

**Longitudinalstudie zur Besiedlung des
Abwassersystems eines Klinikneubaus mit
multiresistenten Enterobakterien und Pseudomonaden
im Vergleich zur MRE-Besiedlung bei den Patienten**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Stefan Alexander Simon

aus Ratingen

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Martin Exner
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Marc Hübner

Tag der Mündlichen Prüfung: 13.08.2024

Aus dem Institut für Hygiene und Öffentliche Gesundheit/Public Health
Direktor: Prof. Dr. med. Nico T. Mutters MPH

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	8
1.1	Einführung	8
1.2	Multiresistente gramnegative Erreger	8
1.2.1	Enterobacterales	12
1.2.1.1	Escherichia coli	12
1.2.1.2	Klebsiella spp.	14
1.2.1.3	Enterobacter spp.	14
1.2.1.4	Serratia spp.	15
1.2.1.5	Citrobacter spp.	15
1.2.2	Pseudomonas aeruginosa.....	16
1.2.3	Acinetobacter-baumannii-Komplex	18
1.3	Abwassersysteme als Quelle von nosokomialen Infektionen.....	19
1.4	Bauliche und pflegerische Wasserabkopplung der Patienten	20
1.5	Fragestellung und Hypothesenbildung.....	21
2	Material und Methoden	23
2.1	Standort der Studie	23
2.1.1	Anästhesiologische Intensivstation	24
2.1.2	Internistische Intensivstation	27
2.2	Patientenkollektiv	30
2.3	Materialgewinnung	30
2.3.1	Aufnahme und Verlaufsscreening	30
2.3.2	Trink- und Abwasserproben.....	32
2.3.3	Testvorbereitung.....	34
2.3.4	Testdurchführung.....	34
2.3.5	Befundinterpretation durch das Labor	35
2.4	Datenerfassung	37

2.4.1	Erfassung des patientenseitigen MRGN-Aufkommens	37
2.4.2	Erfassung des aquatischen MRGN-Aufkommens	37
2.5	Statistische Methoden	38
2.5.1	Allgemeines	38
2.5.2	Rangkorrelation nach Spearman.....	40
2.5.3	Shapiro-Wilk-Test	43
2.5.3.1	Quantile-Quantile-Plot	44
2.5.4	Mann-Withney-U-Test.....	44
3	Ergebnisse	46
3.1	Anästhesiologische Intensivstation - Deskriptive Statistik.....	46
3.1.1	Häufigkeitsverteilung	46
3.1.2	Zeitreihenanalyse für 3/4-MRGN P. aeruginosa - ANINT	48
3.1.3	Zeitreihenanalyse für 3-MRGN E. coli - ANINT	49
3.2	Anästhesiologische Intensivstation -Interferenzstatistik	51
3.2.1	Rangkorrelation nach Spearman.....	51
3.3	Internistische Intensivstation - Deskriptive Statistik.....	52
3.3.1	Häufigkeitsverteilung	52
3.3.2	Zeitreihenanalyse für 3/4-MRGN P. aeruginosa - ININT	54
3.3.3	Zeitreihenanalyse für 3-MRGN E. coli - ININT	55
3.4	Internistische Intensivstation-Interferenzstatistik.....	56
3.4.1	Rangkorrelation nach Spearman.....	56
3.5	Gesamtbetrachtung der Enterobacterales - Deskriptive Statistik.....	57
3.5.1	Häufigkeitsverteilung Enterobacterales	57
3.5.2	Zeitreihenanalyse-3/4-MRGN Enterobacterales	59
3.6	Gesamtbetrachtung der Enterobacterales – Interferenzstatistik	61
3.6.1	Rangkorrelation nach Spearman.....	61
3.7	Gesamtbetrachtung beider Intensivstationen - Deskriptive Statistik	62
3.7.1	Häufigkeitsverteilung	62
3.7.2	Zeitreihenanalyse für 3/4-MRGN P. aeruginosa – Gesamt	64

3.7.3	Zeitreihenanalyse für 3-MRGN E. coli – Gesamt	65
3.8	Gesamtbetrachtung beider Intensivstationen- Interferenzstatistik	66
3.8.1	Rangkorrelation nach Spearman.....	66
3.8.2	Shapiro-Wilk-Test	67
3.8.3	Mann-Whitney-U-Test.....	69
3.9	Hauptabwassersystem - Deskriptive Statistik	71
3.9.1	Häufigkeitsverteilung	71
3.9.2	Zeitreihenanalyse für 3/4-MRGN P. aeruginosa- HAS	72
3.9.3	Zeitreihenanalyse für 3-MRGN E. coli.....	73
3.10	Hauptabwassersystem - Interferenzstatistik.....	74
3.10.1	Rangkorrelation nach Spearman.....	74
4	Diskussion	75
4.1	Vorbemerkung	75
4.2	Abwasser als natürliches Reservoir für multiresistente P. aeruginosa	76
4.3	Enterobacteriales im Abwasser entstammen der Patientenflora.....	78
4.4	Antibiotika-Rückstände im Abwasser führen zur Multiresistenz	79
4.5	Schlussfolgerung.....	81
5	Zusammenfassung.....	83
6	Abbildungsverzeichnis	84
7	Tabellenverzeichnis	85
8	Literaturverzeichnis	86
9	Danksagung.....	93

Abkürzungsverzeichnis

ANINT	Anästhesiologische Intensivstation
BRD	Bundesrepublik Deutschland
CAZ	Ceftazidim
CIP	Ciprofloxacin
CTX	Cefotaxim
CTX-M	Cefotaxim-München-Betalaktamase
DIN	Deutsche Industrie Norm
EHEC	Entero-hämorrhagisches Escherichia coli
EKN	Evangelisches Klinikum Niederrhein Nord
ESBL	Extended-Spectrum-Beta-Laktamase
EVKLN	Evangelisches Klinikum Niederrhein
HAS	Hauptabwassersystem
I	Increased
ININT	Internistische Intensivstation
KPC	Klebsiella pneumoniae Carbapenemase
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
MALDI	Matrix Assisted Laser Desorption Ionization
Max	größter Wert in der Zahlenreihe
Md	Median
MEM	Meropenem
Min	Kleinster Wert in der Zahlenreihe
MRE	Multiresistente Erreger
MRGN	Multiresistente Gram Negative Erreger
NDM	Neu-Delhi-Metallo-Betalaktamase
OXA	Oxacillinase
Patient _{Auf.}	Patient bei Aufnahme
Patient _{Nos}	Patient nosokomial erworben
R	Resistent
RKI	Robert Koch Institut
S	Sensibel

spp.species pluralis
SU Stroke Unit
TOFTime of Flight Mass Spectrometry
VIMVerona-Integron-Metallo-Betalaktamase

1 Einleitung

1.1 Einführung

Patienten auf Intensivstationen sind bedingt durch die Umstände ihrer Aufnahme sowie der Invasivität der modernen Behandlungsmethoden anfälliger für das Auftreten von nosokomialen Infektionen. Unter Berücksichtigung der weltweit fortschreitenden Zunahme von Resistenzen gegenüber Antibiotika kommt der Eindämmung der Ausbreitung von multiresistenten Bakterien eine entscheidende Bedeutung in der Infektionsprävention zu.

Ein relevantes Risiko für den Eintrag gramnegativer Krankheitserreger stellen wasserführende Systeme dar. Dabei lag der Fokus in der Vergangenheit vor allem auf der Trinkwasserinstallation einschließlich der Armaturen und wasserführenden Medizinprodukte.

Neuere Erkenntnisse von erheblicher infektionspräventiver Relevanz weisen darauf hin, dass wasserübertragenen Krankheitserregern aus dem Abwassersystemen von Krankenhäusern eine bislang unterschätzte Bedeutung zukommt. Die Wasserausläufe in den Patientenzimmer können durch endständige Sterilfilter kontrolliert werden, die Abwassersysteme nicht vollständig. Dafür kommen nur bauliche Veränderungen, wie Rückbau oder Neubau, in Betracht. Technische Lösungen, wie das Erhitzen der Siphons zur Keimreduktion zeigten bislang keinen zufriedenstellenden Erfolg.

1.2 Multiresistente gramnegative Erreger

2012 wurde eine klinisch pragmatische Definition für relevante multiresistente gramnegative Stäbchenbakterien in Deutschland etabliert. Als bedeutsam wurden *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Acinetobacter baumannii* komplex (*A. baumannii*) und verschiedene Spezies der Gattung *Enterobacterales* eingestuft. Die Abgrenzung der „Multiresistenz“ wird bei gramnegativen Bakterien über ihre phänotypische Empfindlichkeit gegenüber 4 Antibiotikagruppen festgelegt. Für jede

Antibiotikagruppe wurde eine Leitsubstanz festgelegt. Eine Übersicht der MRGN-Klassifikation ist in Tabelle 1 zu sehen.

Tab. 1: MRGN-Klassifikation

Antibiotika- gruppe	Leitsubstanz	<i>Enterobacterales</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>	
		MRGN					
		3	4	3	4	3	4
Acyl- ureidopenicilline	Piperacillin	R	R	Sensibel nur gegenüber einer Antibiotika- gruppe (S/I)	R	R	R
3./4. Generations- Cephalosporine	Cefotaxim u./o. Ceftazidim	R	R		R	R	R
Carbapeneme	Imipenem u./o. Meropenem	S/I	R		R	S/I	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R	R		R	R	R
			1)		1)		1)
<p>R: resistent</p> <p>S: sensible bei normaler Dosierung</p> <p>I: sensibel bei erhöhter (increased) Dosierung</p> <p>1) Oder Nachweis einer Carbapenemase. Unabhängig vom Ergebnis der phänotypischen Resistenzbestimmung für Carbapeneme sowie der anderen drei Substanzklassen</p>							

Dabei entspricht der Begriff 3 MRGN bei den *Enterobacterales* sowie bei *Acinetobacter baumannii* einer phänotypischen Resistenz (R) gegenüber den 3 Antibiotikagruppen der Acylureidopenicilline, den 3./4. Generations-Cephalosporinen und den Fluorchinolonen. Gegenüber den Carbapenemen besteht weiterhin eine Empfindlichkeit in Form von

sensibel bei normaler Dosierung (S) oder sensibel bei erhöhter Dosierung (I). 4 MRGN entspricht bei den *Enterobacterales* sowie bei *Acinetobacter baumannii* einer Resistenz gegenüber allen 4 Antibiotikagruppen. Alternativ ist auch der Nachweis einer Carbapenemase für die Definition 4 MRGN ausreichend. Letzteres ist unabhängig vom Ergebnis der phänotypischen Resistenzbestimmung der Carbapeneme sowie dem Ergebnis der verbliebenen Substanzklassen (RKI, 2019). Für *P. aeruginosa* bedeutet 3 MRGN eine Sensibilität als S oder I gegenüber einer der vier Antibiotikagruppen bzw. bei 4 MRGN eine Resistenz gegenüber allen 4 Antibiotikagruppen. Auch hier gilt der Nachweis einer Carbapenemase für die Definition 4 MRGN als ausreichend. Bei der Auswahl der Antibiotikagruppen wurde bewusst auf Vertreter aus den Gruppen der First-Line-Antibiotika geachtet.

Bei dem im folgendem besprochenem Antibiotikaresistenzen handelt es sich um ein Merkmal von Bakterien zum Schutz vor Antibiotika. Die Vermittlung der Resistenz erfolgt hierbei über genetische Informationen, welche entweder primär intrinsisch bestehen oder sich durch Mutation entwickeln. Des Weiteren ist auch die Weitergabe von Resistenzgenen zwischen Bakterien zum Beispiel in Form von Plasmiden, als horizontaler Gentransfer, möglich (Rohde und Huber, 2023). Die Weitergabe der Resistenzgene kann dabei auf unterschiedlichen Wegen erfolgen. Dabei wird zwischen der Aufnahme von Resistenzgenen aus der direkten Umgebung eines Bakteriums (Transformation), der Weitergabe mit Hilfe eines Bakteriophagen (Transduktion) und der interbakteriellen Weitergabe über Pili (Konjugation) unterschieden (Rhode und Huber, 2023).

Laut der Deutschen Antibiotika Resistenzstrategie - DART (2020) können dabei eine Vielzahl von Resistenzgenen integriert werden, welche zur Entstehung von multiresistenten Krankheitserregern führen, deren Aufkommen auf Intensivstationen ein hohes Risiko darstellt. Die bakterielle Resistenz wird über 4 Hauptkategorien vermittelt.

1. Enzymatische Inaktivierung des Antibiotikums
2. Veränderungen an Porinen und Transportsystemen
3. Effluxpumpen
4. Modifikation von Zielstrukturen der Antibiotika

Zu der Inaktivierung von Antibiotika durch bakterielle Enzyme werden beispielsweise die Beta-Laktamasen gezählt, welche durch Hydrolyse den Beta-Laktam-Ring von Beta-Laktam-Antibiotika irreversibel schädigen. Grundsätzlich können hiervon alle Beta-Laktam-Antibiotika, also Penicilline, Monobaktame, Cephalosporine und Carbapeneme, betroffen sein. Bush (2018) berichtet von über 2800 bekannten Beta-Laktamasen, wobei die meisten von gramnegativen Erregern gebildet werden. Nach Bush (2020) sowie Doi (2019) sind die Beta-Laktamasen von Typ ESBL, AmpC und Carbapenemase von besonderer klinischer Bedeutung. Erstere vermitteln eine Resistenz gegenüber Penicillinen und Cephalosporinen und die Carbapenemasen gegenüber Carbapenemen. Ihre Gene sind zwischen gramnegativen Erregern übertragbar. Auch gegenüber anderen Antibiotikaklassen besteht bei ESBL- und Carbapenemase-Bildnern häufig eine Resistenz.

Veränderung von Porinen an der äußeren Membran der gramnegativen Bakterien führt zu einer Form der Penetrationsresistenz, so dass das Antibiotikum seinen Zielort nicht erreichen kann. Durch Effluxpumpen können Antibiotika aktiv aus der Bakterienzelle herausgeschleust werden, so dass diese ihre Wirkung nicht entfalten können. Von besonderer Bedeutung sind dabei sogenannte Multi-Drug-Resistent-Effluxpumpen (MDR-Effluxpumpen), welche eine Vielzahl von Substanzen transportieren.

Resistenzen durch Veränderungen an den Zielstrukturen der Antibiotika wie beispielsweise den ribosomalen Bindungsstellen verhindern das Andocken. Dabei ist zu beachten, dass mikrobielle Resistenzen sehr komplex sowie dynamisch sind. Es werden regelmäßig neue Resistenzmechanismen sowie deren Gene entdeckt (Doi, 2019 und Bush, 2020).

Zu berücksichtigen ist, dass der Nachweis eines multiresistenten Erregers nicht zwangsläufig mit einer Infektion des Patienten einhergeht. Es kann sich dabei auch um eine Kolonisation handeln. Ob und wo sich eine Infektion ausbildet, ist dabei vom Ort des Erregereintritts, der Erregerlast und dessen Virulenzfaktoren sowie von der Empfänglichkeit des Patienten abhängig (Gastmeier P et al., 2016).

1.2.1 Enterobacterales

Die Bezeichnung *Enterobacterales*, im deutschsprachigen Raum auch Enterobakterien genannt, entstammt dem griechischen Begriff Enteron, welcher Darm bedeutet. Dieser bezeichnet zutreffend das Vorkommen der Enterobakterien im Darm des gesunden Menschen, jedoch finden sich auch Vertreter dieser Bakterienspezies außerhalb des Darms in der Umwelt z. B. im Wasser oder im Boden.

Enterobacterales spielen eine entscheidende Rolle als Erreger von nosokomialen Infektionen. Einer der bekanntesten Vertreter der *Enterobacterales* ist *Escherichia coli*. Daneben sind unter anderem von humanpathogener Bedeutung die Gattungen *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, *Yersinia* sowie weitere.

In der Publikation der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention vom Oktober 2012 „Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlungen mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen“ wird die krankenhaushygienische Bedeutung bei den Spezies *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. sowie zusammengefasst für *Proteus* spp., *Morganella morganii*., *Serratia* spp. und *Citrobacter* spp. erörtert.

Im folgendem wird auf die in dieser Studie gefundenen Spezies *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter*, *Serratia* sowie *Citrobacter* eingegangen.

1.2.1.1 Escherichia coli

Escherichia coli (*E. coli*) tritt als Kommensale im Darm vom Menschen, Vögeln sowie warmblütigen Säugetieren auf. (Bundesinstitut für Risikobewertung, 2023). In Abhängigkeit von der Eintrittspforte und den Virulenzfaktoren, kann *E. coli* Auslöser unterschiedlicher Infektionskrankheiten sein. Dabei kann unter anderem zwischen intestinalen und extraintestinalen Infektionen unterschieden werden.

Außerhalb der physiologischen Flora des Darms ist *E. coli*, bedingt durch die Nähe vom Darmausgang zu den Harnwegen ein häufiger Auslöser von Harnwegsinfektionen wie der

Zystitis oder der Pyelonephritis. Im Rahmen von medizinischen Behandlungen stellt die Anwendung von Harnwegskathetern dabei eine Disposition da.

Auch bei intraabdominellen Infektion wie der Appendizitis oder Peritonitis nach Darmperforation entstammt der Erreger oft der endogenen Flora. In der Viszeralchirurgie können durch iatrogene Verletzung Keime nach Eröffnung von Eingeweideabschnitten in die Blutbahn gelangen und zu Septitiden führen.

E. coli Stämme mit speziellen Virulenzfaktoren können zu schweren intestinalen Infektionen führen. Hierzu zählen beispielsweise die *enteropathogenen E. coli* Stämme (EPEC) als Verursacher von Säuglingsenteritis oder die *enteroinvasiven E. coli* Stämme (EIEC), welche zu einer ruhrähnlichen Diarrhoe führen.

Coque et al. belegten 2008 die Zunahme von Antibiotikaresistenzen bei *E. coli*. Breitspektrum- β -Laktamasen (ESBL) insbesondere vom Typ CTX-M sind hier von besonderer Relevanz. Im NRZ wird über steigende Raten von Carbapenemaseraten bei *E. coli* berichtet, beispielsweise konnte für das Jahr 2022 eine Zunahme von 11% zum Vorjahr festgestellt werden. Für 927 untersuchte *E. coli* Isolate im Nationalen Referenz Zentrum auf Carbapenemase wird für 2022 von einer Zunahme von 11% im Vergleich zum Vorjahr gesprochen. Dies entspricht mit 635 positiven Isolaten einer Rate von 68,5 % der untersuchten Proben (RKI, 2023). Dabei war unter den *Enterobacterales* die Carbapenemase der Gruppe OXA-48 am häufigsten. In der Vergangenheit wurden 2010 bei *E. coli* neben der Gruppe OXA-48 auch Carbapenemasen der Gruppen VIM-1, KPC und NDM nachgewiesen (Kaase, 2010). Im Jahresbericht (2023) des NRZ für gramnegative Krankheitserreger wird im Vergleich zum Vorjahr für 2022 ein Anstieg der Carbapenemase NDM-1 und VIM-1 um das Dreifache beschrieben. Dies wird mit erhöhten Flüchtlingsbewegungen sowie mit kriegsbedingten Hospitalisierungen im Ausland in Zusammenhang gebracht.

Die fortschreitende Verbreitung von multiresistenten *E. coli* wird auf die Dissemination von epidemischen Plasmiden von Klonen (Coque et al., 2008) und Stämmen erklärt. Bedeutungsvoll ist, dass die Verbreitung von multiresistenten *E. coli* Stämmen auch außerhalb von medizinischen oder pflegerischen Einrichtungen in hohen Maßen erfolgt.

1.2.1.2 Klebsiella spp.

Klebsiellen lassen sich im Erdreich sowie im Wasser nachweisen. Sie können aber auch Haut und Schleimhaut des Menschen besiedeln und Infektionen, insbesondere nosokomiale Infektionen hervorrufen. In Abhängigkeit vom Infektionsort können diverse Erkrankungen auftreten. Nosokomial verursacht werden Klebsielleninfektionen häufig als Harnwegsinfektionen, Pneumonien und Septitiden beobachtet (RKI, 2012).

In der Literatur wird in einem nicht geringen Prozentsatz von bis zu 30% von Besiedlungen des Darm- und oberen Respirationstrakt von medizinischem Personal berichtet. In der Vergangenheit wurden in diesem Zusammenhang auch Vorfälle mit Klebsiellen kontaminierten Infusionen beschrieben (Kraus-Haas et al., 2015).

ESBL nimmt bei der Resistenzbildung gegen Cephalosporinen und damit bei der Ausbildung von 3-MRGN eine entscheidende Rolle ein (RKI, 2012). Die häufigste Carbapenemase bei *Klebsiella pneumoniae* in Deutschland ist die OXA-48. Im NRZ-Bericht über gramnegative Krankheitserreger von 2022 wird bei den untersuchten Isolaten (n=2019) über eine Carbapenemase-Nachweisrate von 63,8% berichtet (RKI, 2023). Dies entspricht einer Zuwachsrate von 14,8 % im Vergleich zum Vorjahr. Die Verbreitung von 3-/4-MRGN *K. pneumoniae* erfolgt primär in medizinischen Einrichtungen der stationären Behandlung (Nordmann et al., 2011 und Khairy et al., 2020). Neben *K. pneumoniae* sind weiter pathogene Spezies bekannt.

1.2.1.3 Enterobacter spp.

Die Gattung *Enterobacter* lässt sich neben weiteren Bakterien im Darm des Menschen nachweisen (Bundesinstitut für Risikobewertung, 2023). Vertreter Gattung *Enterobacter* sind auch auf Pflanzen sowie Lebensmitteln nachweisbar.

Bereits in den 80iger Jahren rückten *Enterobacter spp.* als Auslöser nosokomialer Infektionen immer weiter in den Fokus der medizinischen Forschung (Gaston, 1988). Vorrangig war hier der *Enterobacter cloacae* komplex (*E. cloacae*). *Enterobacter* können ein recht breites Spektrum an Erkrankungen verursachen, beispielsweise Septikämien, Wundinfektionen, Harnwegsinfektionen und Pneumonien (Sanders und Sanders; 1979).

