dagegen liegt der Medianwert bei 73,6 Jahren (25.-75. Perzentile, 61,2-80,4 Jahre). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,05$), trotz der Eingrenzung auf einen Altersunterschied von maximal 15 Jahren zwischen den Paaren. Der Medianwert für das Gesamtkollektiv entspricht 74,3 Jahre (25.-75. Perzentile, 62,1-81,5 Jahre). Insgesamt sind von den 252 Patienten 161 weiblich und 91 männlich. In Bezug auf das Vorliegen eines Diabetes mellitus und einer Niereninsuffizienz gibt es statistisch keinen Unterschied (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Vergleich von Fall- und Kontrollgruppe hinsichtlich Alter und Geschlecht, sowie des Vorliegens einer Niereninsuffizienz und eines Diabetes mellitus.

	Fallgruppe	Kontrollgruppe	Gesamtkollektiv	p-Wert
Anzahl	126	126	252	
Alter in Jahren	74,5 (64,6-82,3)	73,6 (61,2-80,4)	74,3 (62,1-81,5)	0,0005
Geschlecht w/m	80/46	81/45	161/91	1,00
Diabetes mellitus ja/nein	58/68	59/67	117/135	1,00
Niereninsuffizienz ja/nein	71/55	69/57	140/112	0,8992

Legende: Die Werte entsprechen den Medianwerten, sowie der 25. und 75. Perzentile (Alter), bzw. den absoluten Häufigkeiten (Geschlecht, Diabetes, Niereninsuffizienz) **w:** Weiblich, **m:** Männlich, **p-Wert:** Mittels exakten Fisher-Test (Geschlecht, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz) bzw. Wilcoxon-Test (Alter).

4.2 Resistente Erreger

4.2.1 Unterscheidung zwischen Kolonisation und Infektion

Von insgesamt 137 Fällen mit resistantem Keimnachweis waren 67 Patienten kolonisiert und 70 Patienten infiziert.

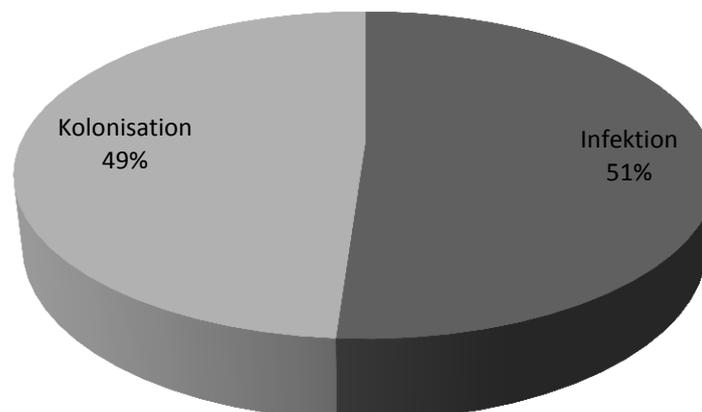


Abb.5: Kreisdiagramm zur prozentualen Verteilung von Kolonisation und Infektion bei allen Fällen mit resistentem Erreger.

Nach dem Ausschluss von 11 Patienten für den Gruppenvergleich (siehe 3.1.1), lag die Häufigkeitsverteilung bei 53% für Patienten mit einer Kolonisation (n= 67) und bei 47% für Patienten mit einer vorliegenden Infektion (n=59).

4.2.2 Art der Erreger

Die systemische Erfassung von Erregern mit besonderem Resistenzmuster umfasst insgesamt 15 Bakterienspezies. Am häufigsten vertreten waren dabei E.faecialis (Gentamycin High-Level-Resistenz) und E.coli mit einer relativen Häufigkeit von 34% und 32%. E.faecialis (VRE), Streptococcus pneumoniae, Enterobacter cloacae, Citrobacter spp. und Enterococcus spp. konnten bei keinem der 137 untersuchten Patienten nachgewiesen werden. Des Weiteren ist zu erkennen, dass das Keimspektrum zwischen kolonisierten und infizierten Patienten nicht differiert (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Keimspektrum der Fallpatienten insgesamt, sowie Vergleich zwischen Infektion und Kolonisation. Angabe der absoluten und relativen Häufigkeit von resistenten Erregern innerhalb des Untersuchungszeitraumes.

Keimart	n ge- samt	Rel. Häuf. Gesamt	n Koloni- sation	Rel. Häuf. Kolonisa- tion	n Infek- tion	Rel. Häuf. Infekti- on
E.faecialis (Gen- tamycin High- Level-Resistenz)	47	34%	28	42%	19	27%
E.coli	45	33%	19	28%	26	38%
E.faecium (Gen- tamycin High- Level- Resistenz)	12	9 %	7	10%	5	7%
Klebsiella spp.	11	8 %	6	9%	5	7%
St. aureus (MRSA)	9	7 %	2	4%	7	10%
Pseudomonas aeruginosa	4	4%	2	4%	2	3%

E.faecium (VRE)	3	2%	1	1%	2	3%
Acinetobacter baumannii	2	1%	0	0	2	3%
Stenothrophomonas maltophilia	2	1%	1	1%	1	1%
Serratia marcescens	2	1%	1	1%	1	1%
E.faecialis (VRE)	0	0	0	0	0	0
Streptococcus pneumoniae	0	0	0	0	0	0
Enterobacter cloacae	0	0	0	0	0	0
Citrobacter spp.	0	0	0	0	0	0
Enterococcus spp.	0	0	0	0	0	0
Gesamt	137	100%	67	100%	70	100%

Auf Grund der klinischen Bedeutsamkeit werden in Tabelle 4 die multiresistenten Keime MRSA, 3MRGN, 4MRGN und VRE in der Anzahl ihres Vorkommens noch einmal separat aufgeführt. Insgesamt lag in 25 Fällen einer dieser Keime vor. 4MRGN konnte nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 4: Darstellung absoluter und relativer Häufigkeiten von MRSA, VRE, 3MRGN/4MRGN.

Keim/ Häufigkeiten	MRSA	VRE	3MRGN	4MRGN	Sonstige	Gesamt
Abs. Häufig.	9	3	13	0	112	137
Rel. Häufig.	6,6%	2,2%	9,5%	0	81,7%	100%

4.3 Bedeutung von Kolonisation/Infektion für den stationären Aufenthalt

4.3.1 Verweildauer

a) Vergleich Fall- und Kontrollgruppe

Die Patienten des Studienkollektives wiesen eine Krankenhausverweildauer von im Median 10 Tagen (25.-75. Perzentile, 7-17 Tage) auf.

Die Patienten der Fallgruppe und die der Kontrollgruppe unterscheiden sich statistisch in ihrer Liegedauer ($p < 0,01$). Der Medianwert in der Fallgruppe entspricht 12 Liegetagen, das bedeutet, mindestens die Hälfte der Patienten haben 12 Tage oder länger im Krankenhaus verbracht (25.-75. Perzentile, 8-22 Tage). Im Vergleich zur Kontrollgruppe sind das mindestens 4 Tage mehr. Die Verweildauer beträgt hier im Median 8 Tage (25.-75. Perzentile, 6-13 Tage).

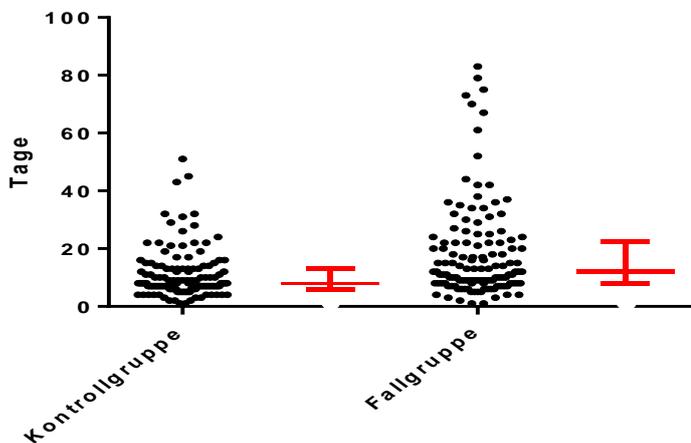


Abb.6: Punktdiagramm zur Verweildauer von Fall- und Kontrollgruppe.

Legende: X-Achse: Kontrollgruppe, Fallgruppe, y-Achse: Liegedauer in Tagen, Rot: Darstellung Medianwert sowie 25. und 75. Perzentile.

b) Vergleich Verweildauer abhängig von Kolonisation vs. Infektion

Beim Vergleich kolonisierter Patienten mit den durch einen Keim infizierten Patienten lässt sich statistisch kein signifikanter Unterschied in der Verweildauer erkennen. Der Medianwert liegt jeweils bei 12 Tagen (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Vergleich der Verweildauer, abhängig von Kolonisation vs. Infektion.

Variable	n	VWD Median	25.-75. Perzentile	p- Wert
Infektion	59	12 d	8-22 d	0,9233
Kolonisation	67	12 d	8-24 d	

Legende: Die Werte entsprechen den Medianwerten, sowie der 25. und 75. Perzentile.

D: Tag, **p-Wert:** Mittels Mann-Whitney-Test.

c) Einfluss von Alter und Nebenerkrankungen auf die Verweildauer

In der folgenden Tabelle 6 ist erkennbar, dass weder das Alter (Unterscheidung, ob die Patienten älter oder jünger als 75 Jahre sind) noch die Nebenerkrankungen Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz innerhalb des Patientenkollektives einen Einfluss auf die Verweildauer haben. Der p-Wert ist stets > 0,05.

Tabelle 6: Einfluss von Alter und Komorbiditäten auf die Verweildauer.

Variable	n	VWD Median	25.-75. Perzentile	p-Wert
Alter < 75 J	136	10 d	7 -17 d	0,7120
Alter ≥ 75 J	116	9,5 d	7-19,5 d	
Niereninsuffizienz ja	112	9 d	7-16 d	0,2514
Niereninsuffizienz Nein	140	11 d	7-19,75 d	
Diabetes mellitus ja	135	9 d	7-17 d	0,2711
Diabetes mellitus Nein	117	10 d	7-17,5 d	

Legende: Die Werte entsprechen den Medianwerten, sowie der 25. und 75. Perzentile.

D: Tag, **p-Wert:** Mittels Mann-Whitney-Test

4.3.2 Diagnostik

a) Vergleich Fall- und Kontrollgruppe

Während des Krankenhausaufenthaltes werden verschiedene diagnostische Verfahren zur bestmöglichen Therapie der Patienten durchgeführt. Diese Untersuchungen wurden für alle Patienten der Studie erfasst und in Anzahl und Kosten (zum Zweck der Vergleichbarkeit mit Äquivalenzkosten nach GoÄ) miteinander verglichen (siehe Abb.7 und Abb.8).

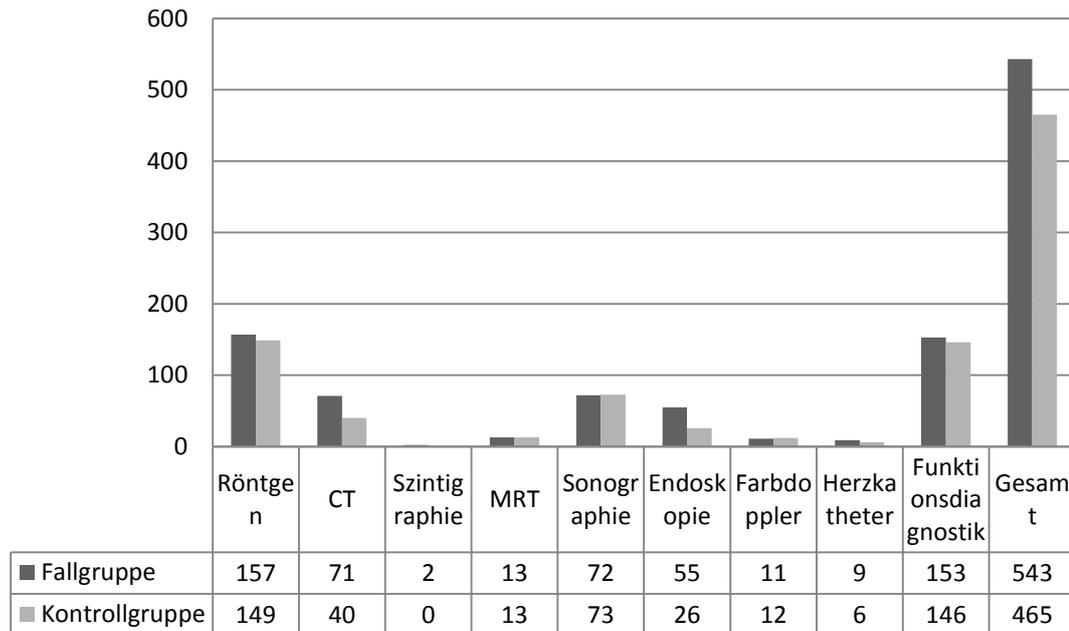


Abb.7: Säulendiagramm zum Vergleich der Anzahl diagnostischer Verfahren in Fall- und Kontrollgruppe.

Legende: **X-Achse:** Diagnostische Verfahren, **Röntgen:** Thorax, Abdomen, Becken, Schulter, Ellenbogen, Unterarm, Hand, Knie, Unterschenkel, Fuß, Nasennebenhöhlen, **CT:** Schädel, Hals, Nasennebenhöhlen, Thorax, Abdomen, Becken, Extremität, Wirbelsäule, Ganzkörper, Angio-CT, PET, SPECT, **Szintigraphie:** Schilddrüse, Skelett, **MRT:** Schädel, Schulter, Wirbelsäule, Extremitäten, Abdomen, -Angio, **Sonographie:** Abdomen, Schilddrüse, Kopf, Hals und Endosonographie, **Endoskopie:** Gastroskopie, Koloskopie, Rektoproktoskopie, Bronchoskopie. **Farbdoppler- Sonographie:** Becken, Bein, hirnversorgende Gefäße, **Funktionsdiagnostik:** Transösophageale Echokardiographie, transthorakale Echokardiographie, EKG, Langzeit-EKG, und Langzeit-RR, **y-Achse:** Anzahl diagnostischer Verfahren.

In der Graphik ist erkennbar, dass das Röntgen, gefolgt von der Funktionsdiagnostik und Sonographie, die häufigste Untersuchungsmethode darstellt. Dies gilt sowohl für die Fall- als auch Kontrollgruppe.

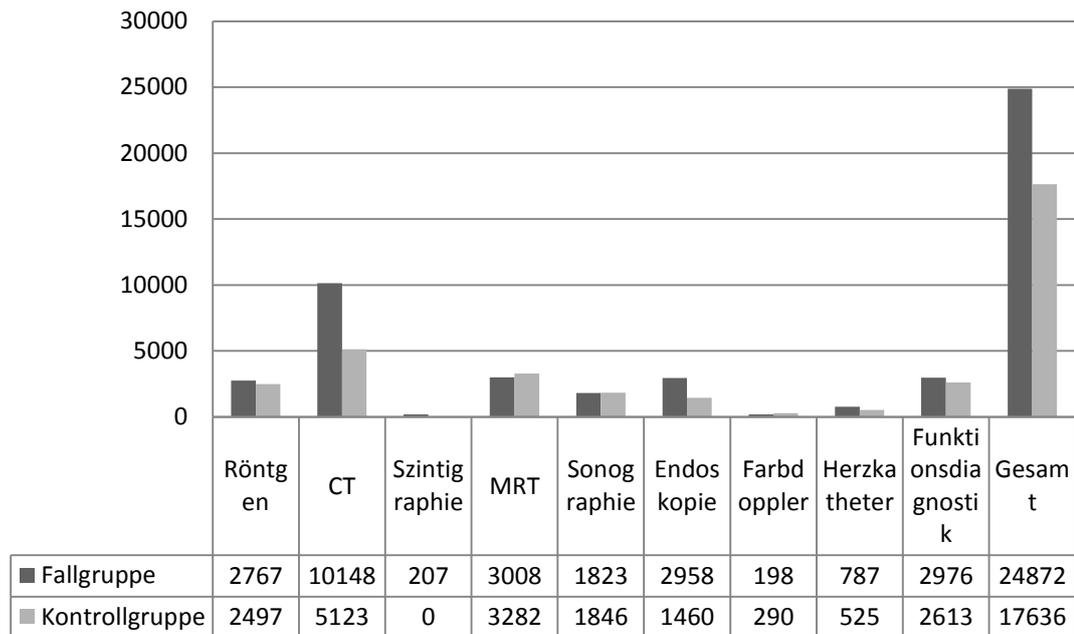


Abb.8: Säulendiagramm zum Kostenvergleich (in €) nach GoÄ der diagnostischen Verfahren.

Legende: **X-Achse:** Diagnostische Verfahren (entsprechen Spektrum aus Abbildung 7), **y-Achse:** Gesamtkosten diagnostischer Verfahren in Euro.

In beiden Gruppen wurden die meisten finanziellen Mittel für CT-Untersuchungen ausgegeben. An zweiter und dritter Stelle liegen MRT-Untersuchungen und die Funktionsdiagnostik. Es ist festzustellen, dass sich Fall- und Kontrollgruppe in der Anzahl durchgeführter diagnostischer Verfahren und in den daraus resultierenden Kosten statistisch signifikant unterscheiden ($p < 0,0001$) (siehe Tabelle 7).

Im Median werden in der Fallgruppe pro Patient 4 Untersuchungen durchgeführt [25.-75. Perzentile, 2-6]. In der Kontrollgruppe sind es nur 3 Untersuchungen [25.-75. Perzentile, 2-5]. Das Gesamtkollektiv liegt mit 3,5 zwischen beiden Gruppen.

In Bezug auf die Kosten wurden in der Kontrollgruppe pro Patient im Median 81 € [25.-75. Perzentile, 35-191 €] für die diagnostischen Untersuchungen ausgegeben. In der Fallgruppe waren es im Vergleich 115€ [25.-75. Perzentile, 38-257€]. Das entspricht in etwa dem 1,4 fachen.

Tabelle 7: Vergleich von Anzahl und Kosten diagnostischer Verfahren in Fall- und Kontrollgruppe, sowie Gesamtkollektiv.

	Fallgruppe	Kontrollgruppe	Gesamtkollektiv	p- Wert
Anzahl n	4 [2-6]	3 [2-5]	3,5 [2-5]	<0,0001
Kosten €	115 [38-257]	81 [35-191]	90 [35-216]	<0,0001

Legende: Die Werte entsprechen den Medianwerten sowie der 25. und 75. Perzentile,

p-Wert: Mittels Wilcoxon-Test

b) Vergleich innerhalb der Fallgruppe

Keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der diagnostischen Verfahren ergab der Vergleich von kolonisierten und infizierten Fallpatienten (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Vergleich Anzahl und Kosten diagnostischer Verfahren von Kolonisation vs. Infektion.

	Anzahl n (Diagnostik)	Kosten in €
Infektion	3 [2-5]	94 [32-207]
Kolonisation	4 [2-7]	153 [40-283]
p-Wert	0,6104	0.4432

Legende: Die Werte entsprechen den Medianwerten, sowie der 25. und 75. Perzentile.

p-Wert: Mittels Mann-Whitney-Test.

4.3.3 Einsatz von Antibiotika

a) Häufigkeit der Antibiotikaverordnung

In der Fallgruppe haben 92 Patienten (73%), davon 38 kolonisiert und 54 infiziert, eine antibiotische Therapie bekommen. Damit wurden 57% der kolonisierten Patienten und 92% der infizierten Patienten antibiotisch behandelt.

In der Vergleichsgruppe ist bei 69 (55%) Probanden ein Antibiotikum zum Einsatz gekommen (siehe Abb.9). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist statistisch signifikant ($p < 0,01$).

Ebenso der Vergleich innerhalb der Fallgruppe zeigt, dass infizierte Patienten statistisch signifikant mehr Antibiotika bekommen haben als kolonisierte Patienten ($p < 0,0001$).

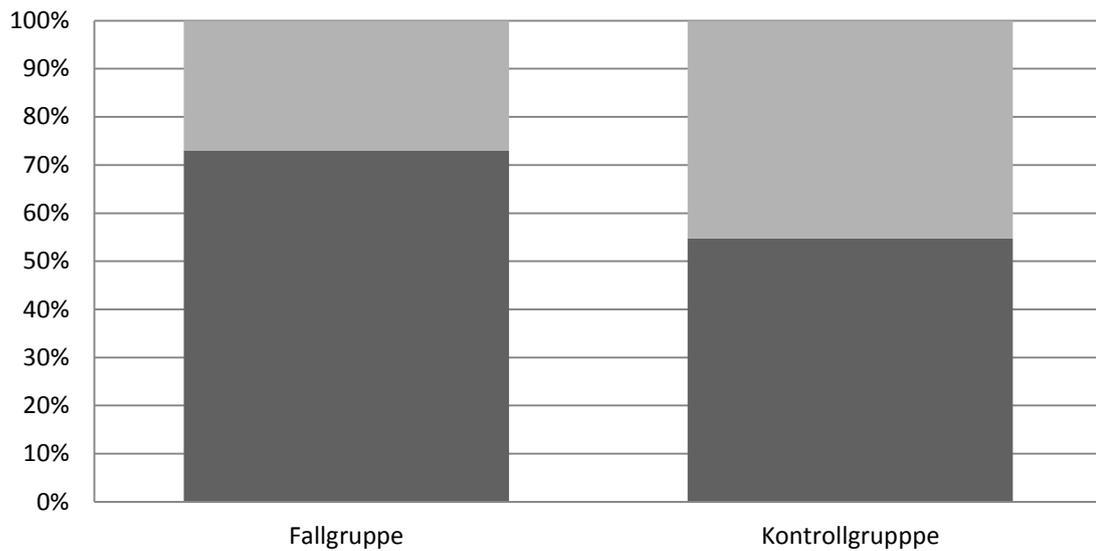


Abb.9: Säulendiagramm zur Relativen Häufigkeit der Antibiotikagabe in Fall-und Kontrollgruppe.