Resistenzbildung gegenüber Cephalosporinen sowie ein hoher Selektionsvorteil bei *Enterobacter* entstehen durch eine chromosomale Mutation der kodierenden AmpC-Betalaktamase (RKI, 2012). Durch die Überexpression von AmpC kommt es bei ausreichender Konzentration zu einer Hydrolyse sämtlicher Cephalosporine und Penicilline, welche nicht durch Betalaktamase-Inhibitoren beeinflussbar ist. Resistenzen gegenüber den Carbapenemen kommen entweder durch das Zusammenwirken von einem Porinverlust mit AmpC-Betalaktamase alternativ ESBL zustande oder durch eine Carbapenemase (Kaase, 2010).

1.2.1.4 *Serratia* spp.

Vertreter der Gattung *Serratia* finden sich vorwiegend im Boden sowie im Wasser. Auch im Bereich des menschlichen Darms lassen sie sich nachweisen. Im Vergleich zu den zuvor genannten *Enterobacterales* wird *Serratia* weitaus seltener mit nosokomialen Infektionen in Verbindung gebracht. Häufig handelt es sich dann um *Serratia marcescens*. Neben Harnwegs-, Wundinfektionen und Pneumonien (Marcos et al., 2011) kann *Serratia* eine Vielzahl von Infektionen in Abhängigkeit von der Eintrittspforte verursachen. Resistenzen werden über ähnliche Resistenzmechanismen wie bei *Enterobacter* spp. vermittelt.

1.2.1.5 *Citrobacter* spp.

Von Infektionen durch *Citrobacter* spp. sind vor allem Personen mit einem kompromittierten Immunsystem betroffen. Meistens handelt es sich dabei um nosokomiale Infektionen mit teils schwerem Verlauf, wie beispielsweise intraabdominelle Infektionen im Rahmen von chirurgischen Eingriffen. Vereinzelt sind auch Harnwegsinfekte und Pneumonien bekannt. Auch hier werden die Resistenzen über ähnliche Resistenzmechanismen wie bei *Enterobacter* spp. vermittelt.

1.2.2 *Pseudomonas aeruginosa*

Der Nonfermenter *Pseudomonas aeruginosa* findet sich häufig im Boden sowie im Wasser. Auch in Lebensmitteln, wo er als Lebensmittelverderber vorkommt lässt er sich nachweisen. Der Begriff aerugo entstammt dem lateinischen und bedeutet Grünspan. Dies ist ein Hinweis auf das typische Erscheinungsbild des grün-blauen Eiters.

Wegen seines aquatischen Lebensraums ist *P. aeruginosa* nicht nur im Trink- und Abwassersystem zu finden. Von besonderem krankenhaushygienischem Interesse sind daher Beatmungsschläuche, Inkubatoren, Waschbecken, zentrale Desinfektionsmittelanlagen oder Luftbefeuchter. So findet sich *P. aeruginosa* unter anderem regelhaft bei Wund-, Harnwegs- sowie Atemwegsinfektionen und galt im Zeitraum von 1986-2003 als zweithäufigster Erreger nosokomialer Pneumonien (Hirsch und Tam, 2010).

Aufgrund seiner natürlichen Eigenschaften besitzt *P. aeruginosa* eine Vielzahl von Resistenzen und Resistenzmechanismen gegenüber Antibiotika. Neben unterschiedlichen Betalaktamasen und Carbapenemasen existieren Multidrug-Efflux-Systeme. Beispielsweise kann es durch die Überexpression der intrinsischen AmpC-Betalaktamase zu einer Resistenz gegenüber Betalaktamantibiotika, einschließlich der Carbapeneme kommen. Vergleichbare Resistenzen sind durch eine verminderte Expression der Porine bekannt (RKI, 2012). Zu den Carbapenemasen bei *P. aeruginosa* zählen insbesondere die Metallo- β -Laktamasen. Beschrieben durch die KRINKO 2012 sind für eine Resistenz gegenüber Fluorchinolonen, Genmutationen der Gyrase sowie Topoisomerase IV verantwortlich.

Die Ursache der Multiresistenz bei *P. aeruginosa* kommt durch umfangreiche Resistenzmechanismen zustande, wobei neben den erworbenen plasmidkodierten Resistenzen den chromosomalen Mutationen die größte Relevanz zukommt. Durch die Häufung mehrerer chromosomaler Resistenzmechanismen kann eine Resistenz gegenüber sämtlichen klinisch nutzbaren Antibiotika auftreten.

Bereits für 2006 konnte in Europa (Souli et al., 2008) ein Anstieg der antibiotikaresistenten Isolate bei *P. aeruginosa*, über das European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, nachgewiesen werden. Dabei waren 18 % der Isolate gegenüber mindestens 3

Vertretern der folgenden Antibiotika bzw. Antibiotikagruppen resistent: Piperacillin, Ceftazidim, Fluorchinolone, Aminoglycoside und Carbapeneme.

1.2.3 Acinetobacter-baumannii-Komplex

Acinetobacter-baumannii-Komplex gehört zu der Gattung *Acinetobacter* und zu den aeroben gramnegativen Keimen und verfügt über eine große Zahl von intrinsischen Antibiotikaresistenzen. Die größte medizinische Bedeutung haben *A. baumannii*, *A. nosocomialis*, *A. pittii*, *A. seifertii*, *A. calcoaceticus* und *A. dijkshoorniae*, die zum *Acinetobacter-baumannii-Komplex* zusammengefasst werden.

Als weitverbreiteter Erreger mit einem natürlichen Reservoir im Boden sowie Wasser ist er durch seine Umweltpersistenz von besonderem krankenhaushygienischem Interesse für die Infektionsprävention von nosokomialen Infektionen. Obwohl die Datenlage über das endemische Aufkommen von *A. baumannii* gering ist, wird vermehrt über Ausbrüche in Krankenhäusern berichtet. Dabei sind Isolate mit Carbapenem-Resistenz von besonderer Bedeutung, welche bereits durch Tankovic et al. (1994) im Rahmen eines Krankenhausausbruchs für die 1980iger beschrieben wurde.

Die Resistenz von *A. baumannii* gegenüber Carbapenemen wird im Wesentlichen durch Carbapenemasen herbeigeführt. Global sowie in der Bundesrepublik Deutschland ist die OXA-23 Carbapenemase am verbreitetsten, wobei sich daneben noch OXA-40, OXA-51 und OXA-58 in der BRD regelhaft finden lassen (RKI, 2012).

Es wurde beschrieben (Maragakis und Perl, 2008), dass die Resistenz von *A. baumannii* gegenüber Carbapenemen im Rahmen von medizinischen Behandlungen mit Antibiotika erworben wurde und daher sowohl in der stationären als auch der ambulanten medizinischen Versorgung von großer Relevanz ist. Ein weiteres Risiko für das Auftreten von multiresistenten *A. baumannii* sind nosokomiale Ausbrüche.

1.3 Abwassersysteme als Quelle von nosokomialen Infektionen

Mit zunehmenden Erkenntnisgewinn über die mikrobiologische Besiedlung von aquatischen Systemen in Krankenhäusern zeigte sich, dass in der Vergangenheit den abwasserführenden Systemen nicht die notwendige Aufmerksamkeit gewidmet wurde.

Dabei berichtete bereits Kohn 1967 über klinische Fälle von Kreuzinfektionen bei Verbrennungspatienten deren Ursprung er in Waschbecken nachwies. Neuere Forschungen über die *Enterobacterales*, *Acinetobacter spp.* sowie *Pseudomonas aeruginosa* bestätigen das Gefahrenpotenzial der abwasserführenden Systeme in medizinischen Einrichtungen als Erregerreservoir nosokomialer Infektionen (KRINKO, 2020). Von besonderer klinischer Bedeutung sind hier die carbapenemasebildenden und colistinresistenten Erregern.

Während die Trinkwasserinstallation durch endständige Filter kontrolliert werden kann, ist dies beim Abwassersystem nicht möglich. Patienten in deren Intestinaltrakt sich beispielsweise multiresistente *Enterobacterales* aufhalten gelangen über die menschlichen Ausscheidungen mit dem Abwassersystem in Kontakt und können von hier aus die patientennahe Umgebung sowie andere Patienten kolonialisieren oder infizieren (Roca et al, 2015).

Zum Abwassersystem gehören nicht nur Bereiche in denen Körperflüssigkeiten und Ausscheidungen entsorgt werden, sondern auch solche in denen das Dusch- und Waschwasser entleert wird. Hierzu zählen sämtliche Waschbecken mit Siphon, Toiletten Duschbecken und Wannen inklusive Ablauf, die Ausgussbecken, Steckbeckenspülen, Abwassersysteme in Küchen und Auffangsysteme für Spülwasser im Rahmen operativer Eingriffe. Zu beachten ist das die Bestandteile des Abwassersystems durch das sie verbindende Abflusssystem miteinander in Kontakt stehen und so auch eine Verbreitung von Multiresistenten Erregern (MRE) über den initialen Ort hinaus möglich ist.

Im HyReKA-Projekt wurde nachgewiesen, dass in den Krankenhäusern die Abwassersysteme signifikant mehr carbapenemresistente *Enterobacterales* sowie Carbapenemasen beinhalten als im nicht krankenhaus-assoziierten Abwasser (Müller, 2018; Engelhart, 2014).

Die Weiterverbreitung der abwasserassoziierten Erreger erfolgt retrograd durch Spritzwasser, dass auf die Abflüsse trifft und durch Tröpfchen und Aerosole die jeweiligen Waschbecken, Spülbecken, Dusch- und Wannenbecken sowie die jeweilige direkte Umgebung kontaminiert. Dies ist auch beim Betätigen von Toilettenspülungen der Fall. (Müller et al., 2018; Aranega-Bou P et al., 2019)

Chapuis et al. belegen im Rahmen eines Ausbruchsmanagements, dass durch den beschriebenen Mechanismus der retrograden Kontamination auch Gegenstände im Umkreis von Wasserabflüssen betroffen sein können und zur Weiterverbreitung von multiresistenten Erregern aus der aquatischen Umwelt beitragen. Hierzu gehören unter anderem Waschlappen, Seifen, Desinfektionsmittel, Einmalhandschuhe sowie Utensilien welche zur Medikamentenzubereitung, auch für die intravenöse Applikation, dienen.

1.4 Bauliche und pflegerische Wasserabkopplung der Patienten

Beim Bau der in dieser Studie beobachteten Intensivstation wurde auf eine Abkopplung der Patienten vom Trink- und Abwassersystem, durch Verzicht auf trinkwasser- und abwasserführende Systeme in den Patientenzimmer, geachtet. Das bedeutet, dass im Patientenzimmer keine Sanitärinstallation, wie beispielsweise Waschbecken oder Armatur, existiert. Im klinischen Alltag wird auf das Konzept Waschen ohne Wasser zurückgegriffen. Dabei werden industrielle gebrauchsfertige Sets von vorbefeuchteten Einmalwaschlappen genutzt, welche zuvor in Wärmeschränken oder Mikrowellen aufgewärmt wurden. Ihre Entsorgung erfolgt über den allgemeinen Abfall.

Für Leber- und Nierenersatzverfahren wurden eigene Kopplungssysteme installiert. Hierbei handelt es sich um geschlossene Systeme mit Bajonettverschluss.

1.5 Fragestellung und Hypothesenbildung

Ziel dieser Studie ist die systematische Erfassung und Beschreibung der MRGN-Besiedlung des Abwassersystems von zwei Intensivstationen ab Inbetriebnahme eines Klinikneubaus in Bezug auf die MRGN-Besiedlung der dort untergebrachten Patienten unter Abkopplung dieser vom wasserführenden System.

Folgende Fragestellungen bzw. Hypothesen sollen überprüft werden:

1. Trotz Abkopplung des Patienten vom Trink- und Abwassersystem beeinflusst die MRGN-Besiedlung beim Patienten die Besiedlung des Abwassersystems durch Entsorgungsprozesse (Sekrete, Urin, Fäkalien).

H0_1: Wenn Patienten einen Nachweis von MRGN haben, dann beeinflussen diese das Abwassersystem.

Durch die Abkopplung des Patienten vom Abwassersystem hat die MRGN-Besiedlung beim Patienten keinen Einfluss auf die Besiedlung des Abwassersystems, obwohl durch Entsorgungsprozesse die Flora des Patienten dem Abwassersystem zugeführt wird.

H1_1: Wenn Patienten einen Nachweis von MRGN haben, dann beeinflussen diese nicht das Abwassersystem.

2. Der Biofilm in den Abwassersystemen der Intensivstationen beeinflusst die Besiedlung der Patienten auf den jeweiligen Intensivstationen, obwohl es keinen direkten Kontakt zum Abwassersystem gibt.

H0_2: Wenn im Abwassersystem der jeweiligen Intensivstation MRGN nachweisbar ist, dann sind diese auch bei Patienten nachweisbar.

Der Biofilm in den Abwassersystemen der Intensivstationen beeinflusst die Besiedlung der Patienten auf den jeweiligen Intensivstationen nicht, weil es keinen direkten Kontakt zum Abwassersystem gibt.

H1_2: Wenn im Abwassersystem der jeweiligen Intensivstation MRGN nachweisbar ist, dann sind diese nicht bei Patienten nachweisbar.

3. Der Biofilm der 3 Hauptabwassersysteme des Krankenhauses beeinflusst die Besiedlung des Abwassersystems auf den jeweiligen Intensivstationen.

H0_3: Wenn im Hauptabwassersystem MRGN nachweisbar ist, dann sind diese auch im Abwassersystem der jeweiligen Intensivstation nachweisbar, obwohl dort keine Patienten mit einem solchen Nachweis liegen.

Der Biofilm der 3 Hauptabwassersysteme des Krankenhauses beeinflusst die Besiedlung des Abwassersystems auf den jeweiligen Intensivstationen nicht.

H1_3: Wenn im Hauptabwassersystem MRGN nachweisbar ist, dann sind diese nicht im Abwassersystem der jeweiligen Intensivstation nachweisbar.

Die Auswertung erfolgt jeweils einzeln für die Anästhesiologische Intensivstation und die Internistische Intensivstation als auch gemeinsam sowie für das Hauptabwassersystem.

2 Material und Methoden

2.1 Standort der Studie

Diese Studie wurde in einem Neubau der gemeinnützigen Gesellschaft Evangelisches Klinikum Niederrhein (EVKLN) im Betriebsteil Evangelisches Klinikum Niederrhein Nord (EKN) in Duisburg durchgeführt. Die Evangelisches Klinikum Niederrhein GmbH ist ein Klinikum der Maximalversorgung mit 1.274 Betten und 33 Kliniken und Abteilungen an vier Krankenhausstandorten.

Im Rahmen von Modernisierungs- und Erweiterungsmaßnahmen wurde 2018 ein Neubau fertiggestellt, welcher 2 neue moderne Intensivstationen, im Erdgeschoss bzw. der ersten Etage, enthält. Die im Erdgeschoss befindliche Intensivstation wird im Folgenden als Internistische Intensivstation (ININT) und die in der ersten Etage als Anästhesiologische Intensivstation (ANINT) bezeichnet. Bereits bei der Planung der Intensivstationen wurde auf eine Abkopplung der Patienten vom Trink- und Abwassersystem geachtet. Dies bedeutet, dass in den Patientenzimmern keine trink- und abwasserführenden Systeme im Sinne einer Sanitärinstallation, wie Waschbecken oder Armaturen, vorhanden sind. Sämtliche Entnahmestellen für Trinkwasser sind mit Sterilfiltern ausgestattet. Zudem erfolgte die Körperpflege der Patienten nach dem Konzept des Waschens ohne Wasser. Dabei werden zuvor erwärmte, industriell- und gebrauchsfertige Sets sowie vorbefeuchtete Einmalwaschlappen genutzt.

2.1.1 Anästhesiologische Intensivstation

Die Anästhesiologische Intensivstation (ANINT) befindet sich in der ersten Etage des Neubaus und ist in zwei parallele Flure geteilt, welche durch 2 Verbindungsgänge miteinander verbunden sind. Gegenüber den anderen Stationen ist die Intensivstation durch eine zugangsbeschränkte Tür abgegrenzt. Die ANINT verfügt über 20 Betten und versorgt überwiegend Patienten aus dem operativen Spektrum der Allgemein- und Viszeralchirurgie, Gefäßchirurgie, Thoraxchirurgie, Neurochirurgie, Unfallchirurgie und Orthopädie sowie der Interventionellen Neuroradiologie. Zudem erfolgt hier die intensivmedizinische Weiterversorgung vom Rettungsdienst transportierten polytraumatisierten Notfallpatienten.

Innerhalb der Patientenzimmer sowie in Bereichen der direkten Patientenversorgung, im Sinne von Interventionsräumen wurde auf Trink- und Abwasserinstallation bewusst verzichtet. An strategisch günstigen Positionen im Flur wurden innerhalb von Nischen Waschplätze zur Reinigung der Hände eingeplant. Die Anzahl der Waschbecken wurde auf das notwendigste Maß reduziert.

Zur übersichtlichen Darstellung der Räumlichkeiten werden die Funktionsstellen in Anlehnung an die DIN 13080:2016-06 (Gliederung des Krankenhauses in Funktionsbereiche und Funktionsstellen) in Haupträume, Nebenräume, Erschließungsräume und Personalräume gegliedert. In Anlehnung an die jeweiligen Anforderungen der KRINKO-Empfehlungen zu Intensivstationen, von 1995 und 1998, ist im folgendem die Tabelle 2 aufgeführt. Wasserführende Räumlichkeiten sind in der Tabelle gesondert markiert.

Tab. 2: Räumlichkeiten der ANINT

Vorgabe KRINKO/RKI	Anzahl gemäß Bauplanung	Wasserführende Systeme
Haupträume		
Einzelbettzimmer	3	nein
Einbettzimmer mit Vorraum/Kontaktschleuse	1	ja (Schleuse)
Einbettzimmer mit Kontaktschleuse und unreinem Arbeitsraum	2	ja (Schleuse)
Zweibettzimmer	7	nein
Behandlungsraum	1	nein
Nebenträume		
Zentraler Überwachungs- und Kommunikationsplatz	2	ja
Patientenbad	1	ja
Patiententoilette	1	ja
Unreiner Arbeitsraum	3	ja
Laboratoriumsplatz	1	nein
Verteiler-, Stations- oder Teeküche	1	ja
Geräteraum	2	nein
Lager- und Vorratsraum	4	nein
Abstellplätze für reine und unreine Betten	Zentral	-
Raum für die Bettenaufbereitung	Zentral	-
Raum für Geräteaufbereitung mit reiner und unreiner Seite	2	ja
Putzraum	1	ja
Patienten-Übergaberaum	Am Zimmer	nein
Besucherwarteraum mit WC	1	ja (im WC)
Besuchergarderobe/ -umkleide	1	nein
Versorgungsschleuse	1	nein
Entsorgungsschleuse	1	nein
Personlräume		
Arztdienstraum	3	nein
Dienstraum für Pflegekräfte	1	nein
Personalaufenthaltsraum	1	ja
Personalumkleide mit WC	Zentral	-

Die Anästhesiologische Intensivstation umfasst folgende weitere Räumlichkeiten, welche nicht in Anlehnung an die DIN 13080:2016-06 (Gliederung des Krankenhauses in Funktionsbereiche und Funktionsstellen) in Haupträume, Nebenräume, Erschließungsräume und Personalräume zugeordnet werden kann. Diese sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tab. 3: Weitere Räumlichkeiten-ANINT

Bereich	Anzahl pro Station gemäß Bauplanung	Wasserführende Systeme
Erschließungsräume/-flächen		
Flur	6	ja
Treppenhaus	1	nein
Aufzug	Außerhalb	nein
Technikraum	2	nein
Bereitschaftsdienst	1	nein
Besprechung	1	ja
Weitere Räume		
Nasszelle	1	ja
WC-Damen (Personal)	2	Ja
WC-Herren (Personal)	2	ja

2.1.2 Internistische Intensivstation

Die Internistische Intensivstation (ININT) liegt zusammen mit der Stroke Unit (SU) im Erdgeschoss des Neubaus. Auch sie ist in zwei parallele Flure geteilt, die durch 2 Verbindungsgänge miteinander verbunden sind. Eine zugangsbeschränkte Tür grenzt die Intensivstation gegenüber anderen Bereichen ab. Die ININT mit der SU verfügt über 18 Betten und versorgt überwiegend Patienten aus dem komplexen gastroenterologischen Spektrum der Bauchspeicheldrüsen und Lebererkrankungen mit Anwendung von Leberersatzverfahren sowie von Patienten mit cerebralen Insult. Im weiteren Verlauf werden beide Teilbereiche der neurologischen und internistischen Intensivmedizin unter dem Begriff Internistische Intensivstation (ININT) zusammengefasst.

Beim Bau der Patientenzimmer sowie in Bereichen der direkten medizinischen Patientenversorgung wurde bewusst auf Trink- und Abwasserinstallation verzichtet. Im Flur wurde an strategisch günstigen Positionen innerhalb von Nischen Waschplätze zur Reinigung der Hände eingeplant. Die Anzahl der Waschbecken wurde auf das notwendigste Maß reduziert.

In Anlehnung an die DIN 13080:2016-06 (Gliederung des Krankenhauses in Funktionsbereiche und Funktionsstellen) wird zur übersichtlichen Darstellung der Räumlichkeiten die Funktionsstellen in Haupträume, Nebenräume, Erschließungsräume und Personalräume gegliedert. Die im Folgenden aufgeführte Tabelle 4 basiert auf den jeweiligen Anforderungen der KRINKO-Empfehlungen zu Intensivstationen von 1995 und 1998. Zudem sind die Bereiche, welche wasserführende Systeme beinhalten, gekennzeichnet.

Tab. 4: Räumlichkeiten der ININT

Vorgabe KRINKO/RKI	Anzahl gemäß Bauplanung	Wasserführende Systeme
Haupträume		
Einzelbettzimmer	0	nein
Einbettzimmer mit Vorraum/Kontaktschleuse	0	nein
Einbettzimmer mit Kontaktschleuse und unreinem Arbeitsraum	2	Im unreinen Arbeitsraum
Zweibettzimmer	8	nein
Behandlungsraum	1	nein
Nebenräume		
Zentraler Überwachungs- und Kommunikationsplatz	1	nein
Patientenbad	2	ja
Patiententoilette	2	ja
Unreiner Arbeitsraum	2	ja
Laboratoriumsplatz	1	ja
Verteiler-, Stations- oder Teeküche	1	ja
Geräteraum	1	nein
Lager- und Vorratsraum	2	nein
Abstellplätze für reine und unreine Betten	1	nein
Raum für Geräteaufbereitung mit reiner und unreiner Seite	1	nein
Putzraum	1	ja
Patienten-Übergaberaum	Am Zimmer	nein
Besucherwarteraum mit WC	1	ja (im WC)
Besuchergarderobe/ -umkleide	1	nein
Versorgungsschleuse	1	nein
Entsorgungsschleuse	2	nein
Personalräume		
Arztdienstraum	2	nein
Dienstraum für Pflegekräfte	1	nein
Personalaufenthaltsraum	1	ja
Personalumkleide	Zentral	-

Weitere Räumlichkeiten, welcher der DIN 13080:2016-06 nicht zuzuordnen sind in der Tabelle 5 im folgendem dargestellt.