Legende: X-Achse: dunkelgrau = Antibiotikagabe, hellgrau = keine Antibiotikagabe, y-Achse: Relative Häufigkeit der Antibiotikagabe in %.

Die Tabelle 9 zeigt die absoluten Häufigkeiten und die Gesamtanzahl verordneter Antibiotika der Studienteilnehmer. Es ist zu erkennen, dass Cefriaxon (Ceft.), Imipenem und Piperacillin/Tazobactam (Pip./Taz.) in beiden Gruppen am häufigsten angewendet wurden.

Tabelle 9: Absolute Häufigkeiten verordneter Antibiotika in Fall-und Kontrollgruppe.

	Ceft	Imipenem	Pip./Taz	Cefuroxim	Ciprofloxacin	Andere	Gesamt
Fall	22	25	18	13	12	97	187
	Ceft	Imipenem	Pip./Taz.	Ciprofloxacin	Vancomycin	Andere	Gesamt
Kontrolle	24	15	14	11	7	31	102

b) Kategorisierung nach Kosten

Um die Kosten der Antibiotikatherapie besser vergleichen zu können, wurden entsprechend der Handelspreise der Roten Liste, 4 Kategorien erstellt und die Wirkstoffe entsprechend zugeordnet. In der Fallgruppe wurden insgesamt 187 und in der Vergleichsgruppe 102 Antibiotika verabreicht (siehe Abb.10).

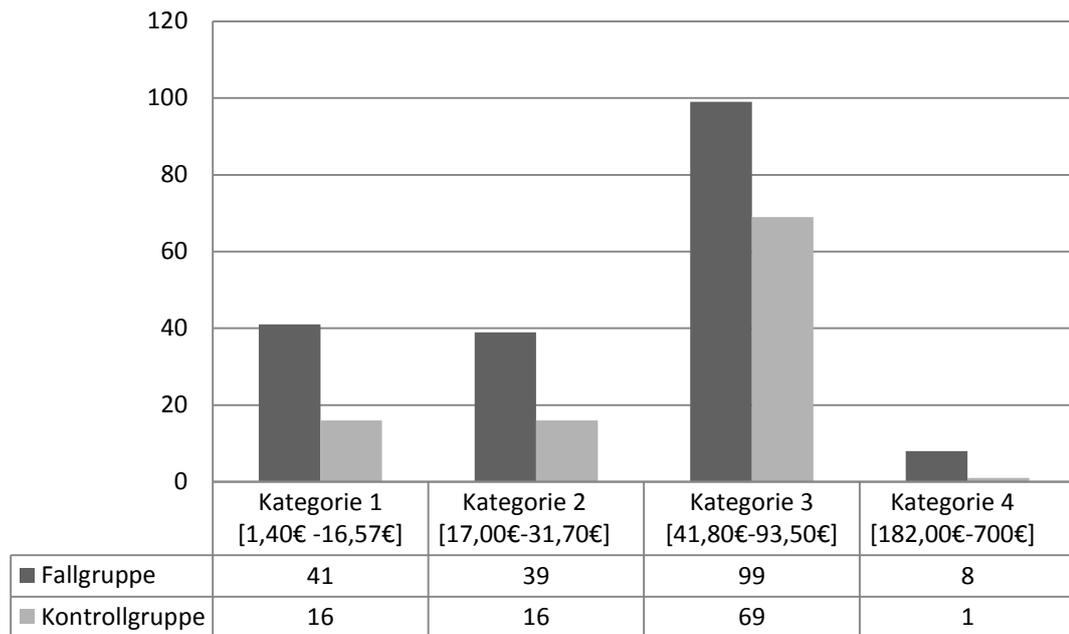


Abb.10: Säulendiagramm zur Preiskategorisierung der Antibiotika in Fall-und Kontrollgruppe.

Legende: **X-Achse:** Kategorisierung nach Tagestherapiekosten. Der untere Grenzwert entspricht den Kosten für die orale Antibiotikagabe, der obere Grenzwert den Kosten für die intravenöse Gabe. **Y-Achse:** Absolute Häufigkeit der Antibiotikagabe.

Die Graphik lässt erkennen, dass die Kosten für die Antibiotikatherapie in der Fallgruppe höher sind als in der Kontrollgruppe.

4.3.4 Behandlungsergebnis

Das Behandlungsergebnis wird danach bewertet, ob die Patienten entlassen werden konnten oder während des stationären Aufenthaltes verstorben sind. Tendenziell ist zu beobachten, dass in der Kontrollgruppe das Behandlungsergebnis positiver ausgefallen ist als in der Fallgruppe. Abb. 11 stellt die absoluten Häufigkeiten der entlassenen bzw. der verstorbenen Patienten dar. Es zeigt sich zwischen beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,066$).

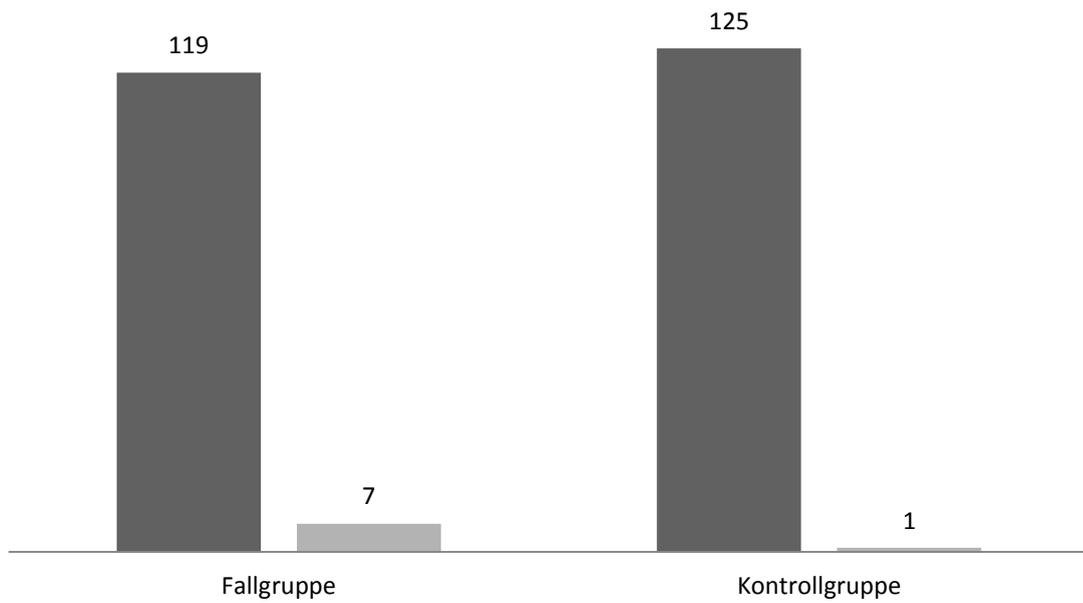


Abb.11: Säulendiagramm zur Darstellung des Behandlungsergebnisses.

Legende: X-Achse: **dunkelgrau:** Entlassen, **hellgrau:** Verstorben, **y- Achse:** Absolute Häufigkeit an Patienten.

Auch der Vergleich zwischen den infizierten und kolonisierten Fallpatienten zeigt diesbezüglich keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,2509$).

5 Diskussion

Im Rahmen der retrospektiven Studie konnte für den Untersuchungszeitraum 2011 die Bedeutung von Kolonisation und Infektion mit resistenten Erregern im Krankengut der nephrologischen Klinik im Uniklinikum Halle ermittelt werden.

Insgesamt wurde bei 137 Patienten (8%) ein resistenter Keim nachgewiesen.

Zu den häufigsten Erregern zählten dabei Aminoglykosid-resistente Enterokokken (*E.faecialis*, *E.faecium* mit 43%) und die gramnegativen Stäbchenbakterien *E.coli* und *Klebsellia* spp. (41%).

Bereits die Kolonisation mit einem resistenten Erreger führte zu einer Verlängerung der stationären Liegedauer, sowie zu einem erhöhten diagnostischen und finanziellen Aufwand.

Patienten der Fallgruppe wiesen im Median eine um 4 Tage verlängerte Liegedauer auf und haben im Median eine diagnostische Untersuchung mehr bekommen.

Ein weiterer Unterschied bestand in der Antibiotikatherapie, sowohl Einsatz als auch Kosten waren in der Fallgruppe; erhöht

Bezüglich des Behandlungsergebnisses zeichnete sich nach Keimbesiedlung, die Tendenz einer gesteigerten Mortalitätsrate ab.

5.1 Diskussion der Ergebnisse

5.1.1 Häufigkeitsverteilung resistenter Erreger

Nachdem die letzten Jahrzehnte vor allem durch eine zunehmende Ausbreitung von MRSA gekennzeichnet waren, zeigt sich in den letzten Jahren eine Zunahme der Resistenzen bei gramnegativen Stäbchenbakterien. In den Studien von Kraker et al. (2011) und Noll et al. (2012) wird von einem Anstieg von *E.coli*- Infektionen und einem Rückgang von Methicillinresistenz bei *St. aureus* berichtet. Auch in den Jahren 2013/2014 ist die Häufigkeit von MRSA in Deutschland und Europa weiter rückläufig (Robert-Koch-Institut, Epidemiologisches Bulletin Nr.31, 2015). Diese Tendenz spiegelt sich in der vorliegenden Studie wieder. *E.coli* wurde mit einer relativen Häufigkeit von 33% am zweithäufigsten in der Fallgruppe nachgewiesen. MRSA lag mit einer relativen Häufigkeit von 7% im Mittelfeld. Dieser Trend lässt sich mit der Annahme erklären, dass durch gute Therapieplanung und Pflegemanagement die Verbreitung von MRSA eingegrenzt wurde. Diese Maßnahmen gilt es aufzugreifen und an die Umverteilung der Bakterienhäufigkeiten anzupassen. 2012 veröffentlichte die KRINKO Empfehlungen für Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit gramnegativen Stäbchen (Bundesgesundheitsblatt 2012).

Die ebenfalls gramnegativen Bakterien *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobact baumannii* sowie die multiresistenten Formen 3MRGN und 4MRGN wurden in der Fallgruppe selten bis gar nicht nachgewiesen. Eine vorstellbare Ursache dafür könnte das kleine und spezifische Patientenkontingent von internistisch-nephrologischen Patienten sein.

Ferner traten neben *E.coli* zahlreiche Aminoglykosidresistente- Enterococccen-Infektionen/Kolonisation bei den untersuchten Patienten auf.

Unter den Isolaten zeigten 34% einen Gentamycin High-Level-resistenten *E.faecialis* und 9% einen Gentamycin High-Level-resistenten *E.faecium*.

Das European Antimicrobial Resistance Surveillance-Network (EARS-NET) berichtete 2014 von einer Zunahme von resistenten Enterococccen in den letzten Jahren.

Im Gegensatz zu Studien des Robert-Koch-Institutes, wo von einer steigenden VRE-Rate in Deutschland gesprochen wird, traten VRE-Infektionen in den erfolgten Untersuchungen sehr selten auf (2%). Das Nationale Referenzzentrum für Staphylococccen und Enterococccen untersuchte 1662 VRE-Einsendungen im Jahr 2013 und 2014 in Deutschland. Dabei kristallisierten sich vor allem die Intensivmedizin (besonders Chirurgie), Innere Medizin und Hämatologie/Onkologie als Risikobereiche für VRE-Infektionen heraus.

Die Nephrologie, Dialyse und Urologie wurden separat betrachtet und zeigten eine wesentlich geringere Infektionsrate im Vgl. zu den oben genannten (Robert Koch Institut, Epidemiologisches Bulletin Nr.40, 2015).

Daraus lässt sich ableiten, dass das Auftreten resistenter Erreger in den verschiedenen Fachbereichen variiert. Es bleibt zu untersuchen, wie sich die Häufigkeitsverteilung auf anderen nephrologischen Stationen gestaltet und ob es regionale Unterschiede gibt.

Daten aus deutschen Intensivstationen, zusammengetragen im Rahmen des SARI-Projekts (Surveillance der Antibiotika-Anwendung und bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen), belegen für VRE in den letzten Jahren eine Zunahme von VRE mit einer signifikant erhöhten Präsenz in der Mitte Deutschlands, d.h. einem „Gürtel“ von Nordrhein-Westfalen über Hessen, Thüringen und Sachsen (Gastmeister et al., 2014).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Infektionen durch resistente Erreger jährlich steigen und dass in den letzten Jahren eine Verschiebung der Häufigkeitsverteilung stattfand. Resistente gramnegative Stäbchen und resistente Enterococccen dominieren das Erregerspektrum.

Auf diese Veränderung muss reagiert werden. So wurden bereits internationale und nationale Vorschläge zum Umgang mit Patienten, die mit resistenten gramnegativen Stäbchen

kolonisiert oder infiziert sind, vorgelegt (Kluytmans-Vandenbergh et al., 2005, Siegel et al., 2006, Centers for Disease Control and Prevention, 2009). Auf Grund der bisher noch geringen wissenschaftlichen Evidenz für Ursachen der Verbreitung und Wirksamkeit verschiedener Maßnahmen sind die Ansätze sehr heterogen. Die derzeitige Entwicklung erfordert allerdings ein abgestimmtes Vorgehen, welches transparent für die behandelten Ärzte und betroffenen Patienten ist (Bundesgesundheitsblatt, 2012).

5.1.2 Risikofaktoren für das Auftreten resistenter Erreger

Die Fallgruppe ist statistisch signifikant älter als die Kontrollgruppe, trotz einer altersentsprechenden Zuordnung bei der Paarbildung. Mindestens die Hälfte der Fallpatienten sind 74,5 Jahre oder älter. Dies kann zumindest als Hinweis darauf gewertet werden, dass zunehmendes Lebensalter das Risiko für die Besiedlung mit resistenten Keimen erhöht. Humphries et al. (2004) untersuchte VRE-positive Dialysepatienten und stellte ebenfalls ein hohes Alter als Risikofaktor für VRE-Kolonisation fest.

Im Gegensatz zu dem Alter zeigten die Nebenerkrankungen Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz (aller Stadien) in dieser Studie keinen Einfluss für das Auftreten resistenter Erreger. Dieser Befund ist neu und so bisher nicht dokumentiert, aufgrund des eher selektierten Patientenguts (stationäre Behandlung in einer nephrologischen Abteilung), aber nicht über zu bewerten.

Dennoch hätte man sich vorstellen können, dass die beiden Erkrankungen, die zu einer Beeinträchtigung der Immunabwehr der Patienten führen, eine Kolonisation oder Infektion mit resistenten Erregern begünstigen. Angesichts des retrospektiven Studiendesigns und den verfügbaren Daten wurden keine weiteren Faktoren zur Risikoanalyse untersucht.

Aus der Studie von Kasper et al. (2015) geht hervor, dass bestehende Hautläsionen, akute Infektion, Antibiotikabehandlungen und die Hospitalisierung außerhalb von Europa potentielle Risikofaktoren für das Auftreten resistenter Erreger darstellen. Dies zeigte ein Screening der Patienten bei Aufnahme in ein Schweizer Krankenhaus.

Auch Jung et al. (2014) berichtet, dass der Einsatz von Antibiotika, das Nutzen invasiver Geräte sowie Dekubiti und MRSA als Kokolonisation als Riskofaktoren für eine VRE-Besiedlung bei Patienten zählen.

Alles in allem gibt es verschiedene Faktoren, die Einfluss auf die Entstehung und Verbreitung resistenter Erreger haben. Es wäre daher sinnvoll, bestehende Screeningmaßnahmen um diese Faktoren zu erweitern und damit effizient und kostensparend Patienten mit resistenten Erregern zu filtern und entsprechend isolieren zu können (Kasper et al., 2015).

5.1.3 Einfluss auf das Patientenoutcome

a) Verweildauer

Die Studie zeigt, dass Patienten mit resistentem Keim länger hospitalisiert bleiben als Patienten ohne Erregernachweis.

In der Fallgruppe war die Verweildauer im Median 4 Tage länger als in der Kontrollgruppe. Dabei zeigte die Differenzierung zwischen Infektion und Kolonisation keinen Unterschied ($p < 0,9233$). Unter dem Aspekt, dass kolonisierte Patienten eigentlich das Krankenhaus möglich rasch verlassen sollten, um eine weitere nosokomiale Ausbreitung der Erreger zu vermeiden, ist dies eine besonders ungünstige Tendenz.

In der Arbeit von Chandy et al. (2014) wird von einer verlängerten Liegedauer von 3 Tagen bei keimbefallenen Patienten in einem Krankenhaus in Indien berichtet.

Mauldin et al (2010) verweist in seiner amerikanischen Studie auf eine Liegedauerverlängerung von 9 Tagen bei Nachweis von resistenten Erregern.

In anderen Studien zeigten sich ähnliche Ergebnisse (Lortholary et al., 1995, Llyod-Smith et al., 2013 Jung et al., 2014).

Dies hat weitreichende Konsequenzen, eine längere Verweildauer impliziert höhere Kosten für das Krankenhaus und das Gesundheitssystem. Gleichzeitig kommt es zu gesteigerten Produktionsausfällen, da die Patienten länger krankgeschrieben sind und erst später wieder erwerbstätig sein können (ECDC/EMA Technical Report, 2009, Chandy et al., 2014). Ferner besteht die Gefahr, dass Patienten mehr Komplikationen entwickeln auf Grund der verzögerten Wiedereingliederung in das alltägliche Leben.

So zeigt ein Studie von Roberts et al. (2009), dass Patienten mit resistentem Erreger häufiger auf eine Intensivstation verlegt werden mussten.

Dies beinhaltet den Aspekt, dass dadurch Betten für Patienten besetzt werden die möglicherweise dringend einen stationären Aufenthalt benötigen würden (Chandy et al., 2014).

Durch die verlängert Liegedauer; ist die Gefahr, dass Patienten mit einem resistenten Keim im Krankenhaus neu infizieren oder kolonisiert werden, und es damit zu einem sich wiederholendem Kreislauf kommt, stark erhöht (Graves et al., 2006).

So lagen Patienten in der Studie von Harris et al. (1999) im Durchschnitt 23 Tage im Krankenhaus bevor ein multiresistenter *Pseudomonas aeruginosa* isoliert wurde.

Warum die Liegedauer der Patienten durch resistente Erreger verlängert ist, lässt sich mit der vorliegenden Studie nicht präzise erklären.

Es ist anzunehmen, dass die vermehrten Vorsichtsmaßnahmen und der erhöhte diagnostische Aufwand eine Ursache dafür darstellen.

Garner et al. (2013) berichtet, dass auf Grund spezieller Reinigungsmaßnahmen und der Operationsreihenfolge im OP; Patienten mit resistentem Erreger meist später oder erst am Folgetag operiert werden. Dies hebt den Nachteil dieser Patienten und die Schwierigkeit hervor, den Therapieplan konsequent durchzuführen.

Unsere Daten zeigen, dass dieser Effekt offenbar auch in der Inneren Medizin bedeutsam ist. Auch hier kommt es zu Verzögerungen in der Planung diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen durch die Keimbesiedlung.

Ebenfalls legt Morgan et al. (2011) nahe, dass durch Kontaktisolation die Betreuung bei Patienten mit resistentem Erreger eingeschränkt ist. Beratungsdienste auf Station seien bei Kontaktisolation signifikant weniger durchgeführt wurden.

Zusätzlich wird in der Literatur von Unterbrechungen der Dialysebehandlung durch Vorsichtsmaßnahmen auf Grund von VRE-Keimen berichtet (Garner et al., 2013).

In der vorliegenden Arbeit fand sich ergänzend ein Hinweis darauf, dass die Keimbesiedlung einen quantitativ höheren Einsatz diagnostischer Mittel induzierte, was naturgemäß auch den Zeitbedarf heraufsetzt (siehe 4.3.2).

Längere Wartezeiten und mehr Diagnostik können sich potenziell negativ auf die Patienten auswirken.

Dass nach unseren Daten infizierte Patienten im Median genauso lang im Krankenhaus lagen wie kolonisierte, unterstreicht die Annahme, dass besondere Pflege- und Isoliermaßnahmen zu einer Verlängerung der Hospitalisierung führen.

Diese Probleme gilt es aufzugreifen und eine Balance zwischen entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen und einer qualitativ guten Behandlung zu finden.

b) Diagnostische Untersuchungen

In beiden Gruppen wurden am häufigsten Röntgen-, funktionsdiagnostische und sonographische Untersuchungen durchgeführt. Jedoch unterscheiden sie sich in der Anzahl statistisch signifikant ($p < 0,05$). So wurden in der Fallgruppe; im Median; pro Patient 4 Untersuchungen durchgeführt. In der Kontrollgruppe waren es im Median nur 3 Untersuchungen.

Ähnliche Ergebnisse erzielte auch eine spanische Studie, die eine größere Anzahl an durchgeführten diagnostischen Tests bei Patienten mit MRSA im Vergleich zu Methicillin-sensitiven *Staphylococcus aureus* (MSSA) feststellte.