Tab. 5: Weitere Räumlichkeiten der ININT

Bereich	Anzahl pro Station gemäß Bauplanung	Wasserführende Systeme
Erschließungsräume/-flächen		
Flur	5	ja
Treppenhaus	1	nein
Aufzug	Außerhalb	nein
Technikraum	2	nein
Bereitschaftsdienst	0	nein
Besprechung	1	nein
Weitere Räume		
Nasszelle	1	ja
WC-Damen (Personal)	1	ja
WC-Herren (Personal)	1	ja

2.2 Patientenkollektiv

In dieser Studie wurden ausschließlich Patienten berücksichtigt, welche sich entweder auf der Anästhesiologischen Intensivstation oder der Internistischen Intensivstation befanden. Auf den einzelnen Intensivstationen wird das jeweilige Spektrum der operativen bzw. konservativen Medizin behandelt.

Die Anästhesiologische Intensivstation hat ihren Schwerpunkt in der Behandlung und Überwachung von operativen Patienten aus dem Bereich der Allgemein- und Viszeralchirurgie, Gefäßchirurgie, Thoraxchirurgie, Neurochirurgie, Unfallchirurgie und Orthopädie sowie der Interventionellen Neuroradiologie.

Auf der Inneren Intensivstation liegt der Schwerpunkt auf der internistischen Intensivmedizin mit einem Fokus auf Bauchspeicheldrüsen- und Lebererkrankungen sowie der Behandlung und Überwachung von Patienten mit cerebralen Insult.

2.3 Materialgewinnung

2.3.1 Aufnahme und Verlaufsscreening

Am EVKLN wird bei sämtlichen Patienten, neben einem MRSA-Screening, vor oder bei stationärer Aufnahme auf die Normalstation routinemäßig ein Screening auf MRGN durchgeführt. Dieses erfolgt bei allen Patienten in der Form eines Nasen-Rachen-Abstrichs sowie bei Risikopatienten mit Auslandsanamnese oder MRGN-Anamnese durch einen zusätzlichen Analabstrich. Sollten Wunden oder Devices, wie beispielsweise ein Tracheostoma vorhanden sein, so werden diese ebenfalls untersucht.

Bei der direkten Aufnahme in Risikobereichen wie beispielsweise der Intensivstation sowie bei Verlegung auf die Intensivstation erfolgt standartmäßig ein Abstrich auf MRSA und MRGN aus dem Nasen-Rachen-Raum, Anal sowie aus Wunden und Devices. Dieser wird bei entsprechend langem Aufenthalt einmal pro Woche wiederholt.

Liegt bei Patienten eine VRE-Anamnese vor, so erfolgt ein entsprechendes Screening. Tabelle 6 zeigt eine Übersicht des MRE-Screenings am EVKLN.

Tab. 6: Übersicht des MRE-Screenings

		MRSA	MRGN	VRE
Bei stationärer Aufnahme:	Nasen-Rachen-Raum	X	X	
	Anal		X ²	X ¹
Allgemeinstation	Wunden/Devices	X	X	
Bei Aufnahme in Risikobereichen sowie einmal wöchentlich	Nasen-Rachen-Raum	X	X	
	Anal	X	X	X ¹
	Wunden/Devices	X		
X ¹ : Bei VRE-Anamnese				
X ² : Bei Risikopatienten mit Auslandsanamnese oder MRGN-Anamnese				

2.3.2 Trink- und Abwasserproben

Die in dieser Untersuchung verwendeten Trink- und Abwasserproben entstammen der eigenständigen mikrobiologischen Untersuchung der Trink- und Abwassersysteme der benannten Intensivstationen sowie des zentralen Abwassersystems durch monatliche Probenentnahmen. Diese wurden im Rahmen von Umgebungsuntersuchungen in dem Zeitraum von August 2018 bis Dezember 2019 erhoben. Die erste Untersuchungsserie wurde vor Einzug der Patienten entnommen.

Zum Ausschluss einer Kontamination des Abwassers über das zuführende Trinkwassersystem, erfolgte auch hier eine monatliche Probenentnahme an den jeweiligen Auslässen. Die Entnahme der Trinkwasserproben erfolgte im Sinne einer C-Probe in einen sterilen Untersuchungsbecher für Urinproben. Abwasserproben wurden unter Zuhilfenahme eines sterilen Absaugkatheters sowie einer Blasenspritze durchgeführt. Die entnommene Abwasserprobe wurde im Anschluss in einen sterilen Untersuchungsbecher für Urinproben überführt.

Die Entnahme der Wasserproben aus den 3 Hauptabwassersystemen erfolgte direkt in einen sterilen Untersuchungsbecher. Dabei handelte es sich bei den 3 Abnahmestellen um Fallrohre deren Wasserfluss von der Nutzung im Gebäude abhing. Ein Zugang zu einem Wassersumpf war nicht möglich. Daher konnte bei der Probenentnahme im Hauptabwassersystem nicht sichergestellt werden, dass sämtliche sich im Fallrohr befindlichen Biofilme auch in der Probe mitbefanden

Bei den Probenentnahmen wurde zu zweit gearbeitet, um eine Kontamination der Trinkwasserprobe auszuschließen. Die Einsendung ins mikrobiologische Labor erfolgte jeweils am selben Tag.

Mikrobiologische Verarbeitung

Die mikrobiologischen Untersuchungen auf MRGN bei Patienten im Rahmen des Aufnahmen-Screenings bzw. der Folgescreenings sowie die Untersuchungen der Trink- und Abwasserproben auf das Vorliegen von MRGN erfolgten im Institut für Klinische Mikrobiologie und Laboratoriumsmedizin des Evangelisches Klinikum Oberhausen. Eine Übersicht der erforderlichen Ausrüstung bzw. Reagenzien sind in Tabelle 7 zu sehen.

Tab. 7: Erforderlich Ausrüstung und Reagenzien

	Name	Hersteller
Analysegerät	Maldi Biotyper Sirius IVD	Bruker
	Phönix M50	BD
Reagenzien	Sensi Disc™: CTX 30, CTX+CLA, CAZ 30, CAZ+CLA, CIP 5, MEM 10	
	Chromoagar ESPL-Platten	Mast Diagnostica
Wasserfilter	EZ-FIT™ Filtration Units	Millipore SAS

Der Arbeitsablauf, bei Probenuntersuchungen auf MRGN kann in mehrere Teilschritte gegliedert werden.

- Testvorbereitung
- Testdurchführung
- Dokumentation

2.3.3 Testvorbereitung

Bei Patientenabstrichen wird eine CHROMagar-ESBL-Platte vor der Verwendung mit einem Stift auf dem Plattenboden in zwei Hälften geteilt. Die Plattenhälften werden mit einem Patientenetikett versehen (1 Patient pro Hälfte). Mit dem Abstrichtupfer eines Patienten wird auf die entsprechend gekennzeichnete Hälfte der CHROMagar-ESBL-Platte ein „Zwei-Fraktions-Ausstrich“ durchgeführt. Anschließend wird die Platte bei 36 +/- 1°C aerob für 24 Stunden inkubiert. Bei Trink- und Abwasserproben erfolgt zunächst ein Filtrieren der Probe über EZ-FIT™ Filtration Units. Der Filter wird anschließend auf eine CHROMagar-ESBL-Platte gelegt und bei 36 +/- 1°C für 24 Stunden inkubiert.

2.3.4 Testdurchführung

Bei Wachstum der Kolonien auf der CHROMagar ESBL-Platte wird mit den gewachsenen Erregern je nach Farbe der Kolonien unterschiedlich verfahren.

- Bei Wachstum von farblosen Kolonien handelt es sich in der Regel um *Acinetobacter spp.* oder *Pseudomonas spp.*. Zur Identifikation des Keims wird eine Bestimmung mit dem MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization – Time of Flight Mass Spectrometry) durchgeführt. Je nach Resistenz wird dann im BD Phoenix die automatisierte Resistenzbestimmung durchgeführt. Für die Analyse der Erreger wurden folgende Panels verwendet: NMIC-402 und UNMIC-403.
- Bei Wachstum von rosafarbenen oder grünen Kolonien wird zur Identifikation des Keims eine Bestimmung mit dem MALDI-TOF durchgeführt. Gleichzeitig wird eine manuelle Resistenzbestimmung mit der Methode der Agardiffusion durchgeführt. Die Austestung umfasst den ESBL-Nachweis durch die Verwendung der 3. Generationscephalosporine Cefotaxim (CTX) und Ceftazidim (CAZ), jeweils mit und ohne Clavulansäure sowie eine vorliegende Resistenz gegen Ciprofloxacin (CIP) und Meropenem (MEM).

2.3.5 Befundinterpretation durch das Labor

Eine Probe, dessen Material nach der Erstselektion auf der CHROMagar-ESBL-Platte kein Wachstum von Bakterien zeigt, wird mit MRGN negativ in die Laborsoftware eingegeben. Sollten Keime auf der ESBL-Platte gewachsen sein, wird wie unter dem Punkt Testdurchführung beschrieben, in Abhängigkeit von der Farbe unterschiedliche Methoden nachgefordert, um die angeforderte Fragestellung auf 3 oder 4 MRGN befunden zu können. Zur Beurteilung der Multiresistenz bei gramnegativen Stäbchenbakterien kommen nach KRINKO Richtlinien je nach Spezies verschiedene Bewertungsregeln zur Anwendung. Eine Übersicht der einzelnen Kriterien für die jeweilige Bakteriengruppen können den nachfolgenden Tabellen 8, 9, 10, 11 entnommen werden, wobei R für resistent, S für sensibel und I für intermediär steht.

Tab. 8: MRGN-Bewertungsregeln für Enterobakterien¹

	3 MRGN	4 MRGN
Piperacillin	R	R
Cefotaxim oder Ceftazidim	R	R
Imipenem oder Meropenem	S/I	R
Ciprofloxacin		R

¹außer *Proteus spp.*; *Morganella spp.*; *Serratia spp.*

Tab. 9: MRGN-Bewertungsregeln für Enterobakterien²

	3 MRGN	4 MRGN
Piperacillin	R	
Cefotaxim oder Ceftazidim	R	
Meropenem	S/I	R
Ciprofloxacin	R	

² für *Proteus spp.*; *Morganella spp.*; *Serratia spp.*

Tab. 10: MRGN-Bewertungsregeln für *P. aeruginosa*

	3 MRGN	4 MRGN
Piperacillin	Eine der Substanzklassen ist noch sensibel oder intermediär	R
Cefotaxim und Ceftazidim		R
Imipenem und Meropenem		R
Ciprofloxacin		R

Tab. 11: MRGN-Bewertungsregeln für *A. baumannii*-Komplex

	3 MRGN	4 MRGN
Piperacillin	R	R
Ceftazidim	R	R
Imipenem o. Meropenem	S/I	R
Ciprofloxacin	R	

2.4 Datenerfassung

2.4.1 Erfassung des patientenseitigen MRGN-Aufkommens

Die Daten zur Erfassung der MRGN-Besiedlung der auf den Intensivstationen untergebrachten Patienten wurden aus der krankenhauseigenen MRE Surveillance sowie der Infektionserfassung im Rahmen des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) des Nationalen Referenz Zentrum genommen. Die Daten waren bei Entnahme aus den Surveillancesystemen bereits anonymisiert. Zusammen mit den Daten der Nachweise von MRGN im Abwasser aus dem Laborprogram Hybase wurden diese in eine Excel Liste eingefügt.

2.4.2 Erfassung des aquatischen MRGN-Aufkommens

Die hierzu verwendeten Daten wurden aus dem Laborprogram Hybase entnommen und gemeinsam mit den patientenseitigen MRGN-Aufkommen in einer Excel Liste gegenübergestellt.

2.5 Statistische Methoden

2.5.1 Allgemeines

Bei gegebenen unauffälligen Trinkwasserbefunden und damit Ausschluss einer Kontamination des Abwassersystems über diese, konzentrierten sich die weiteren Auswertungen auf das Abwasser.

Im Rahmen der deskriptiven statistischen Auswertung erfolgte zunächst eine Analyse der Häufigkeitsverteilungen der positiven MRGN-Bakteriennachweise im Abwasser sowie bei den Patienten. Diese erfolgte als absolute und relative Häufigkeit. Dabei wurden diejenigen Erreger, deren Carbapenemresistenz und Zuordnung zur Gruppe der 4 MRGN überwiegend durch spezifische Carbapenemasen verursacht wird, als solche getrennt. Bei den Erregern, deren Resistenzmuster durch komplexe und synergistische Resistenzmechanismen bestimmt ist und oft stufenweise ausgeprägt wird, kommen Stämme mit 3 und 4 MRGN-Resistenzmuster häufig nebeneinander vor. Diese Stämme wurden in einer Gruppe (3/4 MRGN) zusammengefasst. Das betrifft *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter fameri*, *Enterobacter cloacae* und *Enterobacter aerogenes*.

Die Auswertung erfolgte unabhängig für die Anästhesiologische Intensivstation (ANINT), die Internistische Intensivstation (ININT) als auch für beide gemeinsam sowie für das Hauptabwassersystem. Bei der Gruppe der Patienten erfolgte zusätzlich eine Differenzierung nach nosokomial erworben bzw. bei Aufnahme mitgebracht.

Da 3/4-MRGN *P. aeruginosa* und 3-MRGN *E. coli* die einzigen Bakterien mit mehr als zehn Fällen im Abwasser oder bei Patienten im gesamten Studienverlauf waren, wurden zunächst weitere statistische Analysen mit keinem anderen Bakterium durchgeführt. Diese Analyse wurde sowohl einzeln für die anästhesiologische bzw. internistische Intensivstation als auch für beide gemeinsam durchgeführt sowie bei den Patienten differenziert nach bei Aufnahme mitgebracht und nosokomial erworben. Dasselbe Prinzip wurde auch auf die Untersuchungen des Hauptabwassersystems angewendet.

In einer weiteren Auswertung wurden die Gattungen der Gruppe der *Enterobacterales* gemeinsamen ausgewertet. Auch dies erfolgte einzeln für die anästhesiologische bzw. internistische Intensivstation als auch für beide gemeinsam sowie bei den Patienten

differenziert nach bei Aufnahme mitgebracht und nosokomial erworben. Mit den Untersuchungsergebnissen des Hauptabwassersystems wurde identisch verfahren.

Es erfolgte zunächst die Korrelationsanalyse mittels Rangkorrelation nach Spearman. Diese wurde für jede Intensivstation einzeln als auch gemeinsam sowie für das Hauptabwassersystem erstellt.

Um die Verteilung der Variablen genauer auf Normalverteilung, im Sinne einer Gaußverteilung, beurteilen zu können wurde der Shapiro-Wilk-Test angewandt. Da keine Normalverteilung vorlag konnte der t-Test als parametrischer Test nicht genutzt werden, so dass auf sein nicht-parametrisches Äquivalent, der Mann-Whitney-U-Test für die Gesamtbetrachtung der zentralen Tendenz beider Intensivstationen herangezogen wurde.

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der Statistiksoftware R.

2.5.2 Rangkorrelation nach Spearman

Nach der online verfügbaren Methodenberatung der Universität Zürich kann Mithilfe der Rangkorrelation nach Spearman auch Spearman Rho genannt, ungerichtete lineare Zusammenhänge zwischen zwei mindestens ordinalskalierten Variablen untersucht werden. Dabei wird der Zusammenhang zwischen zwei Variablen, bivariate Zusammenhänge, untersucht. Hierbei wird nicht zwischen einer abhängigen und einer unabhängigen Variablen unterschieden. Entsprechend wird keine Aussage über Kausalität gemacht.

Ein linearer Zusammenhang besteht, sobald die beiden Variablen entweder positiv oder negativ miteinander korrelieren. Bei einem positiven linearen Zusammenhang geht eine erhöhte Merkmalsausprägung von einer Variablen mit einer Erhöhung der Merkmalsausprägung der anderen Variablen einher. Siehe hierzu Abbildung 1:

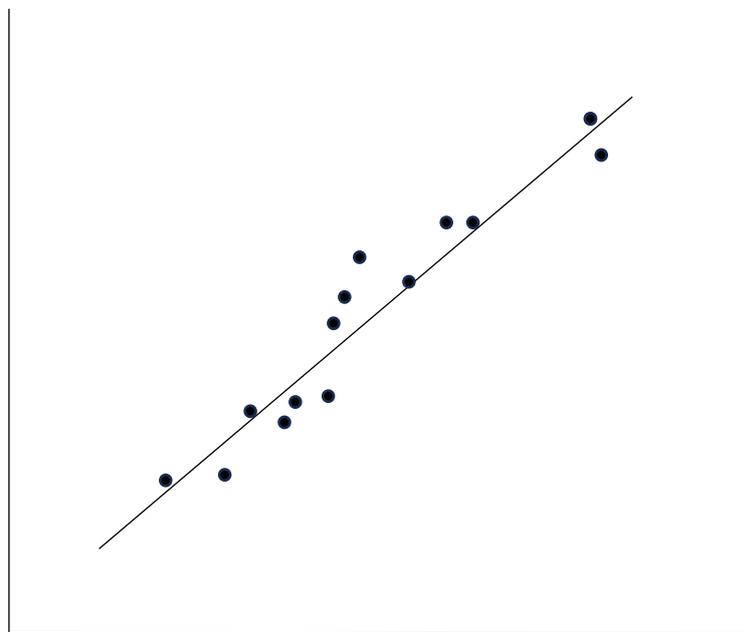


Abb. 1: Positive lineare Korrelation

Gegensätzlich verhält es sich bei einem negativen linearen Zusammenhang, die Abnahme der einen Merkmalsausprägung geht mit der Abnahme der Merkmalsausprägung der anderen Variablen einher. Siehe hierzu Abbildung 2.

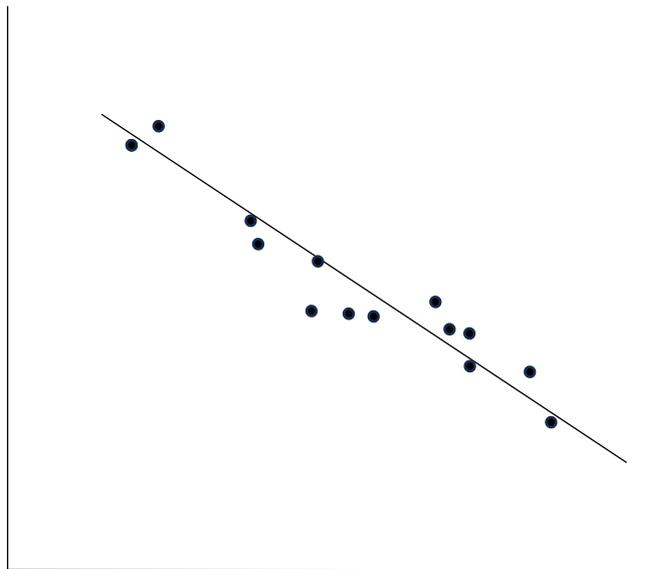


Abb. 2: Negative lineare Korrelation

Nicht lineare Korrelationen sind bekannt, werden jedoch nicht durch eine Rangkorrelationsanalyse abgedeckt. Im Falle dieser Studie wird der Zusammenhang der MRGN-Nachweise bei Patienten und dem Abwassersystem der Intensivstationen untersucht. Grundlegendes Konzept der Rangkorrelation nach Spearman ist die Rangbildung von Daten, dabei werden die eigentlichen Messwerte durch Ränge ersetzt. Die einzelnen Messwerte werden gemäß ihrer Größe sortiert und jeweils einem Rang zugeordnet. Kommen Messwerte mehrfach vor, so wird aus den Werten der Mittelwert bestimmt um sogenannte „verbundene Ränge“ zu bilden (Universität Zürich-Methodenberatung, 2023). Siehe hierzu Tabelle 12.

Tab. 12: Beispiel für Rangierung

Monat	MRGN Abwasser	Rang	MRGN-Patienten bei Aufnahme.	Rang	MRGN-Patienten Nosokomial	Rang
Januar	3	2	7	1	4	2
Februar	5	1	1	3	1	3
März	1	3	3	2	7	1

Anhand dieser Rangbildung erfolgt die Berechnung des Korrelationskoeffizienten ρ (rho). Dieser nimmt Werte zwischen -1 und 1 ein. Von einer positiven linearen Korrelation wird gesprochen, sobald der Wert ρ (rho) größer Null ist. Liegt eine negative Korrelation vor so ist der Wert ρ (rho) kleiner Null. Liegt zwischen den untersuchten Variablen keine Korrelation vor, so liegt der Wert ρ bei null. Es folgt die Berechnung des Signifikanzwertes p . Hierdurch wird untersucht, ob das Ergebnis durch Zufall zustande gekommen ist. Dabei wird der Signifikanzwert mit dem Signifikanzniveau, mit einer Standarteinstellung, von 0,05 verglichen. Als statistisch signifikant gilt ein Signifikanzwert (p -Wert), welcher das Signifikanzniveau von 0,05 unterschreitet.

2.5.3 Shapiro-Wilk-Test

Der Shapiro-Wilk-Test unterstützt bei der Evaluation einer Variable auf Normalverteilung (Walther, 2022). Die Normalverteilung, auch Gaußverteilung genannt, wird durch eine Funktion beschrieben welcher einer Glockenkurve mit Verteilung der Daten mehr zum Mittelwert hin als zu den Extremen entspricht. Siehe hierzu Abbildung 3.

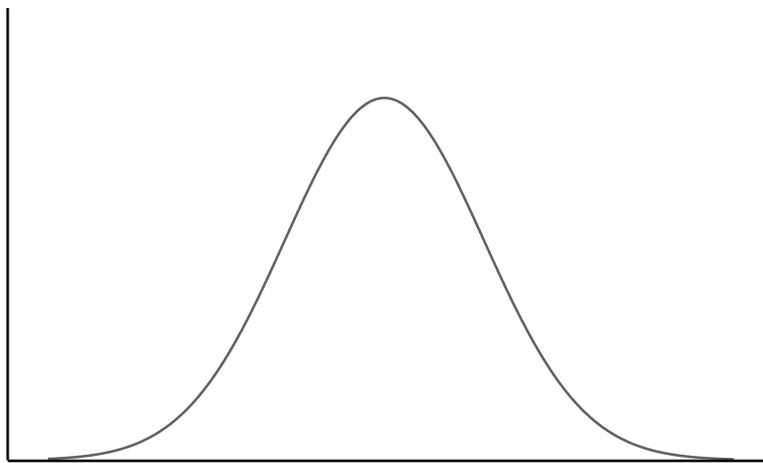


Abb. 3: Gauß'sche Normalverteilung

Als Nullhypothese wird beim Shapiro-Wilk-Test von einer Normalverteilung ausgegangen. Die Alternativhypothese lautet, es liegt keine Normalverteilung vor. Liegt keine Normalverteilung vor, so kann durch den Shapiro-Wilk-Test keine Rückschlüsse auf die Art der Verteilung gezogen werden. Beim Shapiro-Wilk-Test wird die Testvariable auf das Abweichen von einer idealtypischen Normalverteilung unter Einsatz der Quantile getestet. Dabei wird die Varianz, ein Streuungsmaß der beobachteten Daten um den Mittelwert, durch 2 Verfahren untersucht. Zum einen durch die Regression im Q-Q-Plot und zum anderen durch die Stichprobenvarianz. Liegt eine Normalverteilung vor, so liegen der Quotient der beiden Wert bei 1. Bei einem Wert von kleiner 1 wird die Nullhypothese verworfen und es liegt keine Normalverteilung vor.

2.5.3.1 Quantile-Quantile-Plot

Unter dem Begriff Quantile-Quantile-Plot wird ein graphisches Verfahren zur Analyse auf Normalverteilung von Stichproben im Sinne einer Verteilung nach Gauß verstanden.

Dabei werden die Quantile der untersuchten Stichprobe, welche Lagemaße für eine Datenreihe darstellen, den Quantilen der Normalverteilung gegenübergestellt. Liegt eine Normalverteilung vor so ergibt sich eine diagonale Linie

2.5.4 Mann-Withney-U-Test

Zur Untersuchung von unabhängigen Stichproben auf Unterschiede in der zentralen Tendenz kann der Mann-Withney-U-Test herangezogen werden. Er ist auch unter dem Namen Wilcoxon-Rangsummen-Test bekannt. Er ist besonders geeignet bei kleinen Stichproben und wird als nichtparametrisches Äquivalent zum t-Test angesehen (UZH; 2023)

So wie beim Spearman Rho Test, basiert auch dieser Test auf der Rangierung der Daten. Nachdem diese erfolgt ist und die entsprechenden Rangsummen berechnet sind, wird die Teststatistik U, dessen Erwartungswert sowie den Standardfehler der z-Wert berechnet. Aus diesem kann nun der Signifikanzwert p berechnet werden. Bei diesem Testverfahren lautet die Nullhypothese, dass in der Summe der Rangplätze der Grundgesamtheit keine Unterschiede zwischen den getesteten Stichproben besteht. Als Alternativhypothese wird ein Unterschied in der Summe der Rangplätze der Grundgesamtheit beider Stichproben angenommen.

Unterschreitet der Signifikanzwert (p-Wert) das Signifikanzniveau von 0,05, so wird die Nullhypothese verworfen. Bei einer Überschreitung des Signifikanzniveau von 0,05 durch den Signifikanzwert wird die Nullhypothese beibehalten.

Um die Relevanz der gefundenen Ergebnisse beurteilen zu können wird die Effektstärke als Pearson Korrelationskoeffizient (r) herangezogen. Dabei wird bei $r=0,10$ von einem

schwachen Effekt, bei $r=0,30$ einem mittleren Effekt und bei $r=0,50$ einem starken Effekt gesprochen.

3 Ergebnisse

3.1 Anästhesiologische Intensivstation - Deskriptive Statistik

3.1.1 Häufigkeitsverteilung

Im Bereich der anästhesiologischen Intensivstation wurden in dem bekannten Beobachtungszeitraum 1703 Patienten auf das Vorhandensein bzw. Aufkommen einer MRGN-Besiedlung während des stationären Aufenthaltes gescreent. In demselben Zeitraum wurden auf der Anästhesiologischen Intensivstation insgesamt 502 Wasserproben entnommen und auf das Vorhandensein einer MRGN-Besiedlung untersucht. Tabelle 13 zeigt die Übersicht der Ergebnisse.

Tab. 13: Häufigkeitsverteilung von MRGN auf der ANINT

Bakterium	Abwasser	Patienten mitg.	Patienten nos.
<i>P. aeruginosa</i> 3/4	30 (5,98)	1 (0,06)	4 (0,23)
<i>A. baumannii</i> 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>A. baumannii</i> 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>K. oxytoca</i> 3	3 (0,59)	1 (0,06)	0 (0)
<i>K. oxytoca</i> 4	2 (0,39)	0 (0)	0 (0)
<i>K. pneumoniae</i> 3	0 (0)	0 (0)	1 (0,06)
<i>K. pneumoniae</i> 4	0 (0)	1 (0,06)	0 (0)
<i>S. marcescens</i> 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>S. marcescens</i> 4	3 (0,59)	0 (0)	0 (0)
<i>C. freundii</i> 3/4	7 (1,39)	0 (0)	0 (0)
<i>C. farmeri</i> 3/4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>E. coli</i> 3	2 (0,39)	13 (0,76)	15 (0,88)
<i>E. coli</i> 4	3 (0,59)	0 (0)	0 (0)
<i>E. cloacae</i> 3/4	1 (0,19)	1 (0,06)	0 (0)
<i>E. aerogenes</i> 3/4	0 (0)	2 (0,12)	0 (0)

Insgesamt wurden auf der anästhesiologischen Intensivstation bei 502 Abwasserproben 51-mal (10,16%) multiresistente Erreger nachgewiesen. Dabei fielen 30 (5,98%) auf *P. aeruginosa*, 3 (0,59%) auf 3-MRGN *K. oxytoca*, 2 (0,39%) auf 4-MRGN *K. oxytoca*, 3 (0,59%) auf 4-MRGN *S. marcescens*, 7 (1,39%) auf 3/4-MRGN *C. freundii*, 2 (0,39%) auf 3-MRGN *E. coli*, 3 (0,59%) auf 4-MRGN *E. coli* sowie 1 (0,19%) auf 3/4 -MRGN *E. cloacae*.

Bei den Patienten wurden auf der Anästhesiologischen Intensivstation insgesamt 39 MRGN-Erreger nachgewiesen. Diese verteilten sich mit 19 Nachweisen auf die Untergruppe der bei Aufnahme mitgebrachten Besiedlungen sowie mit 20 Nachweisen auf die Untergruppe der nosokomial erworbenen.

Innerhalb der Untergruppe der bei Aufnahme mitgebrachten Besiedlung verteilten sich die Nachweise mit 1 (0,06%) auf 3/4-MRGN *P. aeruginosa*, 1 (0,06%) auf 3-MRGN *K. oxytoca*, 1 (0,06%) auf 4-MRGN *K. pneumoniae*, 13 (0,76 %) auf 3-MRGN *E. coli*, 1 (0,06%) auf 3/4-MRGN *E. cloacae* sowie 2 (0,12 %) auf 3/4-MRGN *E. aerogenes*. Bei den nosokomialen MRGN-Nachweisen fielen 4 (0,23%) auf 3/4-MRGN *P. aeruginosa*, 1 (0,06%) auf 3-MRGN *K. pneumoniae* und 15 (0,88%) auf 3-MRGN *E. coli*.

3.1.2 Zeitreihenanalyse für 3/4-MRGN *P. aeruginosa* - ANINT

Eine graphische Darstellung vom Verlauf der absoluten monatlichen Häufigkeitsverteilung für *P. aeruginosa* auf der anästhesiologischen Intensivstation, über den gesamten Beobachtungszeitraum, ist in der Abbildung 4 zu sehen.

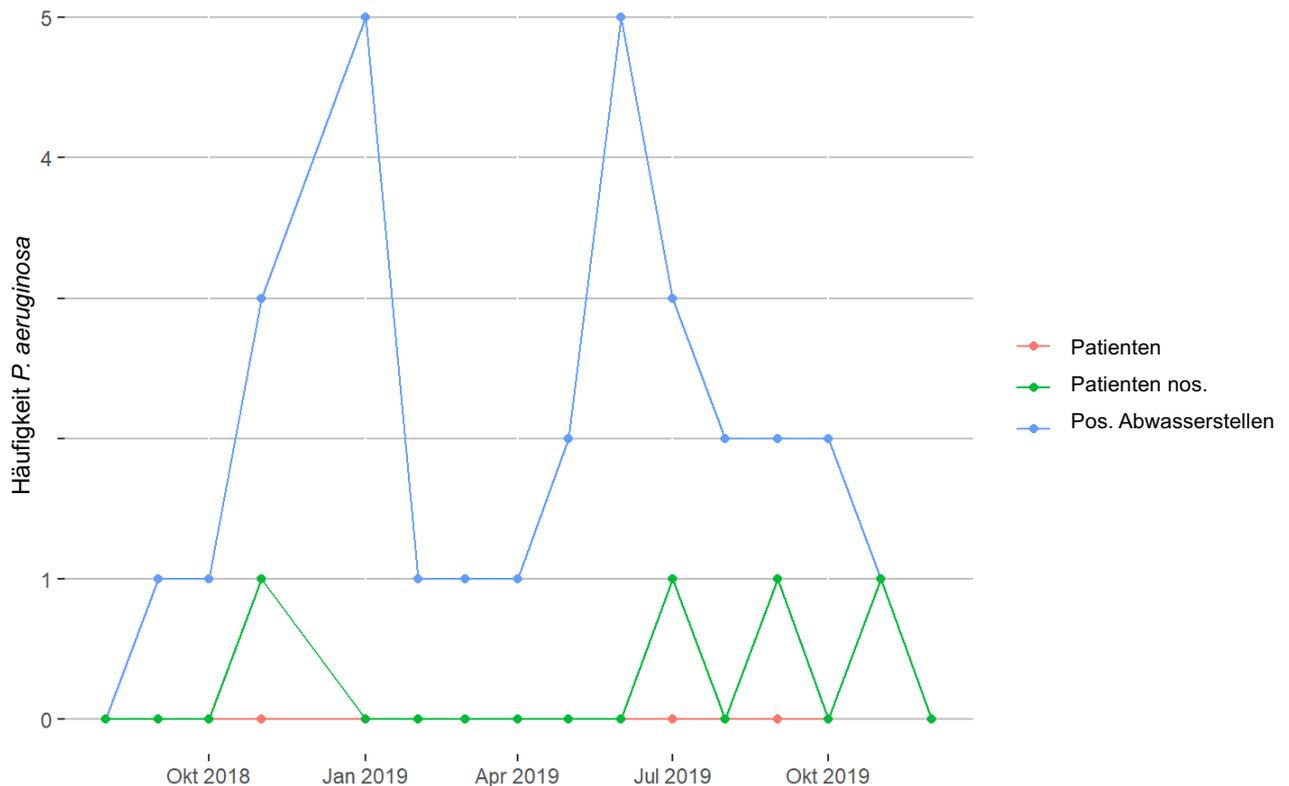


Abb. 4: Verteilung der 3/4MRGN *P. aeruginosa* ANINT

Im Bereich der Abwasserproben zeigt sich innerhalb der ersten Monate ein progredienter Nachweis von 3/4-MRGN *P. aeruginosa*, mit dem höchsten Nachweis im Januar sowie Juni 2019. Innerhalb dieser beiden Peaks zeigt sich ein kontinuierlicher Nachweis. Beim stationären Aufnahme-Screening konnte bei einem Patienten ein 3/4-MRGN *P. aeruginosa* MRGN-Nachweis erbracht werden.

Nosokomial wurde bei 4 Patienten ein 3/4-MRGN *P. aeruginosa* Nachweis erbracht mit einer vermehrten Nachweisraten von Juli bis November 2019.

3.1.3 Zeitreihenanalyse für 3-MRGN *E. coli* - ANINT

In Abbildung 5 ist der Verlauf von 3-MRGN *E. coli* auf der Anästhesiologischen Intensivstation über den Beobachtungszeitraum zu sehen.

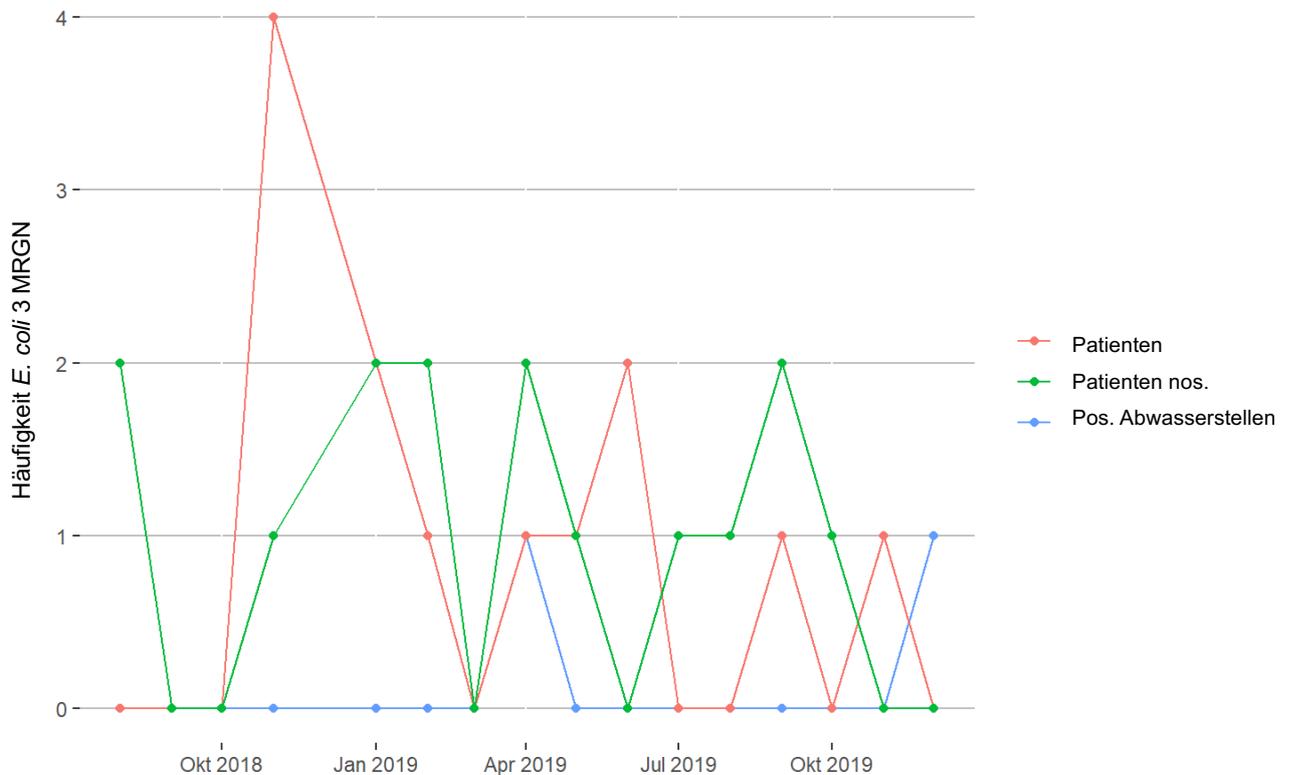


Abb. 5: Verteilung der 3-MRGN *E. coli* - ANINT

Innerhalb der Abwasserproben kam es erst im späteren Verlauf zu vereinzelt Nachweisen von 3-MRGN *E. coli*. Derselbe anfängliche Verlauf fand sich auch auf der ININT.

Unter dem stationären Aufnahme-Screening konnte 3-MRGN *E. coli* regelhaft innerhalb des Beobachtungszeitraums nachgewiesen werden mit einem Peak von 4 Nachweisen

im November 2018. Nosokomial wurde bei 15 Patienten ein 3-MRGN *E. coli* Nachweis erbracht mit vermehrten Nachweisraten von Juli bis November 2019.

3.2 Anästhesiologische Intensivstation -Interferenzstatistik

3.2.1 Rangkorrelation nach Spearman

Für 3/4-MRGN *P. aeruginosa*, siehe hierzu Tabelle 14, zeigte die Korrelationsanalyse mittels Spearman-Rangkorrelation bei den positiven Fällen im Abwasser und Patienten bei einem Korrelationskoeffizienten ρ von -0,17 einen Wert von $p=0,52$ und zwischen positiven Fällen im Abwasser und nosokomialen Patientennachweisen einen Korrelationskoeffizienten ρ von 0,29 sowie einen p Wert 0,27. Allerdings war die Zahl der positiven Ergebnisse gering, so dass diese Art der Analyse zu gültigen Ergebnissen führen kann.

Tab. 14: Spearman-Rangkorrelation für 3/4-MRGN *P. aeruginosa* – ANINT

MRGN <i>P. aeruginosa</i>	Korrelationskoeffizient ρ	Signifikanzwert p
Abwasser – Patient _{Auf.}	-0,17	0,52
Abwasser – Patient _{Nos.}	0,29	0,27

Eine Korrelationsanalyse, für 3-MRGN *E. coli* auf der ANINT, mittels Spearman-Rangkorrelation ergab bei den positiven Fällen im Abwasser und Patienten bei einem Korrelationskoeffizienten ρ von -0,07 einen Wert von $p=0,81$ und zwischen positiven Fällen im Abwasser und nosokomialen Patientennachweisen einen Korrelationskoeffizienten ρ von 0,02 sowie einen p Wert 0,94. Siehe Tabelle 15. Hier ist die Zahl der positiven Ergebnisse gering, so dass diese Art der Analyse zu gültigen Ergebnissen führen kann.

Tab. 15: Spearman-Rangkorrelation für 3-MRGN *E. coli* – ANINT

MRGN <i>E. coli</i>	Korrelationskoeffizient ρ	Signifikanzwert p
Abwasser – Patient _{Auf.}	-0,07	0,81
Abwasser – Patient _{Nos.}	0,02	0,97

3.3 Internistische Intensivstation - Deskriptive Statistik

3.3.1 Häufigkeitsverteilung

Auf der Internistischen Intensivstation (ININT) wurden innerhalb des Beobachtungszeitraums 1584 Patienten bei Aufnahme sowie wöchentlich im Verlauf des Intensivaufenthaltes auf das Aufkommen von MRGN untersucht. 288 Wasserproben wurden im Zeitraum im monatlichen Intervall auf der Station entnommen. Tabelle 16 zeigt eine Übersicht der Ergebnisse.

Tab. 16: Häufigkeitsverteilung von MRGN auf der ININT

Bakterium	Wasser	Patienten mitg.	Patienten nos.
<i>P. aeruginosa</i> 3/4	30 (10,42)	7 (0,44)	3 (0,20)
<i>A. baumannii</i> 3	0 (0)	1 (0,06)	0 (0)
<i>A. baumannii</i> 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>K. oxytoca</i> 3	0 (0)	1 (0,06)	2 (0,13)
<i>K. oxytoca</i> 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>K. pneumoniae</i> 3	0 (0)	3 (0,19)	1 (0,06)
<i>K. pneumoniae</i> 4	3 (1,04)	0 (0)	0 (0)
<i>S. marcescens</i> 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>S. marcescens</i> 4	5 (1,74)	0 (0)	0 (0)
<i>C. freundii</i> 3/4	1 (0,35)	2 (0,13)	0 (0,06)
<i>C. farmeri</i> 3/4	0 (0)	1 (0,06)	0 (0)
<i>E. coli</i> 3	1 (0,35)	19 (1,20)	8 (0,51)
<i>E. coli</i> 4	2 (0,69)	0 (0)	0 (0)
<i>E. cloacae</i> 3/4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>E. aerogenes</i> 3/4	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Bei einer Gesamtzahl von 288 Wasserproben wurde auf der Internistischen Intensivstation 42-mal (14,58%) multiresistente gramnegative Erreger nachgewiesen. Diese verteilten sich mit 30 (10,42%) auf 3/4-MRGN *P. aeruginosa*, 3 (1,04%) auf 4-MRGN *K. pneumoniae*, 5 (1,74%) auf 4-MRGN *S. marcescens*, 1 (0,35%) auf 3-MRGN *E. coli* und 2 (0,69%) auf 4-MRGN *E. coli*. 48 MRGN-Erreger wurden innerhalb des Beobachtungszeitraums bei den Patienten beobachtet. Davon waren 34 Erregernachweise bei der Aufnahme auf die Internistische Intensivstation mitgebracht und 14 wurden als nosokomial eingestuft. Die im Rahmen des Aufnahmescreening gefundenen MRGN-Nachweise verteilten sich mit 7 (0,44%) auf 3/4-MRGN *P. aeruginosa*, 1 (0,06%) auf 3-MRGN *A. baumannii*, 1 (0,06%) auf 3-MRGN *K. oxytoca*, 3 (0,19 %) auf 3-MRGN *K. pneumoniae*, 2 (0,13%) auf 3/4-MRGN *C. freundii*, 1 (0,06%) auf 3/4-MRGN *C. farmeri* sowie 19 (1,20 %) auf 3- MRGN *E. coli*. Die nosokomial erworbenen MRGN-Nachweise fielen mit 3 (0,20%) auf 3/4-MRGN *P. aeruginosa*, 2 (0,13%) auf 3-MRGN *K. oxytoca*, 1 (0,06%) auf 3-MRGN *K. pneumoniae* und 8 (0,51%) auf 3-MRGN *E. coli*.

3.3.2 Zeitreihenanalyse für 3/4-MRGN *P. aeruginosa* - ININT

Der Verlauf der monatlichen Häufigkeitsverteilungen von August 2018 bis Dezember 2019 für MRGN *P. aeruginosa* auf der Inneren Intensivstation ist in Abbildung 6 zu sehen.