Es wurden Datensätze aus 27 verschiedenen Krankenhäusern in Spanien im Jahr 2005 ausgewertet. Von 366 eingeschlossenen Patienten zeigten 121 einen MRSA und 245 einen MSSA. In dieser Studie wurden neben der Bildgebung und Funktionsdiagnostik auch Labortests, mikrobiologische Untersuchungen und das Antibiotikamonitoring in die Betrachtung

tungen mit einbezogen. Es zeigten sich in den aufgeführten Bereichen ein größerer Aufwand bei Nachweis von MRSA (Rubio-Terres et al., 2010).

Durch den Mehrgebrauch an Diagnostik entstehen naturgemäß auch höhere Kosten für die Behandlung (Rubio-Terres et al., 2008, Barerro et al., 2014).

Ein höherer Kostenaufwand zeichnet sich auch in dieser Arbeit ab. Die analog zum GoÄ-Katalog abgeschätzten Gesamtkosten für die diagnostischen Verfahren betragen in der Fallgruppe 24.872 € und in der Kontrollgruppe 17.636 €. Das entspricht ca. dem 1,4 fachen an zusätzlichen Ausgaben.

Betrachtet man die Kosten für den einzelnen Patienten, so lagen diese im Median bei 115€ in der Fallgruppe und bei 81€ in der Kontrollgruppe. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Interessanterweise geht aus den Daten der Studie hervor, dass es dabei nicht entscheidend ist, ob die Patienten mit einem resistenten Keim infiziert oder lediglich kolonisiert sind. Der diagnostische Aufwand und die damit verbundenen Kosten scheinen gleichbedeutend erhöht ($p = 0,6104$, $p = 0,4432$).

Eine Ursache könnte sein, dass im Falle einer Keimbesiedlung öfters Kontrolluntersuchungen auf ein Therapieansprechen durchgeführt wurden.

Es stellt sich jedoch die Frage, ob dies für eine effektive Behandlung überhaupt notwendig ist, vor allem wenn lediglich eine Besiedlung vorliegt.

Die Studienlage dazu ist sehr begrenzt. Es könnte Aufgabe einer zukünftigen Studie sein, die gesteigerte Notwendigkeit diagnostischer Verfahren bei resistentem Keimbefall zu prüfen.

c) Antibiotikagabe

In der Fallgruppe haben signifikant mehr Patienten (73%) eine antibiotische Therapie bekommen als in der Kontrollgruppe (55%) ($p < 0,01$).

Am häufigsten wurden in beiden Gruppen Ceftriaxon, Imipenem und Piperacillin/Tazobactam verordnet.

Eine Differenzierung innerhalb der Fallgruppe zeigt; dass von den Patienten, die eine antibiotische Therapie erfahren haben, 57% durch einen resistenten Keim kolonisiert und 92% infiziert. waren. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

Es lässt sich daher schlussfolgern, dass der Mehrgebrauch an Antibiotika in der Fallgruppe vor allem auf die mit resistentem Erreger infizierten Patienten zurückzuführen ist, was naturgemäß zu erwarten ist. Die alleinige Kolonisation stellt in der Regel keine Indikation zur antibiotischen Therapie dar, allenfalls können äußerliche desinfizierende Maßnahmen erwogen werden.

Eine weitere Ursache für den scheinbaren Mehrgebrauch an Antibiotika; im Vergleich von Fall- und Kontrollgruppe; könnte sein, dass die Antibiotikatherapie bis zu einem effizienten Therapieziel häufiger umgestellt werden muss und sich dadurch ein erhöhter Verbrauch einstellt (Gossens et al., 2005, Costteloe et al., 2010, Ingram et al., 2012).

Es gibt zahlreiche Studien, die sich mit Ursachen und Folgen insuffizienter Antibiotikatherapie beschäftigen, unabhängig davon, ob Multiresistenzen vorliegen oder nicht (Tünger et al., 2000, Ingram et al. 2012, Lim et al., 04/2015, Niwa et al., 12/2015, Cai et al., 2016).

Cai et al., (2016) berichtet von einer in 24% der Fälle insuffizienten Therapie von erwachsenen Nierenpatienten mit Nachweis gramnegativer Stäbchenbakterien in einem Krankenhaus in Singapur. Als Hauptursachen dafür waren die falsche Wahl der Antibiotikastanz und eine zu kurze Gabe der Antibiotikatherapie zu verzeichnen.

Als weitere Ursachen werden in der Literatur der nicht gerechtfertigte Gebrauch, das heißt fehlendes Vorliegen einer Infektion, zu niedrige Dosierungen und der Einsatz von Carbapenemen und Makroliden als Risikofaktoren beschrieben (Ingram et al., 2015).

Es ist wichtig, insuffiziente Antibiotikatherapien zukünftig zu reduzieren, denn dies stellt eine wichtige Grundlage im Kampf gegen resistente Erreger dar (D'Agata, 2013).

Verschiedene Studien weisen auf, dass durch „Antimicrobial Stewardship (ASP)“ Antibiotikaverordnung suffizienter gestellt werden (Teo et al., 2012, D'Agata, 2013, Lew et al., 2015). Darunter sind Strategien bzw. Maßnahmen zu verstehen, die die antiinfektive Behandlung bezüglich Auswahl, Dosierung, Applikation und Anwendungsdauer sichern, um das beste klinische Behandlungsergebnis unter Beachtung einer minimalen Toxizität für den Patienten zu erreichen (D'Agata, 2013).

Dafür wird ein Team von Spezialisten, bestehend aus Ärzten, Mikrobiologen, Pharmazeuten und Epidemiologen zur Betreuung der Patienten eingesetzt (Dellit et al., 2007).

Die Studie von Cai et al. (2016) zeigt, dass durch Einsatz von ASP die Dauer der Antibiotikagabe um 1,28 Tage bei erwachsenen Nierenpatienten gesenkt werden konnte, ohne dabei die Patientensicherheit zu gefährden. Dadurch zeigten sich auch Kostenreduktionen.

Arco et al. (2015) belegt, dass nach Einführung von ASP am Hospital del Sol sich die Sensitivität der wichtigsten Mikroorganismen auf Antibiotika verbessert hat.

Im Falle von *Pseudomonas aeruginosa* ist die Sensitivität gegen über Imipenem um 10% gestiegen und das Auftreten von ESBL bei *Klebsiella pneumoniae* ist um 13% gefallen im Vergleich zu den Jahren vor Einführung von ASP.

Es gibt nur sehr wenige Studien, die über die Einführung von ASP an nephrologischen Stationen berichten (Cati et al., 2016). Jedoch ist anzunehmen, dass die Erfolge die durch ASP

in anderen Fachbereichen erzielt wurden, auch auf nephrologische Patienten übertragbar ist (Dali et al., 2013). ASP-Programme sollten in Zukunft weiter eingeführt und ausgebaut werden, um die Effizienz der Antibiotikaverordnungen zu verbessern (Arco et al., 2015). Wie suffizient die Antibiotikatherapie letztlich bei den untersuchten Patienten durchgeführt wurde, lässt sich aus den erhobenen Daten nicht genau eruieren. Generell sollte jedoch jede Antibiotikagabe geprüft und streng hinterfragt werden.

d) Behandlungsergebnis

In unserer Studie konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in der Mortalität zwischen Fall- und Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Jedoch ist in den Ergebnissen eine Tendenz hingehend einer höheren Mortalität bei Patienten mit Keimbesiedlung zu erkennen (bereits bei Kolonisierung).

Die Fallzahl war nicht darauf ausgelegt, Sterblichkeitsunterschiede nachweisen zu können. Der Befund ist jedoch ein starker Hinweis darauf, dass resistente Bakterien ein erhebliches Gefährdungspotential für den Patienten darstellen.

Es gibt zahlreiche Studien, die von einer erhöhten Mortalität bei Befall durch einen resistenten Erreger berichten, unabhängig davon, ob es sich um grampositive oder gramnegative Keime handelt (Humphreys et al., 2004, Cosgrove et al., 2005, Shurland et al., 2007, Jung et al., 2014). Die Studienmodelle dazu sind sehr unterschiedlich.

Chandy et al. (2014) betrachtete die Mortalität von Patienten mit Antibiotikaresistenz im Vergleich zu Patienten mit sensiblen Verhalten und stellte ein fünffach erhöhtes Risiko zu Versterben fest. Erklärungen für eine so signifikante Erhöhung im Vergleich zu dieser Studie könnten sein, dass Chandy et al. ausschließlich septische Patienten betrachtete und dass dadurch der Einfluss präziser untersucht werden konnte.

Ähnliche Ergebnisse zeigt die Untersuchung an einer Klinik in Chicago, wo die Mortalität um das zweifache bei Patienten mit resistenten Erregern erhöht war (Roberts et al., 2009). Die Patienten wurden an Hand des APACHE-Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) klassifiziert und verglichen. Der Höhe des APACHE-Score hat nach Angaben der Literatur auch einen Einfluss auf die Mortalität (Mauldin et al., 2010).

Patienten mit gleichem Score können in der Schwere ihrer Erkrankung klassifiziert und damit besser verglichen werden.

Die Einteilung nach APACHE dient der Beurteilung von Intensivpatienten, dies war in unserer Studie nicht notwendig.

Andere Untersuchungen betrachteten ausschließlich die Auswirkungen einzelner Keime bzw. Keimgruppen auf die Mortalität.

Humphries et al. (2004) untersuchte eine Gruppe von Dialysepatienten und fand heraus, dass die Mortalität bei VRE-Kolonisation höher ist (50% vrs. 10%). Es reichte bereits die Kolonisierung mit VRE, um die Patienten zu schwächen. Ähnliche Ergebnisse zu Dialysepatienten, aber bei MRSA-Befall, liegen in der Studie von Reed et al. (2005) vor.

Zusammenfassend können resistente Erreger zu einer erhöhten Mortalität während der Krankenhaustherapie führen. Ursächlich dafür ist unter anderem die Unwirksamkeit der empirischen Therapie bei resistenten Erregerbefall (Gardiner et.al, 2006) und das die Lücke an neuen wirksamen Antibiotika immer noch sehr groß ist (ECDC/EMA Technical Report 2009).

Verschiedene Erreger zeigen dabei ähnliche Effekte. Wie groß jedoch der Einfluss auf die Mortalität ist, ist von der Intensität der Grunderkrankungen, an denen die Patienten leiden, abhängig. Bei Patienten mit septischen Geschehen (Chandy et al., 2014), schweren Nierenerkrankungen oder hämatologische/onkologische Patienten (Zirakzadeh et al., 02/2008, Rusell et al. 08/2008) zeichnet sich eine deutlich erhöhtes Risiko hierfür ab.

e) Kostenanalyse

Der Nachweis resistenter Erreger am Patienten hat nicht nur Einfluss auf die Behandlung, sondern führt auch zu einem höheren finanziellen Aufwand (Puzniak et al., 2004, Lloyd-Smith et al., 2013, Jung et al., 2014, Ciorba et al., 2015).