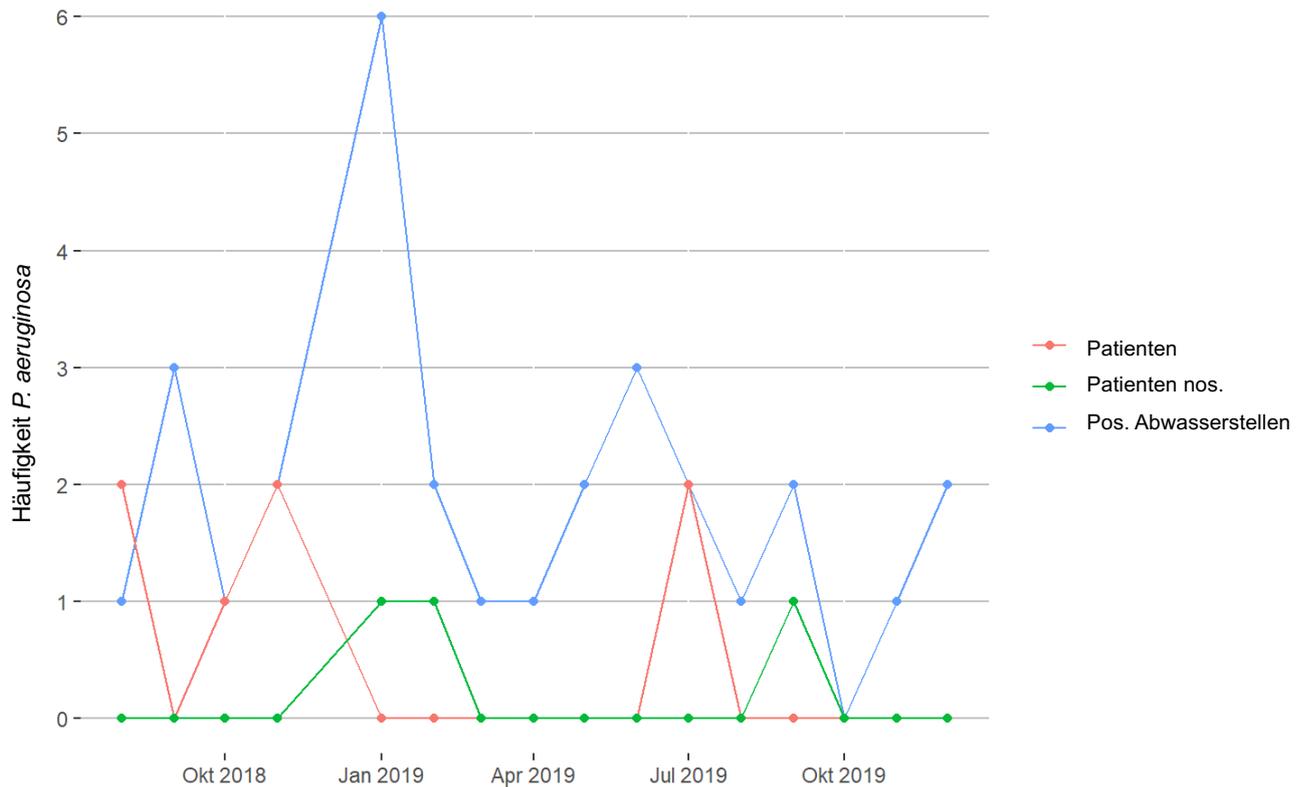


Abb. 6: Verteilung der 3/4 MRGN *P. aeruginosa* - ININT

Bei den Abwasserproben bestand insgesamt ein konstanter Nachweis von meist $\frac{3}{4}$ -MRGN *P. aeruginosa* mit einem Punktum maximum im Januar 2019. Beim stationären Aufnahme-Screening konnten im August/Okttober/November 2018 sowie im Juli 2019 bei bis zu 2 Patienten $\frac{3}{4}$ -MRGN *P. aeruginosa* Nachweise erbracht werden. Die nosokomialen $\frac{3}{4}$ -MRGN *P. aeruginosa* Nachweise fanden sich vereinzelt in den Monaten Januar/Februar 2019 sowie im Juli 2019.

3.3.3 Zeitreihenanalyse für 3-MRGN *E. coli* - ININT

In Abbildung 7 ist der Verlauf von 3-MRGN *E. coli* auf der Internistischen Intensivstation über den Beobachtungszeitraum von August 2018 bis Dezember 2019 zu sehen.

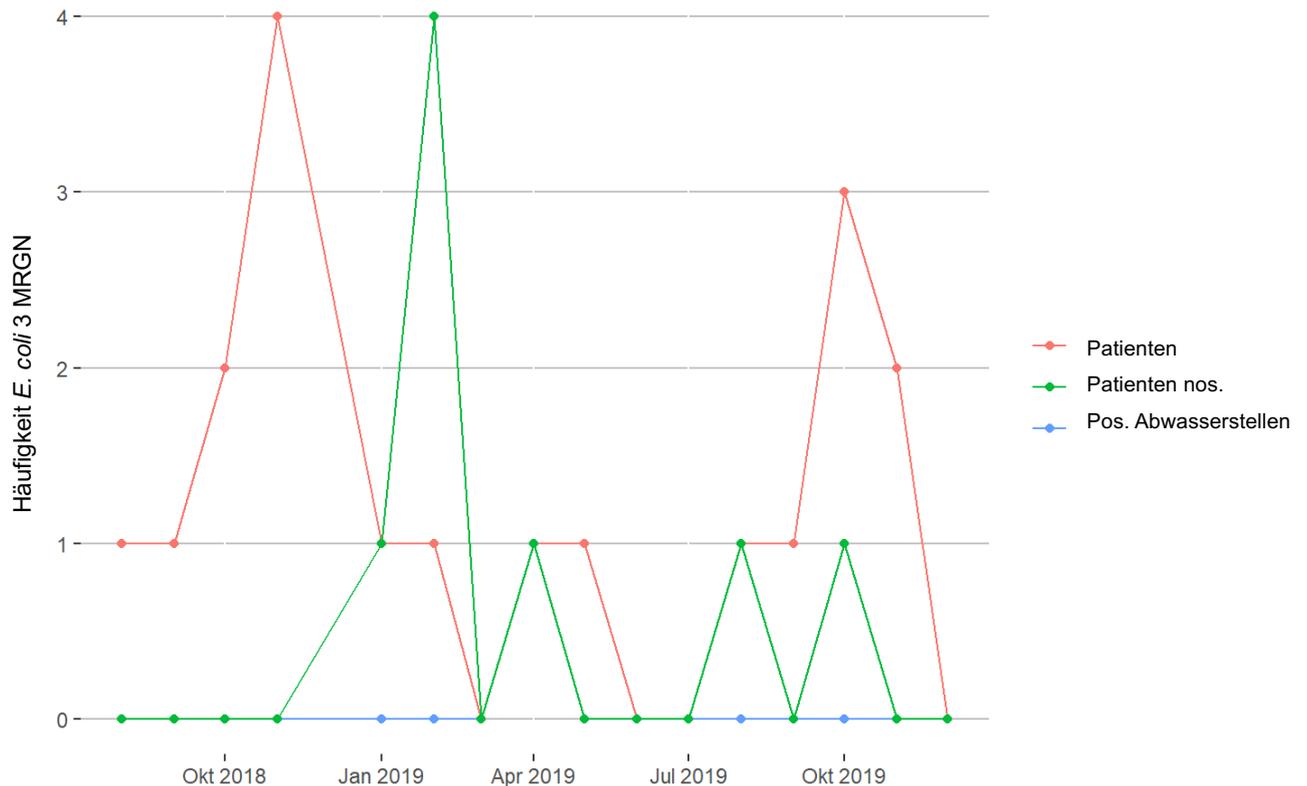


Abb. 7: Verteilung der 3-MRGN *E. coli* - ININT

Bei der Patientengruppe mit nosokomial erworbenen 3-MRGN *E. coli* Nachweis fand sich ein Punktum maximum im Februar 2019 mit anschließenden vereinzelt Nachweisen, ohne dass sich ein Muster ergab.

3.4 Internistische Intensivstation-Interferenzstatistik

3.4.1 Rangkorrelation nach Spearman

Unter Zuhilfenahme der Rangkorrelation nach Spearman wurde die Korrelationsanalyse durchgeführt. Siehe hierzu Tabelle 17. Unter den positiven Fällen für 3/4-MRGN *P. aeruginosa* auf der ININT im Abwasser und Patienten lag der Korrelationskoeffizient ρ bei 0,11 und der Signifikanzwert p bei 0,69. Bei den positiven Abwassernachweisen und den nosokomialen Patientennachweisen lag für 3/4-MRGN *P. aeruginosa* Korrelationskoeffizient ρ bei 0,42 und der Signifikanzwert p bei 0,1.

Tab. 17: Spearman-Rangkorrelation für 3/4-MRGN *P. aeruginosa* - ININT

MRGN <i>P. aeruginosa</i>	Korrelationskoeffizient ρ	Signifikanzwert p
Abwasser – Patient _{Auf.}	-0,11	0,69
Abwasser – Patient _{Nos}	0,42	0,1

Bei den positiven Fällen, von 3-MRGN *E. coli*, im Abwasser und den Patientennachweisen bei Aufnahme lag der Korrelationskoeffizient ρ bei 0 und der p -Wert bei 1. Zwischen Abwasser- und nosokomialen Patientennachweisen lag der Korrelationskoeffizient ρ bei 0,34 und der Signifikanzwert p -Wert bei 0,19. Siehe Tabelle 18.

Tab. 18: Spearman-Rangkorrelation für 3-MRGN *E. coli* - ININT

3-MRGN <i>E. coli</i>	Korrelationskoeffizient ρ	Signifikanzwert p
Abwasser – Patient _{Auf.}	0	1
Abwasser – Patient _{Nos}	0,34	0,19

3.5 Gesamtbetrachtung der Enterobacterales - Deskriptive Statistik

3.5.1 Häufigkeitsverteilung Enterobacterales

Bei der Gesamtbetrachtung der *Enterobacterales* über den Studienzeitraum von August 2018 bis Dezember 2019 wurde bei der Untersuchung von 3279 Patienten insgesamt 105 mal *Enterobacterales*-Spezies nachgewiesen. Diese verteilten sich mit 44 Nachweisen auf die Patientengruppe der mitgebrachten Erreger und mit 28 Nachweisen auf die nosokomialen Nachweise. Im Abwasser wurde bei 790 Abwasserproben 33-mal *Enterobacterales* nachgewiesen. Eine Übersicht ist in Tabelle 19 zu sehen.

Tab. 19: Häufigkeitsverteilung der MRGN-*Enterobacterales* auf beiden ITS

Bakterium	Abwasser	Patienten mitg.	Patienten nos.
<i>K. oxytoca</i> 3	3 (9,09)	2 (0,06)	2 (0,06)
<i>K. oxytoca</i> 4	2 (6,06)	0 (0)	0 (0)
<i>K. pneumoniae</i> 3	0 (0)	3 (0,09)	2 (0,06)
<i>K. pneumoniae</i> 4	3 (9,09)	1 (0,03)	0 (0)
<i>S. marcescens</i> 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>S. marcescens</i> 4	8 (1,01)	0 (0)	0 (0)
<i>C. freundii</i> 3/4	8 (1,01)	2 (0,06)	1 (0,03)
<i>C. farmeri</i> 3/4	0 (0)	1 (0,03)	0 (0)
<i>E. coli</i> 3	3 (9,09)	32 (0,97)	23 (0,70)
<i>E. coli</i> 4	5 (24,24)	0 (0)	0 (0)
<i>E. cloacae</i> 3/4	1 (3,03)	1 (0,03)	0 (0)
<i>E. aerogenes</i> 3/4	0 (0)	2 (0,06)	0 (0)

Bei der Gesamtbetrachtung der *Enterobacterales* beider Intensivstationen wurden bei 790 Wasserproben 33 (4,18%) Nachweise für MRGN gefunden.

Diese verteilten sich mit 3 (9,09) auf 3-MRGN *K. oxytoca*, mit 2 (6,06%) auf 4-MRGN *K. oxytoca*, mit 3 (9,09%) auf 4-MRGN *K. pneumoniae*, mit 8 (1,01%) auf 4-MRGN *S. marcescens*, mit 8 (1,01%) auf 3/4-MRGN *C. freundii*, mit 3 (9,09%) auf 3-MRGN *E. coli*, mit 5 (24,24%) auf 4-MRGN *E. coli* sowie mit 1 (3,03%) auf 3/4-MRGN *E. cloacae*. Bei den beobachteten 3279 Patienten wurden 72 MRGN-Nachweise (2,19%) auf Enterobacterales gefunden. Davon waren 44 (1,34%) durch das Aufnahmescreening und 16 im Verlauf des intensivmedizinischen Aufenthaltes gefunden worden. Die 44 MRGN-Enterobacterales-Nachweise durch das Aufnahmescreening verteilten sich mit 2 (0,06%) auf 3-MRGN *K. oxytoca*, mit 3 (0,09%) auf 3-MRGN *K. pneumoniae*, 1 (0,03%) auf 4-MRGN *K. pneumoniae*, mit 2 (0,06%) auf 3/4-MRGN *C. freundii*, mit 1 (0,03) auf 3/4-MRGN *C. fameri*, mit 32 (0,97%) auf 3-MRGN *E. coli*, mit 1 (0,03%) auf 3/4-MRGN *E. cloacae* und mit 2 (0,06%) auf 3/4-MRGN *E. aerogenes*. Die 28 (0,85%) nosokomialen MRGN-Enterobacterales-Nachweise verteilten sich mit 2 (0,06%) auf 3-MRGN *K. oxytoca*, mit 2 (0,06%) auf 3-MRGN *K. pneumoniae*, mit 1 (0,03%) auf *C. freundii* sowie mit 23 (0,70%) auf 3-MRGN *E. coli*.

3.5.2 Zeitreihenanalyse-3/4-MRGN Enterobacterales

Der zeitliche Verlauf der 3/4-MRGN-*Enterobacterales* Nachweise auf beiden Intensivstationen über den Studienverlauf ist in Abbildung 8 zu sehen.

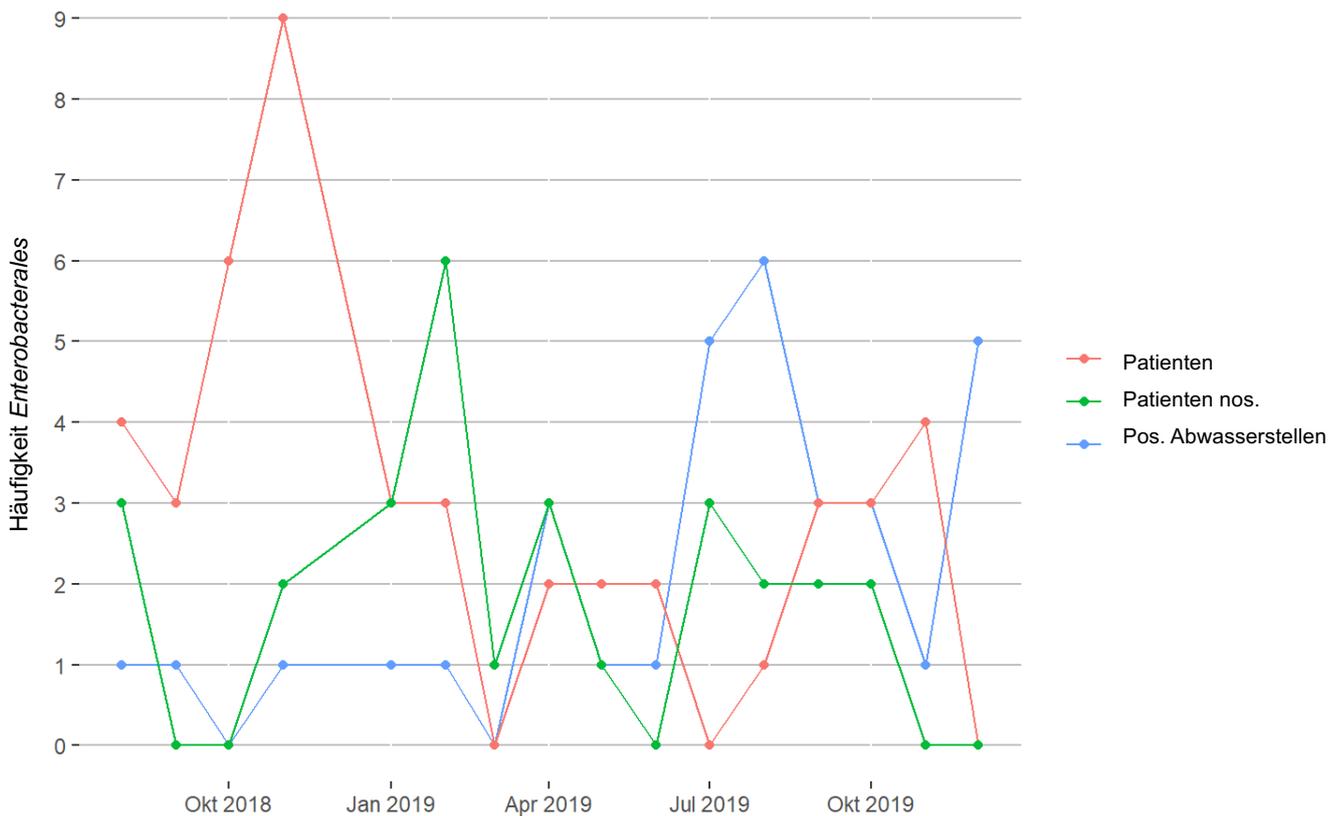


Abb. 8: Verteilung der MRGN-*Enterobacterales* beider ITS

Es zeigt sich ein rascher Anstieg der MRGN-*Enterobacterales* Nachweise unter den Patienten zum Anfang der Studie. Diese erreicht im November 2018 mit 9 Nachweisen seinen Höhenpunkt bei den Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme und ließ sich auch im weiteren Verlauf regelmäßig in dieser Gruppe nachweisen. Auch unter den nosokomialen Nachweisen bei den Patienten konnte MRGN-*Enterobacterales* bereits früh während des Beobachtungszeitraums gefunden werden und ließ sich im über den gesamten Beobachtungszeitraum häufig nachweisen.

Bei den Untersuchungen der Abwasserproben ließ sich anfänglich nur vereinzelt MRGN *Enterobacterales* finden. Diese nahmen im weiteren Verlauf zu und erreichten ihren Höhepunkt zum Ende der Studie. Das Maximum lag mit 6 Nachweisen im August 2019.

3.6 Gesamtbetrachtung der Enterobacterales – Interferenzstatistik

3.6.1 Rangkorrelation nach Spearman

Die Korrelationsanalyse, für MRGN *Enterobacterales* auf beiden Intensivstationen mittels Spearman-Rangkorrelation zeigte bei den positiven Fällen im Abwasser und Patienten bei einem Korrelationskoeffizienten ρ von -0,46 einen Signifikanzwert von $p=0,07$ und zwischen positiven Fällen im Abwasser und nosokomialen Patientennachweisen einen Korrelationskoeffizienten ρ von 0,27 sowie einen p Wert von 0,32. Siehe hierzu Tabelle 20.

Tab. 20: Spearman-Rangkorrelation für 3/4-MRGN *Enterobacterales* - beide ITS

MRGN <i>Enterobacterales</i>	Korrelationskoeffizient ρ	Signifikanzwert p
Abwasser – Patient _{Auf.}	-0,46	0,07
Abwasser – Patient _{Nos}	0,27	0,32

3.7 Gesamtbetrachtung beider Intensivstationen - Deskriptive Statistik

3.7.1 Häufigkeitsverteilung

Bei der Gesamtbetrachtung beider Intensivstationen wurden in dem Beobachtungszeitraum von August 2018 bis Dezember 2019, 3279 Patienten bei Aufnahme auf beiden Intensivstationen sowie im Rahmen ihres intensivmedizinischen Aufenthaltes wöchentlich auf MRGN gescreent. Des Weiteren wurden in dem besagten Zeitraum eine Gesamtmenge von 790 Wasserproben entnommen. Tabelle 21 zeigt die Resultate.

Tab. 21: Häufigkeitsverteilung von MRGN auf beiden Intensivstationen

Bakterium	Abwasser	Patienten mitg.	Patienten nos.
<i>P. aeruginosa</i> 3/4	60 (7,59)	8 (0,24)	7 (0,21)
<i>A. baumannii</i> 3	0 (0)	1 (0,03)	0 (0)
<i>A. baumannii</i> 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>K. oxytoca</i> 3	3 (0,38)	2 (0,06)	2 (0,06)
<i>K. oxytoca</i> 4	2 (0,25)	0 (0)	0 (0)
<i>K. pneumoniae</i> 3	0 (0)	3 (0,09)	2 (0,06)
<i>K. pneumoniae</i> 4	3 (0,38)	1 (0,03)	0 (0)
<i>S. marcescens</i> 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>S. marcescens</i> 4	8 (1,01)	0 (0)	0 (0)
<i>C. freundii</i> 3/4	8 (1,01)	2 (0,06)	1 (0,03)
<i>C. farmeri</i> 3/4	0 (0)	1 (0,03)	0 (0)
<i>E. coli</i> 3	3 (0,38)	32 (0,97)	23 (0,70)
<i>E. coli</i> 4	5 (0,63)	0 (0)	0 (0)
<i>E. cloacae</i> 3/4	1 (0,13)	1 (0,03)	0 (0)
<i>E. aerogenes</i> 3/4	0 (0)	2 (0,06)	0 (0)

In der Gesamtbetrachtung beider Intensivstationen wurden bei 790 Wasserproben 93 (11,77%) Nachweise für MRGN gefunden. Diese verteilten sich mit 60 (7,59%) auf 3/4-MRGN *P. aeruginosa*, mit 3 (0,38) auf 3-MRGN *K. oxytoca*, mit 2 (0,25%) auf 4-MRGN *K. oxytoca*, mit 3 (0,38%) auf 4- MRGN *K. pneumoniae*, mit 8 (1,01%) auf 4-MRGN *S. marcescens*, mit 8 (1,01) auf 3/4-MRGN *C. freundii*, mit 3 (0,38%) auf 3-MRGN *E. coli*, mit 5 (0,63%) auf 4-MRGN *E. coli* sowie mit 1 (0,13%) auf 3/4-MRGN *E. cloacae*. Bei den beobachteten 3279 Patienten wurden 87 MRGN-Nachweise gefunden. Davon waren 53 durch das Aufnahmescreening und 34 im Verlauf des intensivmedizinischen Aufenthaltes gefunden worden. Die 53 MRGN-Nachweise durch das Aufnahmescreening verteilten sich mit 8 (0,24%) auf 3/4-MRGN *P. aeruginosa*, mit 1 (0,03%) auf 3-MRGN *A. baumannii*, mit 2 (0,06%) auf 3-MRGN *K. oxytoca*, mit 3 (0,09%) auf 3-MRGN *K. pneumoniae*, mit 1 (0,03%) auf 4-MRGN *K. pneumoniae*, mit 2 (0,06%) auf 3/4-MRGN *C. freundii*, mit 1 (0,03%) auf 3/4-MRGN *C. farmerii*, mit 32 auf (0,97%) auf 3-MRGN *E. coli*, mit 1 (0,03%) auf 3/4-MRGN *E. cloacae* und mit 2 auf (0,06%) auf 3/4-MRGN *E. aerogenes*. Die nosokomialen MRGN-Nachweise verteilten sich mit 7 (0,21%) auf 3/4-MRGN *P. aeruginosa*, mit 2 (0,06%) auf 3-MRGN *K. oxytoca*, mit 2 (0,06%) auf 3-MRGN *K. pneumoniae*, mit 1 (0,03%) auf 3/4-MRGN *C. freundii* sowie mit 23 (0,7%) auf 3-MRGN *E. coli*.