Dies hat unterschiedliche Ursachen. Neben der längeren Liegedauer und dem damit verbundenen Produktionsverlust wie unter 5.3.3 (a) bereits erwähnt, entsteht auch ein höherer Pflegeaufwand. Birgand et al. (2015) schätzt die Kosten, die für Eradikationsmaßnahmen pro keimpositivem Patient anfallen, auf 285€ bis 57.532 €. Diese Daten beruhen auf einer Analyse von englisch-sprachigen Studien zur Kostenerfassung, die im Zeitraum von 1971 bis 2014 in MEDLINE, EMBASE und Ovid veröffentlicht wurden. Die meisten Kosten seien durch die verzögerte Aufnahme von neuen Patienten, von höheren Laborkosten, zusätzliche Personal und Isolationsmaßnahmen, die zwischen 166€ bis 10438€ pro positiven Patienten lagen, entstanden. In der Studie von Terres et al. (2009) stiegen die Gesamtkosten bei Patienten mit MRSA in einem spanischen Krankenhaus auf das 1.12 fache durch häufigere Verlegung auf die Intensivstation.

Hinzu kommen zusätzlichen Kosten für die Antibiotikatherapie und insgesamt steigende Medikamentenkosten (Chandy et al., 2014). Zu bedenken sind auch finanzielle Verluste, die durch eine erhöhte Mortalität entstehen (Cosgrove et al., 2002, Lee et al., 2007, Maragakis et al., 2008,)

In unserer Studie wurde der Schwerpunkt nicht auf eine tatsächliche Ist-Kostenanalyse gelegt. Auch wurden Produktionsverluste nicht abgeschätzt, zumal das mediane Alter unserer Patienten bei 74,5 Jahren lag.

Jedoch geben die generierten Daten einen Überblick über die Reichweite der Problematik. Der vermehrte Einsatz von diagnostischen Maßnahmen führt zu erkennbar höherem wirtschaftlichen Aufwand, ebenso der mengenmäßig und qualitativ intensivere Antibiotikaeinsatz. Kosten durch Isolierungsmaßnahmen, Bettensperrung, erhöhten Pflegaufwand wurden dabei noch gar nicht mit einbezogen.

Unsere Studie zeigt, dass alleine die Kolonisation mit einem resistenten Erreger zu einer Kostensteigerung führt.

Die veröffentlichten Daten zur ökonomischen Belastungen durch resistente Erreger sind sehr heterogen und enthalten Störfaktoren, die die Schätzung zusätzlicher Kosten verfälschen. So ist allein ein Aufenthalt auf der Intensivstation mit höheren Kosten assoziiert, unabhängig von resistenten Erregern (Mauldin et al., 2010).

Auch die Krankheitsschwere hat einen Einfluss auf die Kostenschätzung (Lautenbach et al., 2001). Ebenso ist zu differenzieren, ob eine Infektion oder Kolonisation vorliegt (Lloyd-Smith 2013).

Unsere Daten sollen einen Anstoß für zukünftige Studien geben, direkte und indirekte Kosten, die durch resistente Erreger entstehen, zu untersuchen und dabei mögliche Störfaktoren klein zu halten.

5.2 Stärken der Studie

Eine Hauptstärke der durchgeführten Studie ist die direkte Zuordnung von Fall- und Kontrollpatienten entsprechend ihrer Hauptdiagnose und den demographischen Daten Alter (Unterschied nicht >15 Jahre) und Geschlecht. Dadurch konnte eine gute Vergleichbarkeit zwischen den beiden Gruppen erreicht und mögliche Störfaktoren ausgeschaltet werden.

Ein weiterer Vorteil resultiert aus der Wahl des Patientengutes. Trotz der Betrachtung rein nephrologischer Patienten waren die häufigsten Hauptdiagnosen in der Fallgruppe allgemein internistische Erkrankungen, wie das akute Nierenversagen (11,7%), Pneumonie (7%) und Sepsis (4%). Dadurch ist eine Übertragung und Vergleichbarkeit mit anderen internistischen Stationen gut möglich. Bisherige Studien befassten sich hauptsächlich mit einem sehr speziellen Patientengut. Zum Beispiel untersuchte Chandy et al. (2014) den Einfluss resistenter Erreger ausschließlich bei septischen Patienten. Jung et al. (2014) betrachtete die Auswirkung von VRE auf Patienten einer Intensivstation.

Durch die Erfassung aller Erregerarten konnte ein Überblick über das Auftreten von resistenten Keimen in einer internistischen Klinik gewonnen werden.

Andere Studien beschäftigen sich gezielt mit bestimmtem Erregergruppen z. Bsp.: VRE (Garner et al., 2013, Lloyd-Smith et al., 2013, Jung et al., 2014), MRSA (Rubio-Terres et al., 2009, de Kraker et al., 2011, Barrero et al., 2014) oder nur gramnegative Bakterien (Evan et al., 2007, Mauldin et al., 2010, de Kraker et al., 2011).

Laut Angaben der Literatur (Kraker et al., 2011, Noll et al. 2012) kam es in den letzten Jahren zu einer Verschiebung der Häufigkeitsverteilung zu Gunsten gramnegativer Stäbchenbakterien und grampositiver Enterococci. Durch das entsprechende methodische Vorgehen konnten diese Angaben in Bezug auf das internistische Patientengut analysiert werden (siehe 5.3.2).

Des Weiteren wurden alle möglichen Bakterienreservate erfasst. Es wurden Blut- und Urinkulturen, Hautabstriche, Rektalabstriche, Wundabstriche, Bronchiallavagen, Sputum und Trachealsekrete untersucht. Dadurch ist die Wahrscheinlichkeit, Patienten zu vergessen oder nicht als Keimträger zu identifizieren, sehr gering.

Chandy et al., (2014) untersuchte seine Patienten ausschließlich auf positive Blutkulturen mit Nachweis resistenter Erreger. Daten der ECDC/EMEA (Technical Report 2009) beziehen sich nur auf Kontrollen von Blut, Abstriche des unteren Respirationstraktes, Haut und Urinproben.

5.3 Begrenzungen der Studie

Eine Begrenzung der Studie entsteht durch den retrospektiven Charakter. Für den Vergleich von Fall- und Kontrollpatienten konnten nur verfügbare Quellen ausgewertet werden und keine neuen Daten erhoben werden.

Von den 137 Fällen, bei denen ein resistenter Keim nachgewiesen wurde, wurden 11 Patienten nicht in den Gruppenvergleich aufgenommen, da keine Zuordnung von Kontrollpersonen möglich war. Das könnte zu einer Unterschätzung der Ergebnisse geführt haben.

Eine Quelle für Verzerrung stellt auch der Zusammenhang zwischen Verweildauer und Risiko für das Auftreten resistenter Erreger dar. Die Ergebnisse haben gezeigt, dass der Befall mit resistenten Erregern zu einer Verlängerung der Verweildauer führte. Die Literatur beschreibt, dass eine verlängerte Verweildauer wiederum zu einem höheren Risiko für eine Resistenzbildung führt (Harris et al., 1999, Graves et al., 2006). Es gestaltet sich schwierig, diese Störung, die durch endogene Variablen entsteht, zu vermeiden (Lloyd-Smith et al., 2013).

Die Erfassung der Antibiotikatherapie erfolgte für alle Patienten semiquantitativ. Es wurden dabei nicht die Dauer der Therapie bestimmt, nicht zwischen oraler und intravenöser Einnahme unterschieden und Gründe für Therapieabbrüche und -wechsel berücksichtigt.

Dadurch lassen sich die Auswirkungen auf die Antibiotikatherapie nur sehr allgemein darstellen und Kosten als Schätzung quantifizieren.

5.4 Ausblick

Die Ergebnisse der Studie haben gezeigt, dass das Auftreten resistenter Erreger zu einer Verlängerung der Verweildauer; sowie zu einem erhöhten diagnostischen und therapeutischen Aufwand führen. Auch waren eine gesteigerte Mortalität und höhere Behandlungskosten zu vermerken. Damit wird deutlich, wie weitreichend die Probleme resistenter Keime für den Patienten, aber auch für das Gesundheitssystem, sind.

Bereits bestehende Infektionskontrollen sollen helfen, die Verbreitung resistenter Erreger zu minimieren. Jedoch muss darauf geachtet werden, dass dabei die Behandlungsqualität für den Patienten nicht verloren geht.

Daher sollten diese Maßnahmen zukünftig risikostratifiziert werden und Überlegungen getroffen werden, wie trotz Isolierung, eine gute und gleichwertige Therapie für Patienten mit resistenten Erregern gewährleistet wird (Jung et al., 2014).

Insgesamt gestaltet sich die Kontrolle der Transmission von Erregern im Krankenhausumfeld schwierig. Trotz strikter Isolierungsmaßnahmen wurde in der Studie von Duckro et al. (2005) in einem von zehn Fällen eine Übertragung von VRE-Keimen von kontaminierten auf nichtkontaminierte Patientenräume durch das Personal nachgewiesen.

Dies könnte durch gezielte Schulungen für Patienten, Angehörige und Krankenhausmitarbeiter im Umgang mit der Thematik verbessert werden. Dabei soll nicht nur Wissen vermittelt, sondern auch eine höhere Eigenverantwortlichkeit geschaffen werden.

Zur Veranschaulichung würde der Einsatz von Medienkampagnen, Plakaten und Vorträgen nützlich sein (Chandy et al., 2014).

Außerdem ist es wichtig, neben dem Transmissionsschutz noch andere Maßnahmen hinzu zu ziehen.

Eine Möglichkeit wäre die Optimierung und die flächendeckende Einführung bestehender Screening-Verfahren, um Patienten mit resistentem Erreger vor Eintritt ins Krankenhaus zu selektieren und damit die erste Verbreitung zu verhindern.

Ebenso ist zu überlegen, ob Patienten mit Risikofaktoren direkt isoliert werden sollten (Kasper et al., 2015).

Die hierbei entstehenden Mehrkosten sind jedoch gegen den Nutzen abzuwägen.

Ein weiterer wichtiger Aspekt zur Verbesserung der Resistenzlage ist die stärkere Integration von ASP-Programmen national und international, da diese in der Literatur einen positiven Effekt im Kampf gegen resistente Keime gezeigt haben (siehe 5.2.3.3).

Aus einer Umfrage des Robert-Koch-Institutes an die Gesundheitsämter geht hervor, dass auf Grund von knappen ärztlichen Personalressourcen, einer hohen Arbeitsverdichtung und Mängeln in der Ausbildung, sich die Erstellung einrichtungsbezogener Leitlinien zur Antibiotikatherapie und-prophylaxe sehr schwierig gestaltet.

Ein Antibiotikamanagement ist in den Krankenhäusern weitestgehend noch nicht etabliert (fehlende Verbrauchserfassung, nur zum Teil korrekte Erfassung von Antibiotikaresistenzen, keine Bewertung der Resistenzlage) und die Beratung durch Fachleute wie z.Bsp.: Mikrobiologen wird wenig in Anspruch genommen.

Die Daten beziehen sich auf das erste Halbjahr von 2014 und umfassen Angaben von 1961 Krankenhäusern in Deutschland (Bericht der Bundesregierung über nosokomiale Infektionen und Erreger mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen).

Im Universitätsklinikum Halle wurde inzwischen ein Leitfaden zur Antibiotikaaanwendung verfasst, der den Rang einer Dienstanweisung hat. So soll ein rationaler Gebrauch zur Verminderung des Risikos der Resistenzentwicklung und auch zur Kostenersparnis umgesetzt werden.

Die Ergebnisse unserer Studie sollen die Aufmerksamkeit von Verantwortungsträgern wecken und Anstoß geben, konsequent gegen Entstehung und Verbreitung resistenter Erreger vor zu gehen.

6 Zusammenfassung

Hintergrund

Das Auftreten resistenter Erreger in der Gesellschaft, vor allem in Krankenhäusern, ist steigend. Dies hat weitreichende Konsequenzen für die Patientenbehandlung. Allerdings ist die aktuelle Studienlage begrenzt. Daher ist es Ziel dieser Arbeit, den Einfluss resistenter Erreger auf ein internistisches Patientengut zu untersuchen und auf das Problem aufmerksam zu machen.

Methodik

Im Betrachtungszeitraum 2011 wurden in der Klinik für Innere Medizin II am Universitätsklinikum Halle alle Patienten mit Nachweis resistenter Erreger erfasst. In einer retrospektiven Studie wurden diese in Bezug auf die Verweildauer, diagnostischer Aufwand, Antibiotikatherapie und Behandlungsergebnis untersucht. Die Zuordnung von Kontrollpatienten erfolgte entsprechend der Hauptdiagnosen und es wurde auf eine Übereinstimmung im Alter, Geschlecht und Komorbiditäten geachtet. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm Prism ® 6.01 (GraphPad Software Incorporated, San Diego, CA, USA).

Ergebnisse

Die Untersuchungen haben ergeben, dass Patienten mit resistantem Erregernachweis im Median 4 Tage länger im Krankenhaus geblieben sind als die Kontrollpatienten. Es wurde in der Fallgruppe im Median eine diagnostische Untersuchung mehr, als in der Kontrollgruppe, durchgeführt. Dies implizierte auch erhöhte diagnostische Kosten. Die Anzahl verordneter Antibiotika war in der Fallgruppe statistisch signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Außerdem zeigte sich bei Nachweis resistenter Erreger eine Tendenz für eine erhöhte Mortalität.

Schlussfolgerung

Antibiotikaresistenz hat einen signifikanten Einfluss auf die Patientenbehandlung und führt zu höheren Gesundheitskosten. Mit den in dieser Studie eruierten Ergebnissen sollten zukünftig Strategien zur Verbesserung der Patientenversorgung entwickelt werden.

7 Literaturverzeichnis

Ackermann, Hanns (2012): Allex - Alles fürs Examen. Das Kompendium für die 2. ÄP. [1.-2. Aufl.]. Stuttgart: Thieme, S. 580-596.

Aktories, Klaus (Hg.) (2009): Repetitorium allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Mit 135 Tabellen. 2., überarb. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer, S. 320-321.

Annual epidemiological report. Reporting on 2010 surveillance data and 2011 epidemic intelligence data : 2012 (op. 2012). Luxembourg: Publications Office of the European Union.

Barrero, Liliana I.; Castillo, Juan S.; Leal, Aura L.; Sánchez, Ricardo; Cortés, Jorge A.; Alvarez, Carlos A.; González, Andrés L. (2014): Impacto económico de la resistencia a la metilicilina en pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en hospitales de Bogotá. In: Biomédica : revista del Instituto Nacional de Salud 34 (3), S. 345–353.

Birgand, G.; Moore, L. S. P.; Bourigault, C.; Vella, V.; Lepelletier, D.; Holmes, A. H.; Lucet, J-C (2015): Measures to eradicate multidrug-resistant organism outbreaks: how much do they cost? In: Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.

Boucher, Helen W.; Talbot, George H.; Bradley, John S.; Edwards, John E.; Gilbert, David; Rice, Louis B. et al. (2009): Bad Bugs, No Drugs. No ESCAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. In: CLIN INFECT DIS 48 (1), S. 1–12.

Bush, K.; Jacoby, G. A.; Medeiros, A. A. (1995): A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. In: Antimicrobial agents and chemotherapy 39 (6), S. 1211–1233.

Cai, Yiyi; Shek, Pui Ying; Teo, Isabelle; Tang, Sarah S. L.; Lee, Winnie; Liew, Yi Xin et al. (2016): A multidisciplinary antimicrobial stewardship programme safely decreases the duration of broad-spectrum antibiotic prescription in Singaporean adult renal patients. In: International journal of antimicrobial agents 47 (1), S. 91–96.

Calfee, David P. (2013): Multidrug-resistant organisms in dialysis patients. In: Seminars in dialysis 26 (4), S. 447–456.

Carlet, Jean; Jarlier, Vincent; Harbarth, Stephan; Voss, Andreas; Goossens, Herman; Pittet, Didier (2012): Ready for a world without antibiotics? The Pensières Antibiotic Resistance Call to Action. In: *Antimicrob Resist Infect Control* 1 (1), S. 11.

Chandy, Sujith J.; Naik, Girish S.; Balaji, Veeraraghavan; Jeyaseelan, Visalakshi; Thomas, Kurien; Lundborg, Cecilia Stalsby (2014): High cost burden and health consequences of antibiotic resistance: the price to pay. In: *Journal of infection in developing countries* 8 (9), S. 1096–1102.

Ciorba, Veronica; Odone, Anna; Veronesi, Licia; Pasquarella, Cesira; Signorelli, Carlo (2015): Antibiotic resistance as a major public health concern: epidemiology and economic impact. In: *Annali di igiene :medicinapreventiva e di comunità* 27 (3), S. 562–579.

Cosgrove, Sara E.; Kaye, Keith S.; Eliopoulous, George M.; Carmeli, Yehuda (2002): Health and economic outcomes of the emergence of third-generation cephalosporin resistance in *Enterobacter* species. In: *Archives of internal medicine* 162 (2), S. 185–190.

Cosgrove, Sara E.; Qi, Youlin; Kaye, Keith S.; Harbarth, Stephan; Karchmer, Adolf W.; Carmeli, Yehuda (2005): The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. In: *Infection control and hospital epidemiology* 26 (2), S. 166–174.

Costelloe, Céire; Metcalfe, Chris; Lovering, Andrew; Mant, David; Hay, Alastair D. (2010): Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 340, S. c2096.

D'Agata, Erika M. C. (2013): Antimicrobial use and stewardship programs among dialysis centers. In: *Seminars in dialysis* 26 (4), S. 457–464.

deKraker, Marlieke E A; Davey, Peter G.; Grundmann, Hajo (2011): Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. In: *PLoS medicine* 8 (10), S. e1001104.

Del Arco, A.; Tortajada, B.; La Torre, J. de; Olalla, J.; Prada, J. L.; Fernández, F. et al. (2015): The impact of an antimicrobial stewardship programme on the use of antimicrobials and the evolution of drug resistance. In: *European journal of clinical microbiology & infectious*

diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology 34 (2), S. 247–251.

Dellit, Timothy H.; Owens, Robert C.; McGowan, John E.; Gerding, Dale N.; Weinstein, Robert A.; Burke, John P. et al. (2007): Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 44 (2), S. 159–177.

Duckro, Amy N.; Blom, Donald W.; Lyle, Elizabeth A.; Weinstein, Robert A.; Hayden, Mary K. (2005): Transfer of vancomycin-resistant enterococci via health care worker hands. In: *Archives of internal medicine* 165 (3), S. 302–307.

ECDC/ EMEA Technical Report: The bacterial challenge: time to react, 2009.

ECDC/ SURVEILLANCE REPORT: Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014.

Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten Staphylokokkus aureus-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen. Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (2014). In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 6 (57), S. 696-732.

Evans, Heather L.; Lefrak, Shayna N.; Lyman, Jason; Smith, Robert L.; Chong, Tae W.; McElearney, Shannon T. et al. (2007): Cost of Gram-negative resistance. In: *Critical care medicine* 35 (1), S. 89–95.

Gardiner, D. F.; Scholand, S. J.; Babinchak, T. (2006): Mortality and gram-negative rod bacteraemia in the intensive care unit. In: *The Journal of hospital infection* 62 (4), S. 453–457.

Garner, S. E.; Polkinghorne, K. R.; Kotsanas, D.; Kerr, P. G.; Korman, T. M.; Stuart, R. L. (2013): Vancomycin-resistant enterococci colonization does not increase mortality in end-stage kidney failure: a case-control study. In: *The Journal of hospital infection* 85 (4), S. 289–296.

Gastmeier, Petra; Schröder, Christin; Behnke, Michael; Meyer, Elisabeth; Geffers, Christine (2014): Dramatic increase in vancomycin-resistant enterococci in Germany. In: *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 69 (6), S. 1660–1664.

Goossens, Herman; Ferech, Matus; Vander Stichele, Robert; Elseviers, Monique (2005): Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. In: *Lancet* (London, England) 365 (9459), S. 579–587. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17907-0.

Graves N, Weinhold D. Complexity and the attribution of cost to hospital acquired infection. In: Roberts JA, editor. *The economics of infectious disease*. New-York: Oxford University Press; 2006, p. 103-127.

Griffith, Matthew E.; Ellis, Michael W.; Murray, Clinton K. (2006): *Acinetobacter nares* colonization of healthy US soldiers. In: *Infection control and hospital epidemiology* 27 (7), S. 787–788.

Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities (2009). In: *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 58 (10), S. 256–260.

Harris, A.; Torres-Viera, C.; Venkataraman, L.; DeGirolami, P.; Samore, M.; Carmeli, Y. (1999): Epidemiology and clinical outcomes of patients with multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 28 (5), S. 1128–1133.

Humphreys, H.; Dolan, V.; Sexton, T.; Conlon, P.; Rajan, L.; Creamer, E. et al. (2004): Implications of colonization of vancomycin-resistant enterococci (VRE) in renal dialysis patients. Learning to live with it? In: *The Journal of hospital infection* 58 (1), S. 28–33.

Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) (2012). In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 55 (10), S. 1311–1354.

Ingram, P. R.; Seet, J. M.; Budgeon, C. A.; Murray, R. (2012): Point-prevalence study of inappropriate antibiotic use at a tertiary Australian hospital. In: *Internal medicine journal* 42 (6), S. 719–721.

Karageorgopoulos DE, Falagas M. E. (2009): New antibiotics optimal use in current clinical practice. In: *Int J Antimicrob Agents* 34 Suppl 4, S. 55–62.