3.7.2 Zeitreihenanalyse für 3/4-MRGN *P. aeruginosa* – Gesamt

Die Gesamtbetrachtung beider Intensivstationen für den Nachweisverlauf von 3/4-MRGN *P. aeruginosa* ist in Abbildung 9 dargestellt.

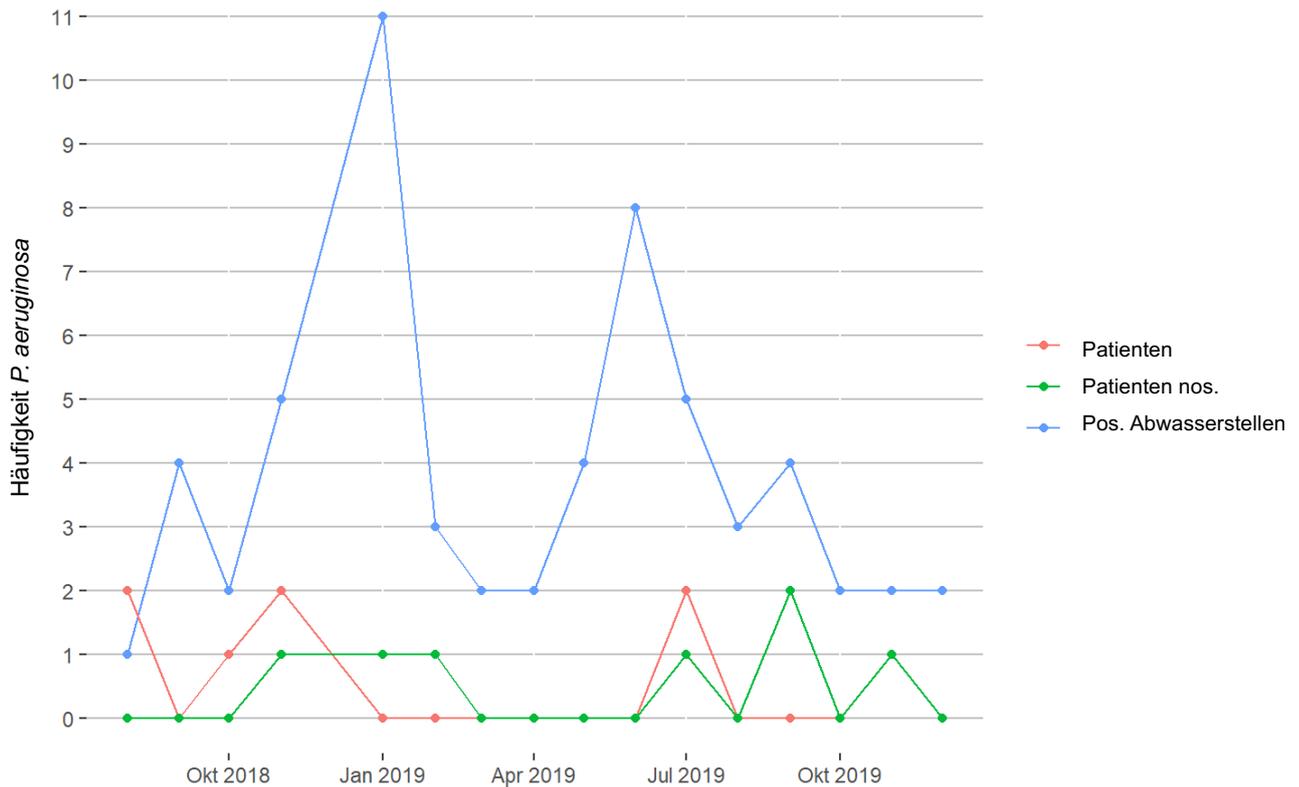


Abb. 9: Verteilung der 3/4-MRGN *P. aeruginosa* - Gesamt

Hier zeigte sich ein über den Beobachtungszeitraum bestehender kontinuierlicher Nachweis von 3/4-MRGN *P. aeruginosa* im Abwassersystem. Dieser erreichte im Januar 2019 mit 11 Nachweisen einen Peak, gefolgt vom Juni 2019 mit 8 Nachweisen. Bei den durch das Aufnahme Screening untersuchten Patienten zeigte sich im Verlauf vereinzelte Nachweise, ohne dass sich ein Muster ergab. Unter den nosokomialen Nachweisen fand sich vom November 2018 bis März 2019 jeweils ein Nachweis pro Monat sowie im Juli und November 2019. Einmalig wurden im September 2019 2 Nachweise gefunden.

3.7.3 Zeitreihenanalyse für 3-MRGN *E. coli* – Gesamt

In Abbildung 10 ist der monatliche Verlauf der 3-MRGN *E. coli* Nachweise von beiden Intensivstationen zusammen dargestellt.

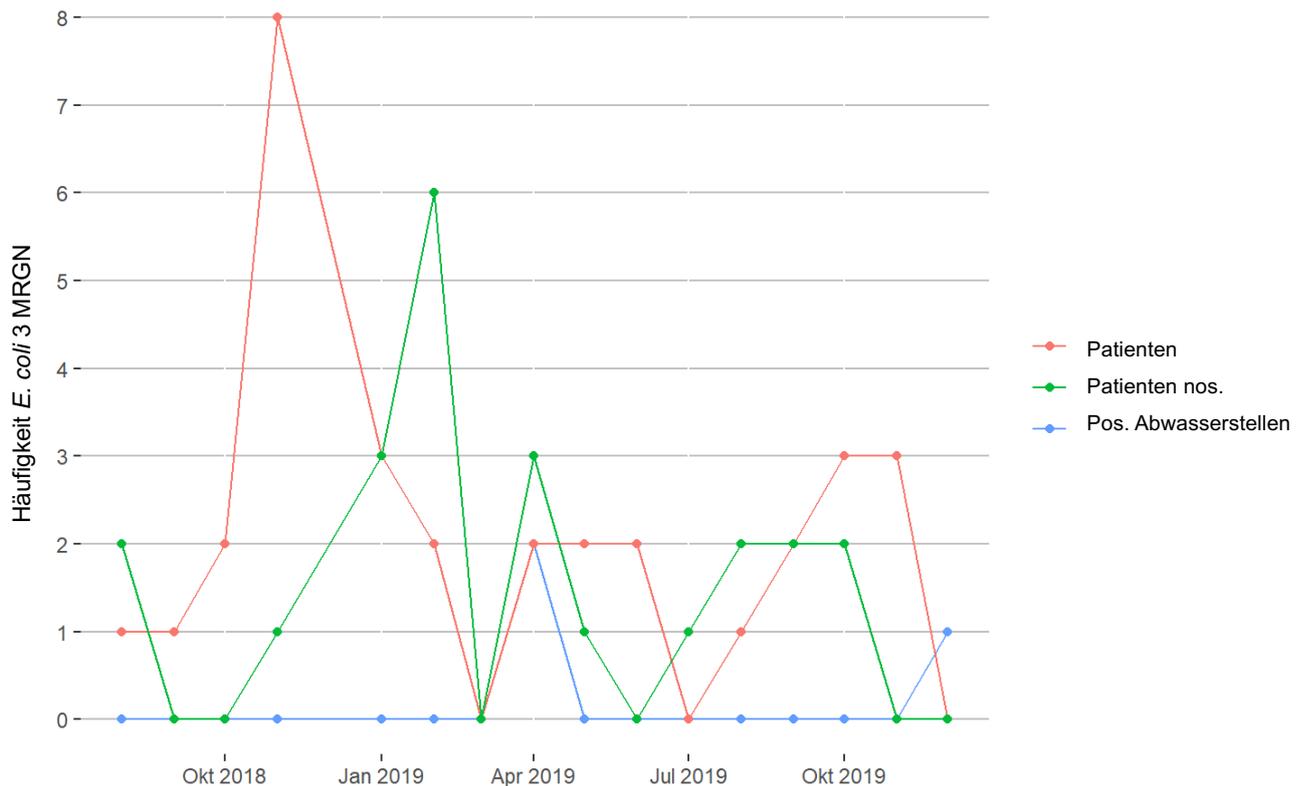


Abb. 10: Verteilung der 3-MRGN *E. coli* – ININT

Im Rahmen des Aufnahme Screenings zeigte sich mit einem Peak im November 2018 ein konstanter Nachweis von 3-MRGN *E. coli* unter den Patienten bei stationärer Aufnahme. Nosokomiale Nachweise fanden sich verteilt über den ganzen Beobachtungszeitraum mit einem Punktum maximum von 6 Nachweisen im Februar 2019.

Im Abwasser waren diese erst innerhalb der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraums zu sehen.

3.8 Gesamtbetrachtung beider Intensivstationen- Interferenzstatistik

3.8.1 Rangkorrelation nach Spearman

Die Korrelationsanalyse, für 3/4-MRGN *P. aeruginosa* auf beiden Intensivstationen mittels Spearman-Rangkorrelation zeigte bei den positiven Fällen im Abwasser und Patienten bei einem Korrelationskoeffizienten ρ von -0,11 einen Wert von $p=0,69$ und zwischen positiven Fällen im Abwasser und nosokomialen Patientennachweisen einen Korrelationskoeffizienten ρ von 0,45 sowie einen p Wert von 0,08. Allerdings war die Zahl der positiven Ergebnisse gering, so dass diese Art der Analyse zu gültigen Ergebnissen führen kann.

Tab. 22: Spearman-Rangkorrelation für MRGN *P. aeruginosa* – Beide ITS

MRGN <i>P. aeruginosa</i>	Korrelationskoeffizient ρ	Signifikanzwert p
Abwasser – Patient _{Auf.}	-0,11	0,69
Abwasser – Patient _{Nos}	0,45	0,08

Bei 3-MRGN *E. coli* zeigte die Spearman-Rangkorrelation bei den positiven Fällen im Abwasser und Patienten einen Korrelationskoeffizienten ρ von -0,21 und einem p Wert von 0,43. Zwischen positiven Fällen im Abwasser und nosokomialen Patientennachweisen bestand bei einem Korrelationskoeffizienten ρ von 0,07 ein p Wert von 0,79. Zu beachten ist, dass aufgrund der geringen Zahlen an positiven Ergebnissen kann diese Art der Analyse zu gültigen Ergebnissen führen

Tab. 23: Spearman-Rangkorrelation für 3-MRGN *E. coli* – Beide ITS

3-MRGN <i>E. coli</i>	Korrelationskoeffizient ρ	Signifikanzwert p
Abwasser – Patient _{Auf.}	-0,21	0,43
Abwasser – Patient _{Nos}	0,07	0,79

3.8.2 Shapiro-Wilk-Test

Die Testung auf Vorliegen einer Normalverteilung der Daten, für 3/4-MRGN *P. aeruginosa* auf beiden Intensivstationen zeigte bei den positiven Fällen im Abwasser bei einer Teststatistik W von 0,796 einen p -Wert von $<0,05$ sowie bei den positiven Fällen unter den Patienten unter der Teststatistik W von 0,819 einen p -Wert von $<0,05$. Damit liegt in dieser Gruppe keine Normalverteilung vor. Siehe hierzu Tabelle 24 und Abbildung 11.

Tab. 24: Ergebnisse Shapiro-Wilk-Test für MRGN-*P. aeruginosa*

MRGN <i>P. aeruginosa</i>	Teststatistik W	Signifikanzwert p
Abwasser beider ITS	0,796	0,00243
Patienten beider ITS	0,819	0,00488

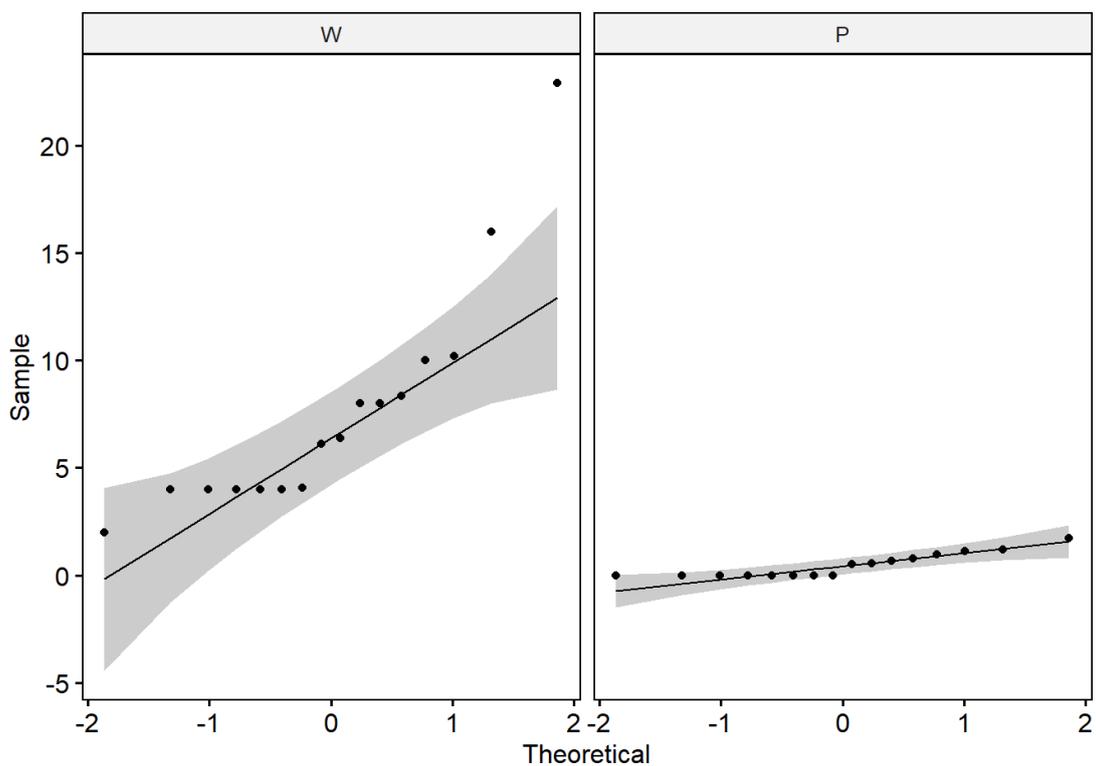


Abb. 11: Q-Q Diagramm MRGN *P. aeruginosa* beider ITS

Für 3-MRGN *E. coli* auf beiden Intensivstationen zeigte der Shapiro-Wilk-Test bei den positiven Fällen im Abwasser eine Teststatistik W von 0,405 und einem Signifikanzwert p von $<0,05$. Bei den positiven Fällen unter den Patienten lag die Teststatistik W bei 0,869 und einen p -Wert von $< 0,05$. Auch in dieser Gruppe liegt keine Normalverteilung vor. Siehe hierzu Tabelle 25 und Abbildung 12.

Tab. 25: Ergebnisse Shapiro-Wilk-Test für 3-MRGN *E. coli*

3-MRGN <i>E. coli</i>	Teststatistik W	Signifikanzwert p
Abwasser beider ITS	0,405	0,000000381
Patienten beider ITS	0,869	0,0265

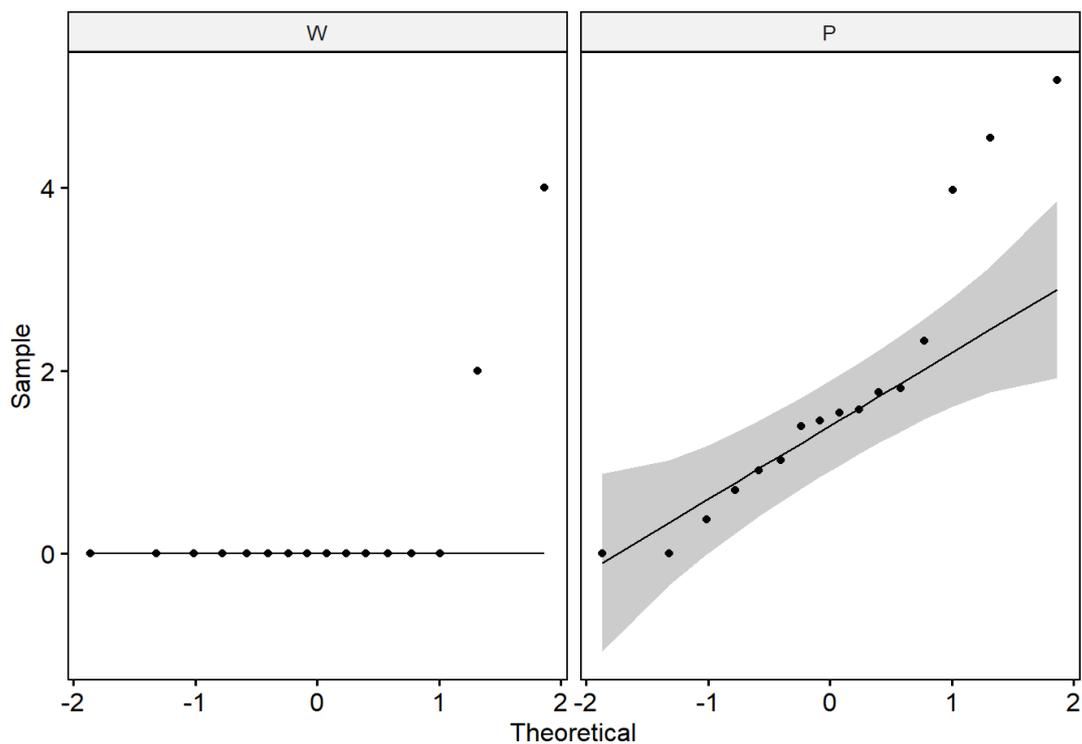


Abb. 12: Q-Q Diagramm 3-MRGN *E. coli* beider ITS

3.8.3 Mann-Whitney-U-Test

Um das vorgefundene Milieu dieser Bakterien zu vergleichen, wurde der Prozentsatz positiver Fälle im Abwasser und bei Patienten, einschließlich nosokomialer Nachweise, mithilfe eines Mann-Whitney-U-Test gegeneinander getestet.

Für *P. aeruginosa* war der Prozentsatz der positiven Fälle im Abwasser mit einem Md = 6,25 sowie einem Min = 2 und Max = 22,92 signifikant höher als der Prozentsatz positiver Fälle bei Patienten mit einem Md = 0,26 sowie Min = 0, Max = 1,72. Die Darstellung der Streumaße sind in Abbildung 13 zu sehen

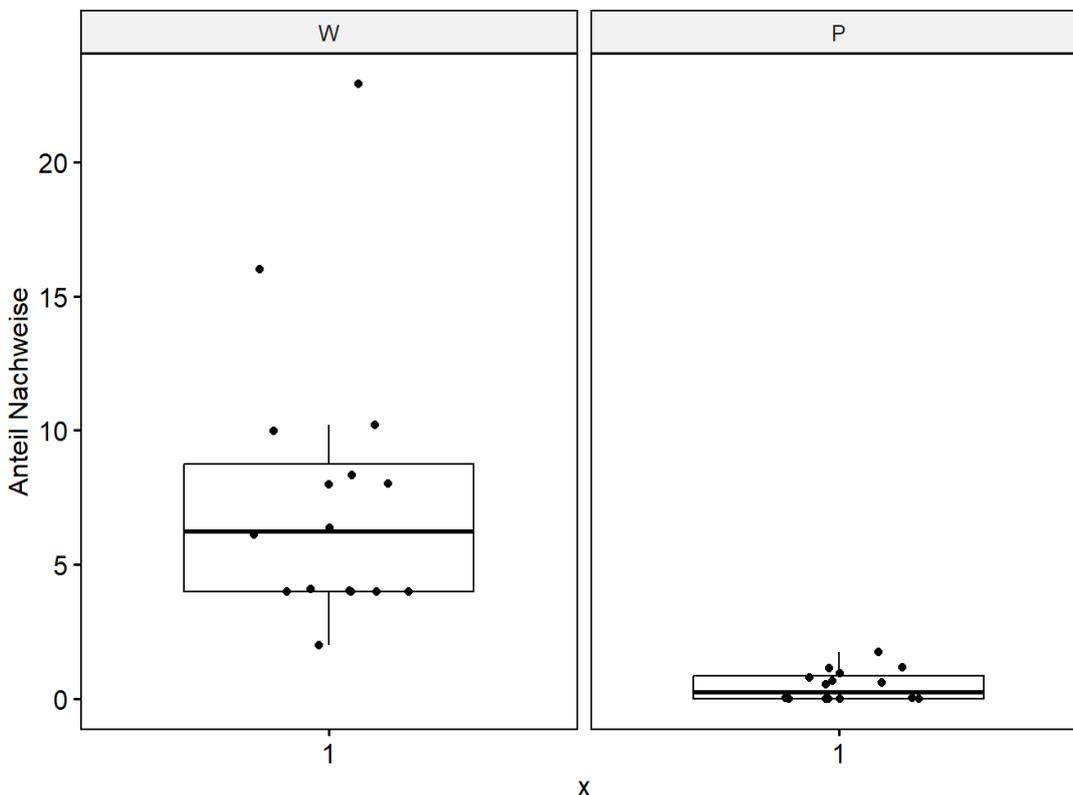


Abb. 13: Streumaße der MRGN. *P. aeruginosa* Fälle - beide ITS

Die weiteren Berechnungen ergaben bei $U=256$ ($n_1=16$, $n_2=16$), $z=-4,85$ und somit $p < 0,001$ das statistisch ein signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Gruppen besteht. Der Pearson-Korrelationskoeffizient betrug $r=0,86$ und entspricht damit einem starken Effekt.