Kaspar, T.; Schweiger, A.; Droz, S.; Marschall, J. (2015): Colonization with resistant microorganisms in patients transferred from abroad: who needs to be screened? In: *Antimicrobial resistance and infection control* 4, S. 31.

Kluytmans-Vandenbergh, M. F. Q.; Kluytmans, J A J W; Voss, A. (2005): Dutch guideline for preventing nosocomial transmission of highly resistant microorganisms (HRMO). In: *Infection* 33 (5-6), S. 309–313.

Knothe, H.; Shah, P.; Krcmery, V.; Antal, M.; Mitsuhashi, S. (1983): Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratiamarcescens*. In: *Infection* 11 (6), S. 315–317.

Lautenbach, E.; Patel, J. B.; Bilker, W. B.; Edelstein, P. H.; Fishman, N. O. (2001): Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 32 (8), S. 1162–1171.

Lee, Nan-Yao; Lee, Hsin-Chun; Ko, Nai-Ying; Chang, Chia-Ming; Shih, Hsin-I; Wu, Chi-Jung; Ko, Wen-Chien (2007): Clinical and economic impact of multidrug resistance in nosocomial *Acinetobacter baumannii* bacteremia. In: *Infection control and hospital epidemiology* 28 (6), S. 713–719.

Lew, Kaung Yuan; Ng, Tat Ming; Tan, Michelle; Tan, Sock Hoon; Lew, Ee Ling; Ling, Li Min et al. (2015): Safety and clinical outcomes of carbapenem de-escalation as part of an antimicrobial stewardship programme in an ESBL-endemic setting. In: *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 70 (4), S. 1219–1225.

Lim, Ching Jou; Stuart, Rhonda L.; Kong, David C. M. (2015): Antibiotic use in residential aged care facilities. In: *Australian family physician* 44 (4), S. 192–196.

Llaca-Díaz, Jorge Martín; Mendoza-Olazarán, Soraya; Camacho-Ortiz, Adrian; Flores, Samantha; Garza-González, Elvira (2012): One-year surveillance of ESKAPE pathogens in an intensive care unit of Monterrey, Mexico. In: *Chemotherapy* 58 (6), S. 475–481.

Lloyd-Smith, P.; Younger, J.; Lloyd-Smith, E.; Green, H.; Leung, V.; Romney, M. G. (2013): Economic analysis of vancomycin-resistant enterococci at a Canadian hospital: assessing attributable cost and length of stay. In: *The Journal of hospital infection* 85 (1), S. 54–59.

Lortholary, O.; Fagon, J. Y.; Hoi, A. B.; Slama, M. A.; Pierre, J.; Giral, P. et al. (1995): Nosocomial acquisition of multiresistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors and prognosis. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 20 (4), S. 790–796.

Maragakis, Lisa L.; Perencevich, Eli N.; Cosgrove, Sara E. (2008): Clinical and economic burden of antimicrobial resistance. In: *Expert review of anti-infective therapy* 6 (5), S. 751–763.

Mattner, Frauke; Bange, Franz-C; Meyer, Elisabeth; Seifert, Harald; Wichelhaus, Thomas A.; Chaberny, Iris F. (2012): Preventing the spread of multidrug-resistant gram-negative pathogens: recommendations of an expert panel of the German Society For Hygiene and Microbiology. In: *DeutschesÄrzteblatt international* 109 (3), S. 39–45.

Mauldin, Patrick D.; Salgado, Cassandra D.; Hansen, Ida Solhøj; Durup, Darshana T.; Bosso, John A. (2010): Attributable hospital cost and length of stay associated with health care-associated infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. In: *Antimicrobial agents and chemotherapy* 54 (1), S. 109–115.

Morgan, Daniel J.; Day, Hannah R.; Harris, Anthony D.; Furuno, Jon P.; Perencevich, Eli N. (2011): The impact of Contact Isolation on the quality of inpatient hospital care. In: *PloS one* 6 (7), S. e22190.

Niwa, T.; Watanabe, T.; Suzuki, K.; Hayashi, H.; Ohta, H.; Nakayama, A. et al. (2016): Early optimization of antimicrobial therapy improves clinical outcomes of patients administered agents targeting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. In: *Journal of clinical pharmacology and therapeutics* 41 (1), S. 19–25.

Noll, I.; Schweickert, B.; Abu Sin, M.; Feig, M.; Claus, H.; Eckmanns, T. (2012): Daten zur Antibiotikaresistenzlage in Deutschland. Vier Jahre Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS). In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 55 (11-12), S. 1370–1376.

Nolte, O. (2014): Antimicrobial resistance in the 21st century: a multifaceted challenge. In: *Protein and peptide letters* 21 (4), S. 330–335.

Pop-Vicas, Aurora E.; D'Agata, Erika M. C. (2005): The rising influx of multidrug-resistant gram-negative bacilli into a tertiary care hospital. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 40 (12), S. 1792–1798.

Puzniak, Laura A.; Gillespie, Kathleen N.; Leet, Terry; Kollef, Marin; Mundy, Linda M. (2004): A cost-benefit analysis of gown use in controlling vancomycin-resistant *Enterococcus* transmission: is it worth the price? In: *Infection control and hospital epidemiology* 25 (5), S. 418–424.

Reed, Shelby D.; Friedman, Joëlle Y.; Engemann, John J.; Griffiths, Robert I.; Anstrom, Kevin J.; Kaye, Keith S. et al. (2005): Costs and outcomes among hemodialysis-dependent patients with methicillin-resistant or methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. In: *Infection control and hospital epidemiology* 26 (2), S. 175–183.

Robert Koch-Institut (2013): *Acinetobacter baumannii* – ein Krankenhauskeim mit beunruhigendem Entwicklungspotenzial. Veröffentlicht: *Epidemiologische Bulletin* Nr.32

Robert Koch-Institut (2015): *Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) in Deutschland – Update 2013/2014*. Veröffentlicht: *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 40

Roberts, Rebecca R.; Hota, Bala; Ahmad, Ibrar; Scott, R. Douglas; Foster, Susan D.; Abbasi, Fauzia et al. (2009): Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 49 (8), S. 1175–1184.

Rubio-Terrés, C.; Garau, J.; Grau, S.; Martínez-Martínez, L. (2010): Cost of bacteraemia caused by methicillin-resistant vs. methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in Spain: a retrospective cohort study. In: *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 16 (6), S. 722–728.

Russell, D. L.; Flood, A.; Zaroda, T. E.; Acosta, C.; Riley, M. M. S.; Busuttil, R. W.; Pegues, D. A. (2008): Outcomes of colonization with MRSA and VRE among liver transplant candidates and recipients. In: *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 8 (8), S. 1737–1743.

Shurland, Simone; Zhan, Min; Bradham, Douglas D.; Roghmann, Mary-Claire (2007): Comparison of mortality risk associated with bacteremia due to methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. In: *Infection control and hospital epidemiology* 28 (3), S. 273–279.

Siegel, Jane D.; Rhinehart, Emily; Jackson, Marguerite; Chiarello, Linda (2007): Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. In: American journal of infection control 35 (10 Suppl 2), S. S165-93.

Song, Joon Young; Cheong, HeeJin; Jo, Yu Mi; Choi, Won Suk; Noh, Ji Yun; Heo, Jung Yeon; Kim, Woo Joo (2009): Vancomycin-resistant Enterococcus colonization before admission to the intensive care unit: a clinico-epidemiologic analysis. In: American journal of infection control 37 (9), S. 734–740.

Teo, J.; Kwa, A. L. H.; Loh, J.; Chlebicki, M. P.; Lee, W. (2012): The effect of a whole-system approach in an antimicrobial stewardship programme at the Singapore General Hospital. In: European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology 31 (6), S. 947–955.

Tünger, O.; Dinç, G.; Ozbakkaloglu, B.; Atman, U. C.; Algün, U. (2000): Evaluation of rational antibiotic use. In: International journal of antimicrobial agents 15 (2), S. 131–135.

Zirakzadeh, A.; Gastineau, D. A.; Mandrekar, J. N.; Burke, J. P.; Johnston, P. B.; Patel, R. (2008): Vancomycin-resistant enterococcal colonization appears associated with increased mortality among allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. In: Bone marrow transplantation 41 (4), S. 385–392.

8 Thesen

- 1) *Bei 8% der Patienten der KIM II, des Universitätsklinikum Halle-Saale, sind im Behandlungszeitraum 2011 resistente Erreger nachgewiesen wurden. Dabei dominieren resistente gramnegative Stäbchen (E.coli mit 33%) und resistente Enterococcen (E.faecialis mit 34% und E.faecium 9%) das Erregerspektrum. MRSA liegt nur im Mittelfeld (mit 7%).*
- 2) *Ein hohes Patientenalter stellt ein Risikofaktor für das Auftreten resistenter Erreger dar.*
- 3) *Die Komorbiditäten Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz zeigen keinen Einfluss auf das Vorkommen resistenter Bakterien.*
- 4) *Der Nachweis resistenter Keime führt zu einer Verlängerung der Liegedauer der Patienten im Krankenhaus.*
- 5) *Resistente Erreger führen zu einem diagnostischen Mehraufwand.*
- 6) *Die Anzahl verordneter Antibiotika ist bei Nachweis resistenter Keime erhöht.*
- 7) *Durch die Folgen der Antibiotikaresistenz entstehen erhöhte Kosten für das Gesundheitssystem.*
- 8) *Bereits die Kolonisation mit einem resistenten Keim ohne Infektion führt während des stationären Aufenthaltes zu einer Verlängerung der Liegedauer, sowie zu einem erhöhten diagnostischen und finanziellen Aufwand.*
- 9) *Patienten die mit einem resistenten Erreger kolonisiert oder infiziert sind zeigen die Tendenz einer erhöhten Mortalität.*
- 10) *Zur Prävention und zum Abbau der sich weltweit ausbreitenden Antibiotikaresistenz, ist eine gezielte Vermeidung der nosokomialen Verbreitung sowie ein sehr*

gezielter Einsatz von Antibiotika (z. Bsp.: durch Antimicrobial Stewardship-Programme) erforderlich.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Literatur und Hilfsmittel angefertigt habe.

Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Quellen entnommen wurden, sind als solche kenntlich gemacht.

Diese Arbeit wurde in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Bisherige Promotionsversuche wurden nicht unternommen.

Augsburg, 16.06. 2017

Claudia Geißler

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Matthias Girndt für die Überlassung des interessanten Themas und die sehr gute fachliche Betreuung, tatkräftige und ideenreiche Unterstützung und stetige Motivation bei der Fertigstellung der Arbeit.

Darüber hinaus danke ich meiner Familie und Freunden, besonders Frau Debora Richter, die mir durch Ihre Unterstützung mein Studium und die Fertigstellung dieser Arbeit ermöglicht haben und mir in allen Situationen zu Seite stehen.