3.9 Hauptabwassersystem - Deskriptive Statistik

3.9.1 Häufigkeitsverteilung

Aus den 3 verschiedenen Abnahmestellen für das Abwasser wurden insgesamt 48 Wasserproben entnommen. 17 wurden dabei pro Abnahmeort entnommen. Von 51 Proben konnte 24 (47,05%) mal ein MRGN-Nachweis erbracht werden.

Tab. 26: MRGN-Nachweise im Hauptabwassersystem

Bakterium	Nachweise
<i>P. aeruginosa</i> 3/4	17
<i>K. oxytoca</i> 4	3
<i>C. freundii</i> 3/4	2
<i>E. coli</i> 3	1

Von den 24 MRGN-Nachweisen im Hauptabwassersystem fielen 17 (35,42%) auf 3/4-MRGN *P. aeruginosa*. Des Weiteren mit 3 (6,25%) auf 4-MRGN *K. oxytoca* sowie mit je 2 (4,17%) auf 3/4-MRGN *C. freundii* und 1 (2,08%) auf 3-MRGN *E. coli*.

3.9.2 Zeitreihenanalyse für 3/4-MRGN *P. aeruginosa*- HAS

In Abbildung 15 ist der zeitliche Verlauf für die Nachweise von MRGN *P. aeruginosa* zu sehen. Der Anteil der positiven MRGN *P. aeruginosa* Nachweise steigt im Verlauf des Beobachtungszeitraums an.

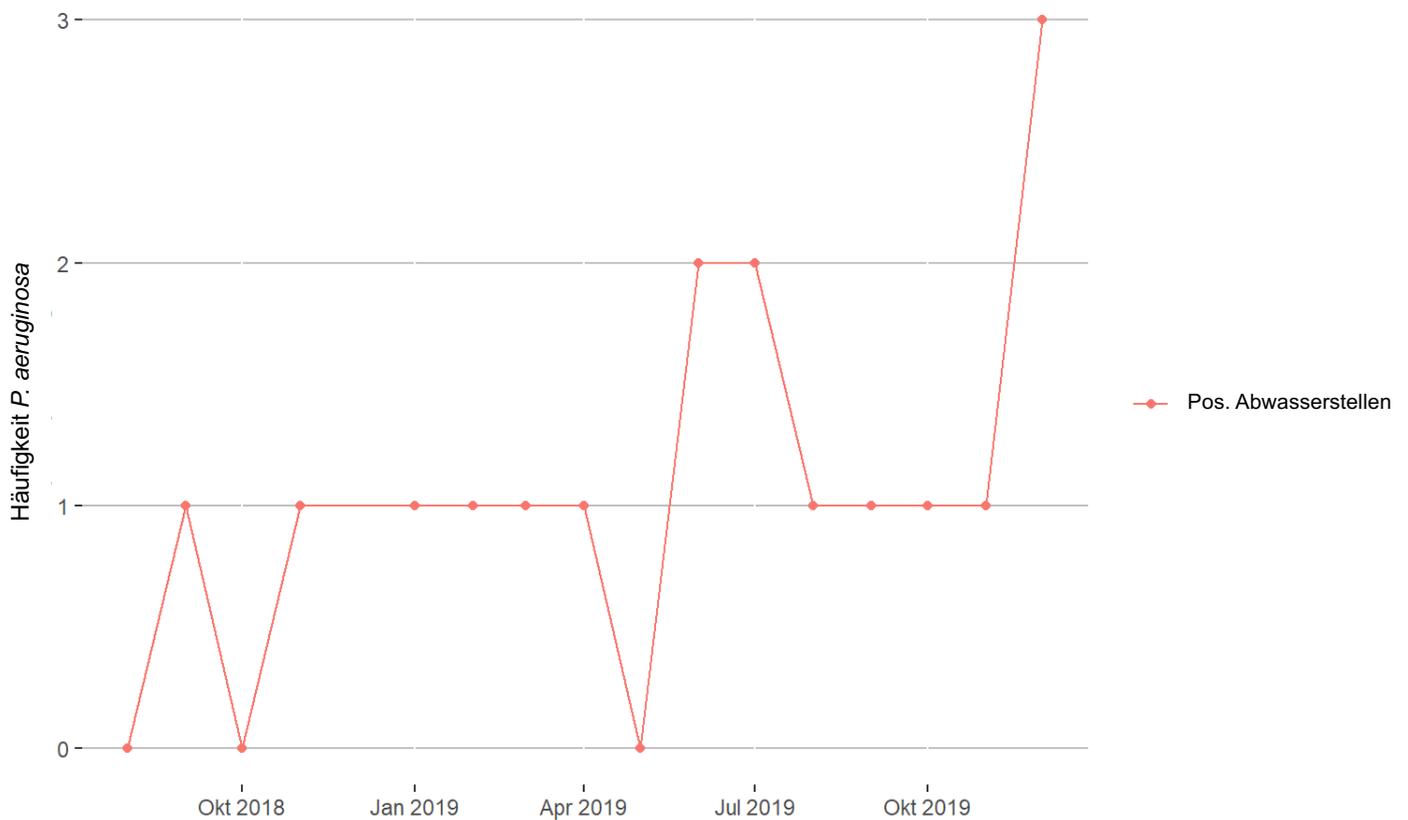


Abb. 15: Verteilung von MRGN *P. aeruginosa* – HAS

3.9.3 Zeitreihenanalyse für 3-MRGN *E. coli*

Während des gesamten Beobachtungszeitraums konnte nur einmal 3-MRGN *E. coli* gefunden werden. Siehe hierzu Abbildung 16.

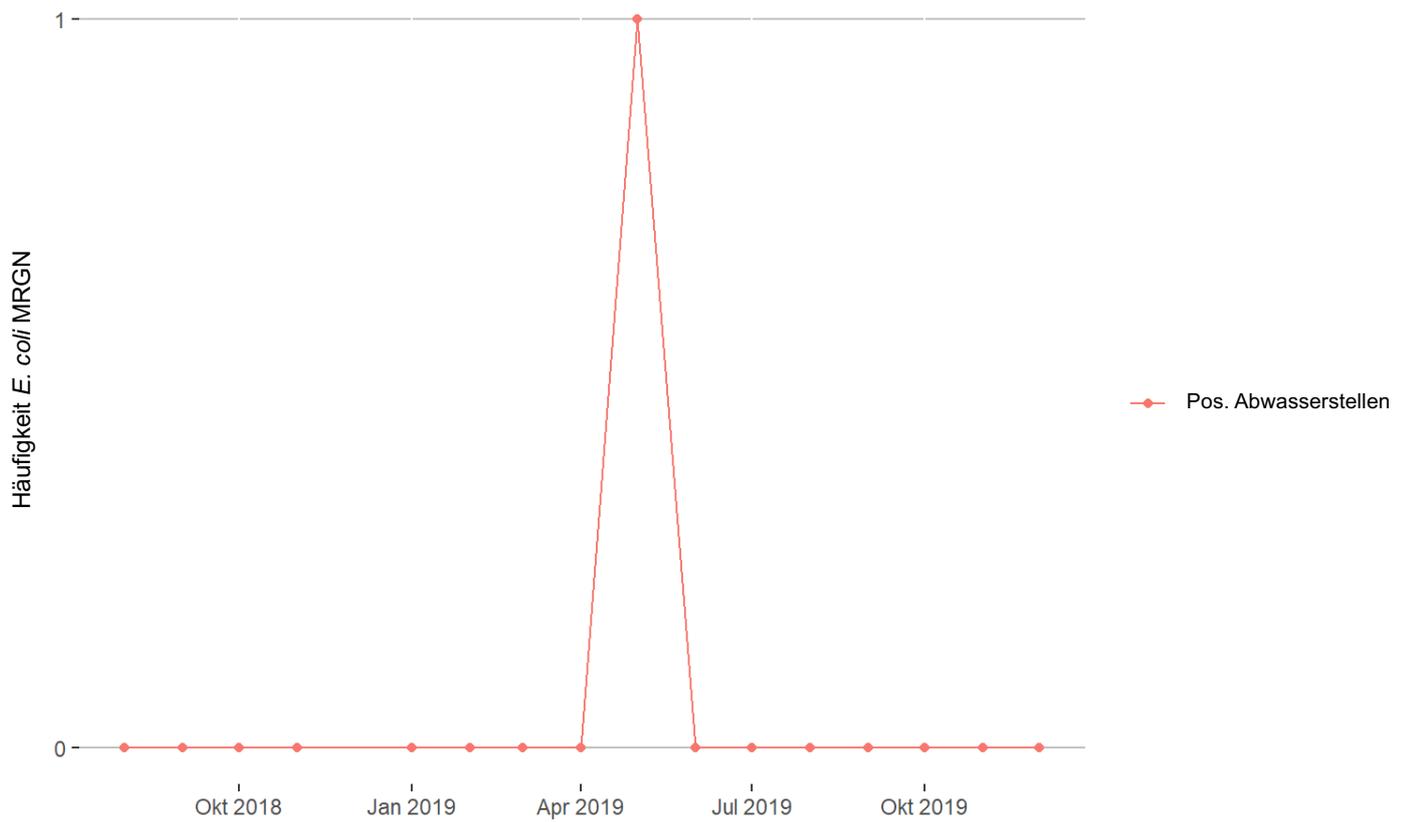


Abb. 16: Verteilung von 3-MRGN *E. coli* - HAS

3.10 Hauptabwassersystem - Interferenzstatistik

3.10.1 Rangkorrelation nach Spearman

Die Spearman- Korrelationsanalyse, für MRGN *P. aeruginosa* im Hauptabwassersystem zeigte bei den positiven Fällen im Abwasser des HAS und dem Abwasser der beiden Intensivstationen einen Korrelationskoeffizienten ρ von 0,34 einen Wert von $p=0,2$. Siehe hierzu Tabelle 27.

Tab. 27: Spearman-Rangkorrelation für 3/4-MRGN *P. aeruginosa* - HAS

MRGN <i>P. aeruginosa</i>	Korrelationskoeffizient ρ	Signifikanzwert p
Abwasser _{HAS} – Abwasser _{ITS}	0,34	0,2

Für 3-MRGN *E. coli* im Abwasser des HAS und dem Abwasser der beiden Intensivstationen lag bei der Rangkorrelation nach Spearman der Korrelationskoeffizient ρ bei -0,07 und der Signifikanzwert p bei 0,81. Siehe hierzu Tabelle 28.

Tab. 28: Spearman-Rangkorrelation für 3-MRGN *E. coli* - HAS

3-MRGN <i>E. coli</i>	Korrelationskoeffizient ρ	Signifikanzwert p
Abwasser _{HAS} –Abwasser _{ITS}	-0,07	0,81

Zu beachten ist, dass die Anzahl der positiven Proben im Abwassersystem gering ist, so dass eine signifikante Korrelation nicht angenommen werden kann.

4 Diskussion

4.1 Vorbemerkung

In der Krankenhaushygiene sind genaue Kenntnisse über mögliche Infektionsquellen von großer Bedeutung. Während anfänglich bei der Prävention von nosokomialen Infektionen das Hauptaugenmerk auf die Kontaktübertragung gelegt und damit vor allem der Mensch als Infektionsreservoir galt, zeigte die Maßnahme der Händehygiene bei Erregern aus der aquatischen Flora keine ausreichende Wirksamkeit.

In den letzten Jahrzehnten zeigte sich dies insbesondere in einem Anstieg der Inzidenz von nosokomialen Infektionen mit gramnegativen Erregern zu denen unter anderem die *Enterobacterales*, *Pseudomonaden* sowie *Acinetobacter spp.* gehören. Die zunehmende weltweite Resistenzlage gegenüber Antibiotika kommt dabei noch erschwerend hinzu. Darüber hinaus nahm der Anteil an Ausbrüchen, auch auf Intensivstationen, mit multiresistenten gramnegativen Erregern zu, so dass entsprechende Kontrollstrategien für Erreger aus der aquatischen Flora immer weiter in den Vordergrund rückten. In der Folge wurde eine Vielzahl von Maßnahmen eingeführt, die sich vor allem auf die Trinkwasserinstallation bezogen und sich in den unterschiedlichen technischen Regelwerken wiederfinden. Dabei wurden die Abwassersysteme zunächst unterschätzt und gelangen jetzt immer weiter in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses.

Auf den in dieser Feldstudie beobachteten Intensivstationen lagen folgende Bedingungen vor.

1. Bei der Planung der Intensivstationen wurde darauf geachtet, dass die Patienten baulich vom Trink- und Abwassersystem abgekoppelt waren
2. Sämtliche Trinkwasserauslässe außerhalb der Patientenzimmer wurden vor Inbetriebnahme mit Sterilfiltern ausgestattet.
3. Die Patienten der Intensivstationen wurden nicht mit Wasser aus dem Trinkwassersystem gewaschen, sondern mit industriell vorgefertigten, keimarmen Einmalwaschlappen im Sinne des Konzeptes „Waschen ohne Wasser“. Entsprechende keimarme Waschhauben für die pflegerische Versorgung der

Haare kamen auch zum Einsatz. Diese Waschutensilien wurden anschließend in den Müll entsorgt.

In der vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Abkopplung des Patienten vom Trink- und Abwassersystem durch bauliche und pflegerische Maßnahmen ein sinnvolles Konstrukt in der Prävention von nosokomialen bakteriellen Erregern aus der aquatischen Flora auf Intensivstationen darstellt. Dabei lassen sich unter den beschriebenen Bedingungen bei Inbetriebnahme der Intensivstationen zunächst multiresistente *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme im Abwassersystem nachweisen. Erst im weiteren Verlauf kommt es zu einer progredienten Kolonisation der Abwassersysteme mit multiresistenten Enterobacterales, deren Ursprung in den Ausscheidungen der Patienten, welche ins Abwassersystem entsorgt werden, zu suchen ist. Bedingt durch die zusätzliche Maßnahme des Waschens ohne Wasser handelt es dabei um ein Einbahnstraßensystem, in welchem die Patienten vor den multiresistenten Erregern der Abwassersysteme geschützt werden, diese jedoch durch die Entsorgung der menschlichen Ausscheidungen ins Abwassersystem weiterhin kontaminiert werden.

4.2 Abwasser als natürliches Reservoir für multiresistente *P. aeruginosa*

Das hohe pathogene Potential von *P. aeruginosa* auf Intensivstationen wird durch das Vorliegen von prädisponierenden Umständen im Sinne von hohen Deviceanwendungsraten wie beispielsweise invasiver Beatmung, intravasalen Kathetersystemen oder Harnwegskathetern gesteigert. Auch die hohe Anwendungsrate von Antibiotika auf Intensivstationen wirkt sich nachhaltig auf den Selektionsdruck von Bakterien aus. Dabei entsteht durch die Eradikation der physiologischen Bakterienflora sowie durch die ausgeprägte natürliche Resistenz von *P. aeruginosa* ein Selektionsvorteil für diesen mit konsekutivem Anstieg der Kolonisationsrate. Es konnte nachgewiesen werden, dass *P. aeruginosa* sich weit häufiger im Trinkwasser befindet als bisher angenommen (Kistemann et al., 2010) und dies insbesondere in Krankenhäusern.

Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer Ausstattung der Wasserentnahmestellen mit Sterilfiltern auf Hochrisikobereichen wie Intensivstationen, da es hierunter zu einer

deutlichen Reduktion von Kolonisation und Infektion mit *P. aeruginosa* sowie gramnegativer Erreger um 47 % kommt (Zhou ZY et al., 2013). Dies gilt auch weiterhin für alle Wasserentnahmestellen außerhalb der Patientenzimmer und wurde im vorliegenden Fall umgesetzt, so dass der Einfluss der Trinkwasserinstallation minimiert wurde. Die Auswertung dieser Untersuchung ergab einen signifikanten höheren Nachweis der Kolonisation von multiresistenten *P. aeruginosa* im Abwasser im Verhältnis zu den Patienten.

Dies wird durch die Ergebnisse der Mann-Whitney-U-Analyse, wo für *P. aeruginosa* der Prozentsatz der positiven Fälle im Abwasser bei einem Md = 6,25 sowie einem Min = 2 und Max = 22,92 signifikant höher als der Prozentsatz positiver Fälle bei Patienten mit einem Md = 0,26 sowie Min = 0, Max = 1,72 war, belegt. Dies bestätigt auch, dass neben der baulichen Abkopplung der Patienten vom Trink- und Abwassersystem der Einsatz des Konzepts „Waschen ohne Wasser“, eine sinnvolle Maßnahme ist, um eine Besiedlung oder Infektion durch mit Spritzwasser kontaminierten Waschwasser zu vermeiden. Bedingt durch seine Biofilmfähigkeit, welche in einem Zeitraum von 4 Tagen über Microplaques zu flächendeckendem Biofilm führt, können sich in den Abwassersystemen sehr hohe Konzentrationen von *P. aeruginosa* aufbauen (Exner et al., 1987). *P. aeruginosa* gehört demnach zu den Erregern mit hoher Persistenz im Wasser.

Bei der initialen Kolonisation des Abwassers nehmen die Patienten eine untergeordnete Rolle ein, da *P. aeruginosa* ein weitverbreiteter Keim im Wasser ist und von Natur aus über eine Vielfalt von intrinsischen Resistenzmechanismen verfügt. Auch die in dieser Studie angewendete Rangkorrelation nach Spearman konnte keinen signifikanten Nachweis zwischen den Patienten und der multiresistenten *P. aeruginosa* Kolonisation des Abwassers liefern.

4.3 Enterobacteriales im Abwasser entstammen der Patientenflora

Sowohl die Einzelauswertung für 3-MRGN *E. coli* auf beiden Intensivstationen als auch die Zeitreihenanalyse für sämtliche Enterobacteriales zeigte, dass diese sich frühestens nach der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraum im Abwasser nachweisen ließen. Bedingt durch den späten Nachweis von 3 MRGN *E. coli* im Abwasser sowie den damit verbundenen niedrigen Zahlen als auch der geringen Anzahl an *Enterobacteriales* insgesamt, konnte die Spearman-Korrelations-Analyse keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den Patienten und dem Abwasser liefern.

In der Mann-Whitney-U-Analyse war für 3-MRGN *E. coli* der Prozentsatz der positiven Fälle im Abwasser mit einem Md = 0 sowie einem Min = 0 und Max = 4 signifikant niedriger als der Prozentsatz positiver Fälle bei Patienten mit einem Md = 1,49 sowie Min = 0, Max = 5,17. Dies ist ein möglicher Hinweis auf den Ursprung der im späten Verlauf dieser Studie nachgewiesenen Enterobacteriales im Abwasser. Durch die Entsorgung der menschlichen Ausscheidungen über Kodra-Spülen sowie Ausgussbecken, gelangen die *Enterobacteriales* sukzessive in das Abwassersystem und besiedeln diese. Von hier aus können diese beim Fehlen entsprechender Kontrollmaßnahmen über das Rückspritzwasser aus dem Abwassersystem zur Kontamination der Trinkwasserarmaturen, der Waschbecken sowie der nahen Umgebung führen.

Zwar weisen multiresistente *E. coli* im Krankenhaus eine niedrige Reproduktionsrate von <1 auf (RKI, 2012), jedoch sind bei Vorhandensein spezieller Pathogenitätsfaktoren wie bei EHEC (*Enterohämorrhagisches Escherichia coli*) geringe Keimzahlen ausreichend, um eine Infektion zu verursachen. Mehrere Studien zeigten, dass der klinische Verlauf von Patienten mit einer Besiedlung mit 3-MRGN *E. coli* nicht verschlechtert war, jedoch eine Sepsis mit einer deutlich erhöhten Mortalität einherging (Schwaber und Cameli, 2007; Arnan et al., 2011).

4.4 Antibiotika-Rückstände im Abwasser führen zur Multiresistenz

Neben dem Eintrag von multiresistenten gramnegativen Erregern über die zuvor beschriebenen Prozesse durch beispielsweise kolonialisierte Personen muss darauf hingewiesen werden, dass Antibiotika-Rückstände im Abwasser die Ausbildung von Resistenzen fördern. Dieses wurde umfangreich durch die Ergebnisse des HyReKA-Projektes (Hygienisch-medizinische Relevanz und Kontrolle Antibiotika-resistenter Krankheitserreger in klinischen, landwirtschaftlichen und kommunalen Abwässern und deren Bedeutung in Rohwässern) bestätigt, welche zwischen der Höhe der Antibiotika-Rückstände im klinischen Abwasser sowie dem Aufkommen von multiresistenten Keimen als auch von Antibiotika-Resistenzgenen einen signifikanten Zusammenhang nachwiesen (HyReKA, 2022).

Die Antibiotika-Rückstände entstammen dabei vor allem Bereichen mit hohem Antibiotika-Einsatz wie Krankenhäusern, Schlachthöfen oder der Tierzucht. Durch den Eintrag in das Abwassersystem wird das gesamte aquatische System belastet und es kommt zu einer Rückführung zum Menschen (HyReKA, 2022 und Gekendis et al., 2018). Erschwerend kommen hierbei die Persistenz und Reproduktionsfähigkeit von Bakterien hinzu, so dass im Gegensatz zu unerwünschten chemischen Stoffen kein Abbau oder Dilution stattfindet. Dabei ist nicht nur das Vorhandensein von antibiotikaresistenten Bakterien, sondern auch von Antibiotika-Resistenzgenen von Bedeutung. Diese können wie bereits zuvor beschrieben über horizontalen Gentransfer zwischen den Bakterienspezies ausgetauscht werden. Die Abgabe von Resistenzgenen in die freie Umwelt ist auch bekannt. Insbesondere die dabei auftretende subtherapeutische Konzentration von Antibiotika im Abwasser stellt einen Selektionsdruck da, welcher neben einem erhöhtem Gentransfer zu einer Selektion von resistenten Bakterien führt (Gullberg et al. 2011,2014).

Im Konsens mit den erhobenen Daten dieser Studie zeigten die Ergebnisse im Teilbereich Klinikabwässer des HyReKA-Projektes eine persistierende Belastung der Siphons in klinischen Bereichen mit antibiotikaresistenten Bakterien. Aufgrund der hohen enthaltenden Bakteriendichte im Abwasser sowie des hohen Antibiotikaverbrauches in Krankenhäusern ist das Abwasser als hochinfektiös anzusehen (Müller et al., 2018 und Sib et al., 2019). Hiervon besonders betroffen sind die Bereiche im Krankenhaus, welche einen sehr hohen Einsatz von Antibiotika haben (Müller et al., 2018; Schreiber et al., 2019;

Voigt et al., 2020), wie die Intensivstationen. Dies ist von besonderer Relevanz, da zwischenzeitlich der Anteil an Resistenzen gegenüber den neueren Antibiotika zunimmt. Laut Sieb et al., 2020 konnten in klinischen Abwässern vermehrt Stämme, die gegenüber Colistin, Tigecyclin und Amikacin sowie gegen die Kombinationen Ceftazidim/Avibactam und Ceftozolan/Tazobactam resistent sind, nachgewiesen werden. Die besondere Bedeutung besteht in der limitierten Therapierbarkeit dieser Erreger und betont auf der anderen Seite die enorme Bedeutung von präventiven Maßnahmen zur Abkopplung des Patienten vom Abwassersystem.

4.5 Schlussfolgerung

Nach der Zusammenschau sämtlicher Studienergebnisse können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden. Die Abwassersysteme von Intensivstationen in Krankenhäusern stellen ein Reservoir für multiresistente gramnegative Erreger mit hohem Infektionspotential da. Die Kontrollmaßnahmen zur Reduktion von nosokomialen Infektionen aus der aquatischen Umwelt dürfen sich daher nicht nur auf die Trinkwasserinstallation beschränken und müssen zwingend die Abwassersysteme mit einbeziehen. Sterilfilter an der Trinkwasserinstallation können eine Kontamination des Abwassers über das Trinkwassersystem einschränken, jedoch verhindern diese nicht, dass sich multiresistente Erreger im Abwasser nachweisen lassen.

Die Kontrollmechanismen für das Abwassersystem sollten einen multifaktoriellen Ansatz haben, um die größte Sicherheit für die Patienten zu bieten und können in 2 Bereiche unterteilt werden.

1. Bauliche Maßnahmen
2. Pflegerische Maßnahmen

Beim Neubau von Intensivstation soll bereits in der Planungsphase auf eine Abkopplung der Patienten vom Wassersystem geachtet werden, indem keine Trink- und Abwasserinstallation in dem Patientenzimmer eingeplant werden. Die Installation von Handwaschbecken für die Reinigung der Hände für das dort tätige Personal sollte sich auf ein Minimum beschränken und an strategisch günstigen sowie schnell zugänglichen Stellen im Bereich des Hauptflures befinden.

Bei Altbauten ist der Rückbau der Trink- und Abwasserinstallationen in den Patientenzimmern die sinnvollste Maßnahme.

Für die Entsorgung von menschlichen Ausscheidungen notwendige Bereiche müssen sinnvoll geplant und leicht zugänglich erreichbar sein.

Um eine Besiedlung bzw. Infektion mit multiresistenten Erregern bei den Patienten durch Waschwasser aus durch Rückspritzwasser kontaminierten Wasserentnahmearmaturen zu verhindern, kann auf das Konzept Waschen ohne Wasser zurückgegriffen werden.

Hierdurch entsteht ein Einbahnstraßensystem, in dem über die Entsorgung der Ausscheidungen und Sekrete der Patienten das Abwasser weiterhin kontaminiert wird, aber die Patienten von diesem Infektionsreservoir abgekoppelt waren.

5 Zusammenfassung

Patienten auf Intensivstationen sind durch das Auftreten von nosokomialen Infektionen besonders gefährdet. Der Eindämmung der Ausbreitung von multiresistenten Bakterien kommt eine entscheidende Bedeutung in der Infektionsprävention zu. Wasserführende Systeme stellen dabei ein relevantes Risiko für den Eintrag gramnegativer Krankheitserreger dar. In der Vergangenheit lag der Fokus vor allem auf der Trinkwasserinstallation. Dabei kommt den wasserübertragenen nosokomialen Krankheitserregern aus dem Abwassersystemen eine bislang unterschätzte Bedeutung zu.

Im Gegensatz zu den Wasserausläufen, welche durch endständige Sterilfilter kontrolliert werden können, kommen beim Abwassersystem nur bauliche Veränderungen in Betracht. Zielsetzung dieser Untersuchung ist die Erfassung und Analyse der multiresistenten gramnegative Besiedlung des Abwassersystems von zwei Intensivstationen vom Zeitpunkt der Inbetriebnahme in einem Neubau sowie deren Bezug zu den dort untergebrachten Patienten, unter Abkopplung dieser von wasserführendem System, zu analysieren. Dabei wurden monatlich im Zeitraum von August 2018 bis Dezember 2019 Trink- und Abwasserproben, auf den Intensivstationen entnommen und den MRGN-Screenings der Patienten gegenübergestellt.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in dem Aufkommen von 3/4-MRGN *P. aeruginosa* bzw. 3-MRGN *E. coli* zwischen Abwasser und bei den Patienten. Zu Beginn der Studie finden sich im Abwasser primär 3/4-MRGN *P. aeruginosa* im Abwasser. Erst nach Ablauf eines halben Jahres wurden auch Enterobacteriales im Abwasser nachgewiesen, deren Ursprung am ehesten in der Entsorgung der Ausscheidung und Sekrete der Patienten liegen.

Kontrollmaßnahmen von Abwassersystemen auf Intensivstationen sind zwingend erforderlich. Durch das Freihalten der Patientenversorgungsbereiche von wasserführenden Systemen sowie durch das Konzept Waschen ohne Wasser kann eine infektionspräventive Abkopplung des Patienten vom MRGN-Erregerreservoir des Abwassers erreicht werden.

6 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Positive lineare Korrelation.....	40
Abb. 2: Negative lineare Korrelation	41
Abb. 3: Gauß'sche Normalverteilung.....	43
Abb. 4: Verteilung der 3/4MRGN <i>P. aeruginosa</i> ANINT	48
Abb. 5: Verteilung der 3-MRGN <i>E. coli</i> - ANINT.....	49
Abb. 6: Verteilung der 3/4 MRGN <i>P. aeruginosa</i> - ININT	54
Abb. 7: Verteilung der 3-MRGN <i>E. coli</i> - ININT.....	55
Abb. 8: Verteilung der MRGN-Enterobacterales beider ITS	59
Abb. 9: Verteilung der 3/4-MRGN <i>P. aeruginosa</i> - Gesamt.....	64
Abb. 10: Verteilung der 3-MRGN <i>E. coli</i> – ININT	65
Abb. 11: Q-Q Diagramm MRGN <i>P. aeruginosa</i> beider ITS	67
Abb. 12: Q-Q Diagramm 3-MRGN <i>E. coli</i> beider ITS.....	68
Abb. 13: Streumaße der MRGN. <i>P. aeruginosa</i> Fälle - beide ITS	69
Abb. 14: Streumaße der 3-MRGN <i>E. coli</i> Fälle- beide ITS	70
Abb. 15: Verteilung von MRGN <i>P. aeruginosa</i> – HAS.....	72
Abb. 16: Verteilung von 3-MRGN <i>E. coli</i> - HAS	73

7 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: MRGN-Klassifikation	9
Tab. 2: Räumlichkeiten der ANINT	25
Tab. 3: Weitere Räumlichkeiten-ANINT.....	26
Tab. 4: Räumlichkeiten der ININT	28
Tab. 5: Weitere Räumlichkeiten der ININT	29
Tab. 6: Übersicht des MRE-Screenings	31
Tab. 7: Erforderlich Ausrüstung und Reagenzien.....	33
Tab. 8: MRGN-Bewertungsregeln für Enterobakterien ¹	35
Tab. 9: MRGN-Bewertungsregeln für Enterobakterien ²	35
Tab. 10: MRGN-Bewertungsregeln für <i>P. aeruginosa</i>	36
Tab. 11: MRGN-Bewertungsregeln für <i>A. baumannii</i> -Komplex	36
Tab. 12: Beispiel für Rangierung	42
Tab. 13: Häufigkeitsverteilung von MRGN auf der ANINT	46
Tab. 14: Spearman-Rangkorrelation für 3/4-MRGN <i>P. aeruginosa</i> – ANINT	51
Tab. 15: Spearman-Rangkorrelation für 3-MRGN <i>E. coli</i> – ANINT	51
Tab. 16: Häufigkeitsverteilung von MRGN auf der ININT.....	52
Tab. 17: Spearman-Rangkorrelation für 3/4-MRGN <i>P. aeruginosa</i> - ININT	56
Tab. 18: Spearman-Rangkorrelation für 3-MRGN <i>E. coli</i> - ININT	56
Tab. 19: Häufigkeitsverteilung der MRGN-Enterobacterales auf beiden ITS	57
Tab. 20: Spearman-Rangkorrelation für 3/4-MRGN Enterobacterales - beide ITS	61
Tab. 21: Häufigkeitsverteilung von MRGN auf beiden Intensivstationen	62
Tab. 22: Spearman-Rangkorrelation für MRGN <i>P. aeruginosa</i> – Beide ITS	66
Tab. 23: Spearman-Rangkorrelation für 3-MRGN <i>E. coli</i> – Beide ITS	66
Tab. 24: Ergebnisse Shapiro-Wilk-Test für MRGN- <i>P. aeruginosa</i>	67
Tab. 25: Ergebnisse Shapiro-Wilk-Test für 3-MRGN <i>E. coli</i>	68
Tab. 26: MRGN-Nachweise im Hauptabwassersystem	71
Tab. 27: Spearman-Rangkorrelation für 3/4-MRGN <i>P. aeruginosa</i> - HAS	74
Tab. 28: Spearman-Rangkorrelation für 3-MRGN <i>E. coli</i> - HAS	74

8 Literaturverzeichnis

Aranega-Bou P, George RP, Verlander NQ, Paton S, Bennett A, Moore G. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae dispersal from sinks is linked to drain position and drainage rates in a laboratory model system. *J Hosp Infect.* 2019; 102: 63-69

Arnan M, Gudiol C, Calatayud L, Linares J, Dominguez MA, Batlle M, Ribera JM, Carratala J, Gudiol F. Risk Factors for and clinical relevance of faecal extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) Carriage in Neutropenic Patients with haematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011; 30 (3): 355-360

Bundesinstitut für Risikobewertung, 2023: Enterobacter.
<https://www.bfr.bund.de/de/enterobacter-54354.html> (08.08.2023)

Bundesinstitut für Risikobewertung, 2023: *Escherichia coli*.
https://www.bfr.bund.de/de/escherichia_coli-54352.html (10.08.2023)

Bundesministerium für Gesundheit. Deutsche Antibiotika Resistenzstrategie (DART 2020). <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/antibiotika-resistenzen/dart-2020> (17.10.2023)

Bush K, Bradford PA. Epidemiology of β -lactamases-producing Pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2020; 33(2):

Bush K. Past and present perspectives on beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother:* 2018;62 (10) e1076-18

Chapuis A, Amourex L, Bador J, Gavalas A, Siebor E, Chretien ML, Caillot D, Janin M, de Curraize C, Neuwirth C. Outbreak of Extended-Spectrum Beta-Lactamase Producing *Enterobacter cloacae* with High MICs of Quaternary Ammonium Compounds in a Hematology Ward Associated with Contaminated Sinks. *Front Microbiol.* 2016; 7: 1070

Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Euro Surveill*. 2008; 13

Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis*. 2019; 96 (7): 565-575

Engelhart S, Wolf D, Abels S, Exner M Toiletten als Reservoir für 4-fach resistente *P. aeruginosa*. *Hyg Med*. 2019;39: 13

Exner M, Tuschewitzki GJ, Scharnagl J. Influence of biofilms by chemical disinfectants and mechanical cleaning. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg B Umelthyg Krankenhaushyg Arbeitshyg Prav Med*. 1987; 183 (5-6): 549-563

Gastmeier P, Geffers C, Herrmann M, Lemmen S, Salzberger B, Seifert H, Kern W, Fätkenheuer G. Nosokomiale Infektionen mit multiresistenten Erregern-Häufigkeit und Sterblichkeit. *Dtsch Med Wochenschr* 2016; 141: 421-426

Gaston MA. Enterobacter: an emerging nosocomial pathogen. *J Hosp Infect*. 1988; 11: 197-208

Gekenidis MT, Qi W, Hummerjohann J, Zbinden R, Walsh F, Drissner D. Antibiotic-resistant indicator bacteria in irrigation water: High prevalence of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*. *PLoS. One*. 2018; 13: e0207857

Gullberg E, Albrecht LM, Karlsson C, Sandegren L, Andersson D. Selection of a multidrug resistance plasmid by sublethal levels of antibiotics and heavy metals. *MBio*. 2014; 5, e01918-14. doi: 10.1128/mBio.01918-14

Gullberg E, Cao S, Berg OG, Ilback C, Sandegren L, Hughes D, Andersson DI. Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. *PLoS. Pathog*. 2011; 7, e1002158. doi: 10.1371/journal.ppat.1002158

Hirsch EB, Tam VH. Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection on patient outcomes. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2010; 10: 441-451

HyReKa-Abschlussbericht.

https://www.ukbonn.de/site/assets/files/29796/hyreka_abschlussbericht_formatiert.pdf

(07.11.2023)

Kaase M. Nachweis von Carbapenemasen im Jahr 2010 - Bericht des NRZ für gramnegative Krankenhauserreger. *Epidemiologisches Bulletin.* 2011; 32: 301-304

Kehl K, Schallenberg A, Szekat C, Albert C, Sib E, Exner M, Zacharias N, Schreiber C, Parčina M, Bierbaum G. "Microbial dark matter": Dissemination of carbapenemase producers from the bowels of the hospital into the environment. *Sci Total Environ.* 806:151339. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.151339)

Khairy RMM, Mahmoud MS, Shady RR, Esmail MAM. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital-acquired infections: Concomitant analysis of antimicrobial resistant strains. *Int J Clin Pract* 2020; 74

Kistemann T, Schreiber C, Völker S. BMBF-Projekt: Förderkennzeichen 02WT0832-Vorkommen mikrobieller Trinkwasserkontaminationen in Hausinstallation. In: Flemming H-CH, editor. Vermeidung von Sanierung von Trinkwasser-Kontamination durch hygienisch relevante Mikroorganismen aus Biofilmen der Hausinstallation. IWW-Schriftreihe. 2010; 3-100

Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch Institut. Anforderungen der Hygiene an abwasserführende Systeme in medizinischen Einrichtungen. *Bundesgesundheitsbl.* 2020; 63: 484-501

Kraus-Haas M, Mielke M, Simon A. Literatur-Update zu Ausbrüchen auf neonatologischen Intensivpflegestationen-*Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* und *Pseudomonas aeruginosa*. *Bundesgesundheitsbl.* 2015; 58 (3): 308-322

Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis*. 2008; 46: 1254-1263

Marcos M, Soriano A, Inurrieta A, Martinez JA, Romero A, Cobos N, Hernandez C, Manel A, Marco F, Mensa J. Changing epidemiology of central venous catheter-related bloodstream infections: increasing prevalence of Gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother*. 2011, 33: 2119-2125

Müller H, Sib E, Gajdiss M, Klanke U, Lenz-Plet F, Barabasch V, Albert C, Schallenber A, Timm C, Zacharias N, Schmithausen RM, Engelhart S, Exner M, Parcina M, Schreiber C, Bierbaum G. Dissemination of multi-resistant Gram-negative bacteria into German wastewater and surface waters. *FEMS Microbiol Ecol*. 2018; 94

Müller H, Zacharias N, Timm C, Schmithausen R, Engelhart S, Exner M., Kistemann T, Gajdiss M, Bierbaum G, Sib E, Parcina M, Schreiber C. Antibiotika- resistente Bakterien im Abwasser von Patienten-Nasszellen. *Hygiene & Medizin Special 44-Supplement (Sonderausgabe - Ulmer Symposium)*. 2019; 44: 43-45

Müller H*, Sib E*, Gajdiss M*, Klanke U, Lenz-Plet F, Barabasch V, Albert C, Schallenberg A, Timm C, Zacharias N, Schmithausen R, Engelhart S, Exner M, Parcina M**, Schreiber, C**, Bierbaum G**. Dissemination of multi-resistant Gram-negative bacteria into German wastewater and surface waters. *FEMS Microbiology Ecology*. 2018; 94 (5). *geteilte Erstautorenschaft, **geteilte Letztautorenschaft

Nordmann P, Couard JP, Sansot D, Poirel L. Emergence of an autochthonous and community-acquired NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in Europe. *Clin Infect Dis*. 2012; 54 (1);150-151

Rhode H, Huber K. Bakterielle Resistenzmechanismen – Multiresistente Erreger (MRE). https://cme.medlearning.de/pfizer/bakterielle_resistenzmechanismen_mre_rez1/index.htm (17.10.2023)

Robert Koch Institut, Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit gramnegativen Stäbchen. Bundesgesundheitsblatt. 2012; 55: 1311-1354

Robert-Koch-Institut. NRZ-Bericht 2019: EUCAST Epidemiologisches Bulletin 09/2019. 2019

Robert-Koch-Institut. NRZ-Bericht 2022: Gramnegative Krankenhauserreger. Epidemiologisches Bulletin 27/2023. 2023

Roca I, Akova M, Baquero F, Carlet J, Cavaleri M, Coenen S, Cohen j, Findlay D Gyssens I, Heuer OE, Kahlmeter G, Kruse H, Laxminarayan R, Liebana E, Lopez-Cerero L, MacGowan A, Martins M, Rodriguez-Bano J, Rolain JM, Segovia C, Sigauque B, Tacconelli E, Wellington E, Vila J. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes New Infect.* 2015; 6: 22-29

Sanders WE Jr, Sanders CC. Enterobacter spp.: pathogens poised to flourish at the turn of the century. *Clin Microbiol Rev.* 1979; 10: 220-241

Schreiber C, Zacharias N, Essert SM, Wasser, F, Müller H, Sib E, Precht T, Parcina M, Bierbaum G, Schmithausen RM, Kistemann T, Exner M. Clinically relevant antibiotic-resistant bacteria in aquatic environments - An optimized culture-based approach. *Sci Total Environ.* 2021; 750:142265. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.142265.

Schreiber C, Zacharias N, Müller H, Essert S, Timm C, Kistemann T, Sib E, Gajdiss M, Parcina M, Voigt A, Färber H, Exner M, Schmithausen RM, Bierbaum G. Einfluss von Krankenhausabwasser auf die Verbreitung von Antibiotika-Resistenzen in der aquatischen Umwelt, In: Pinnekamp, J. (Hrsg.). 2019; 52: Essener Tagung für Wasserwirtschaft (=Gewässerschutz - Wasser - Abwasser 250): 19/1-19/15.

Schwaber MJ, Cameli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60 (5): 913-920

Sib E, Voigt AM, Wilbring G, Schreiber C, Faerber HA, Skutlarek D, Parcina M, Mahn R, Wolf D, Brossart P, Geiser F, Engelhart S, Exner, Bierbaum G, Schmithausen RM. Antibiotic resistant bacteria and resistance genes in biofilms in clinical wastewater networks. *Int J of Hyg and Environ Health.* 2019; 222 (4): 655–662 bzw. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.03.006>.

Sib E*, Lenz-Plet F*, Barabasch V, Klanke U, Savin M, Hembach N, Schallenberg A, Kehl K, Albert C, Gajdiss M, Zaccharias N, Müller H, Schmithausen RM, Exner M, Kreyenschmidt J, Schreiber C, Schwartz T, Parcina M**, Bierbaum G**. Bacteria isolated from hospital, municipal and slaughterhouse wastewaters show characteristic, different resistance profiles. *Sci Total Environ* 2020; 746:140894. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.140894. *geteilte Erstautorenschaft, **geteilte Letztautorenschaft

Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Euro Surveill.* 2008; 13(47): 19045

Tankovic J, Legrand P, De Gatines G, Chemineau V, Brun-Buisson, Duval J. Characterization of a hospital outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* by phenotypic and genotypic typing methods. *J Clin Microbiol.* 1994; 32(11): 2677-2681

UZH-Universität Zürich - Methodenberatung. 2023: Mann-Whitney-U-Test. https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/unterschiede/zentral/mann.html (03.07.2023)

UZH-Universität Zürich - Methodenberatung. 2023: Rangkorrelation nach Spearman. https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/zusammenhaenge/rangkorrelation.html (11.08.2023)

Voigt AM, Skutlarek D, Timm C, Schreiber C, Felder C, Exner M, Faerber HA. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry as a fast and simple method for the determination of several antibiotics in different aqueous matrices. *Environmental Chemistry*. 2019; <https://doi.org/10.1071/EN19115>

Voigt AM*, Zacharias* N, Timm C, Wasser F, Sib E, Skutlarek D, Parcina M, Schmithausen, RM, Schwartz T, Hembach N, Tiehm A, Stange C, Engelhart S, Bierbaum G, Kistemann T, Exner M, Faerber HA**, Schreiber C**. Association between antibiotic residues, antibiotic resistant bacteria and antibiotic resistance genes in anthropogenic wastewater – an evaluation of clinical influences. *Chemosphere*. 2020; 241: 125032
*geteilte Erstautorenschaft, **geteilte Letztautorenschaft

Walther B. 2022: Daten auf Normalverteilung testen – was habe ich für grafische und analytische Möglichkeiten hierfür. https://bjoernwalther.com/test_normalverteilung/ (11.08.2023)

Walther B. 2022: Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk-Test- nur bedingt einsetzbar. <https://bjoernwalther.com/kolmogorov-smirnov-und-shapiro-wil-test-nur-bedingt-einsetzbar/> (11.08.2023)

Zhou ZY, Hu BJ, Qin L, Lin YE, Watanabe H, Zhou Q., Gao XD. Removal of waterborne pathogens from liver transplant unit water taps in prevention of healthcare-associated infections: a proposal for a cost-effective, proactive infection control strategy. *Clin Microbiol Infect*. 2015

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich bei allen Menschen bedanken, welche mich bei der Erstellung dieser Dissertation unterstützt haben.

Besonderer Dank gebührt meine Eltern und meiner Familie, welche mich über meinen gesamten Lebensweg unterstützt haben und mit Zuversicht diese Arbeit begleitet haben.

Frau Dr. Britt Hornei sowie Herr Prof. Dr. Martin Exner waren durch ihr umfangreiches Wissen auf dem Gebiet der Infektionsprävention eine maßgebende Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.