

**Tägliche antiseptische Ganzkörperwaschungen und
ihr Einfluss auf die Besiedlung des Trachealsekretes
und des Urins mit multiresistenten Erregern**

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

Christian Ben Manfred Weisweiler

aus Datteln

2020

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Martin Exner
2. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Gabriele Bierbaum

Tag der Mündlichen Prüfung: 17.07.2020

Aus dem Institut für Hygiene und öffentliche Gesundheit
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Martin Exner

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	10
1.1 Neurologische Frührehabilitation – Ein Hochrisikobereich	11
1.2 Theoretische Grundlagen	12
1.2.1 Nosokomiale Infektionen in der neurologischen Frührehabilitation	12
1.2.1.2 Beatmungs-assoziierte Pneumonien	13
1.2.1.3 Harnwegskatheter-assoziierte Harnwegsinfektionen	14
1.2.2 Erreger nosokomialer Infektionen der Harnwege und der Lunge	15
1.2.2.1 Grampositive Erreger.....	16
1.2.2.1.1 <i>Staphylococcus aureus</i>	16
1.2.2.1.2 <i>Enterococcus spp.</i>	18
1.2.2.2 Gramnegative Erreger	21
1.2.2.2.1 <i>Escherichia coli</i>	21
1.2.2.2.2 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	22
1.2.2.2.3 <i>Klebsiella aerogenes</i> und <i>Enterobacter spp.</i>	24
1.2.2.2.4 <i>Serratia marcescens</i>	25
1.2.2.2.5 Weitere Vertreter der <i>Enterobacterales</i>	26
1.2.2.2.6 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	26
1.2.2.2.7 <i>Acinetobacter baumannii</i>	27
1.2.3 Die Klassifikation der Multiresistenz	30
1.2.3.1 Klassifikation der grampositiven Erreger	30
1.2.3.1.1 <i>Staphylococcus aureus</i>	30
1.2.3.1.2 <i>Enterococcus faecium / faecalis</i>	30
1.2.3.2 Klassifikation der gramnegativen Erreger	31

1.2.4 Antiseptika	33
1.2.4.1. Octenidin.....	34
1.2.5. Hygienemaßnahmen im Umgang mit MRE und Infektionserregern	35
1.2.5.1 Die hygienische Händedesinfektion.....	35
1.2.5.2 Handschuhe.....	36
1.2.5.3 Arbeitskleidung und Schutzkittel.....	37
1.2.5.4 Mundschutz	37
1.2.5.5 Flächendesinfektion.....	38
1.3 Zielsetzung dieser Studie.....	38
2. Material und Methoden.....	40
2.1 Studiendesign	40
2.2 Liste der Einmalmaterialien	40
2.3 Liste der verwendeten Geräte	41
2.4 Das Screeningverfahren	41
2.4.1 MRSA	43
2.4.3 VRE	46
2.4.2 MRGN.....	47
2.5 Die antiseptischen Ganzkörperwaschungen	48
2.6 Mundpflege	50
2.7. Plausibilitätskontrollen	50
2.8 Datenerfassung und statistische Auswertung.....	51
2.9 Methodik des Vergleiches mit der Fachliteratur.....	53
3. Ergebnisse	54
3.1 Device-Anwendungsraten.....	55
3.2 Trachealsekret	55
3.2.1 Kontrollgruppe	55

3.2.2 Kontrollgruppe – Plausibilitätskontrollen.....	56
3.2.3 Kontrollgruppe – Inzidenz und Inzidenzdichte der MRE-Neuerwerbe.....	57
3.2.4 Interventionsgruppe	58
3.2.5 Interventionsgruppe – Plausibilitätskontrollen	59
3.2.6 Interventionsgruppe - Inzidenz und Inzidenzdichte der MRE-Neuerwerbe	61
3.2.7 Vergleich von Kontroll- und Interventionsgruppe.....	61
3.3 Urin	62
3.3.1 Kontrollgruppe	62
3.3.2 Kontrollgruppe – Plausibilitätskontrollen.....	63
3.3.3 Kontrollgruppe – Inzidenz und Inzidenzdichte der MRE-Neuerwerbe.....	64
3.3.4 Interventionsgruppe	64
3.3.5 Interventionsgruppe – Plausibilitätskontrollen	66
3.3.6 Interventionsgruppe – Inzidenz und Inzidenzdichte der MRE-Neuerwerbe.....	67
3.3.7 Vergleich von Kontroll- und Interventionsgruppe.....	67
3.4 Ergebnisse zur Literaturrecherche.....	68
4. Diskussion.....	71
4.1 Hygienische Aspekte des untersuchten Verfahrens	71
4.1.1 Integration in den klinischen Alltag	71
4.1.2 Wasser und Waschbecken als Infektionsquelle	72
4.1.3 Übertragbarkeit auf andere Bereiche.....	72
4.2 Mikrobiologische Aspekte	74
4.2.1 Die Besiedlung des Trachealsekretes	74
4.2.1.1 Vergleich mit der Fachliteratur.....	74
4.2.1.2 Hypothesen zur fehlenden Beeinflussung der MRE-Transmissionsrate	75
4.2.2 Die Besiedlung des Urins	76
4.2.2.1 Vergleich mit der Fachliteratur.....	76

4.2.2.1 Hypothesen zum protektiven Effekt der Intervention auf die MRE-Transmission	76
4.3 Wirtschaftliche Aspekte	77
4.3.1 Vergleich von Material- und Medikamentenkosten	78
4.3.2 Zeitersparnis für medizinisches Personal	80
4.4 Integration des Verfahrens in eine Bündelstrategie	81
4.5 Schlussfolgerungen	82
4.6 Einschränkungen der Studie	82
4.6.1 Unterschiedliche Fallzahlen	83
4.6.2 Geringe Fallzahlen	83
4.6.3 Im Aufnahmeabstrich nicht nachgewiesene Erreger	83
4.6.4 Fehlende Betrachtung anderer anatomischer Gegenden	84
5. Zusammenfassung	85
6. Abbildungsverzeichnis	86
7. Tabellenverzeichnis	88
8. Literaturverzeichnis	91
9. Danksagung	98

Abkürzungsverzeichnis

3MRGN	multiresistentes gramnegatives Stäbchenbakterium, das gegen 3 der 4 Antibiotikaklassen resistent ist
4MRGN	multiresistentes gramnegatives Stäbchenbakterium, das gegen 4 der 4 Antibiotikaklassen resistent ist
AB3	<i>Acinetobacter baumannii</i> 3MRGN
AB4	<i>Acinetobacter baumannii</i> 4MRGN
BORSA	<i>borderline-resistant Staphylococcus aureus</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CFU	<i>engl.</i> colony forming units
$CI_{.95}$	95%-Konfidenzintervall
CI_{lwr}	untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls
CI_{upr}	obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls
CNA	<i>engl.</i> colistine-nalidixic-acid
EARS-Net	<i>engl.</i> European Antimicrobial Resistance Surveillance Network am ECDC
EC3	<i>Escherichia coli</i> 3MRGN
ESBL	Extended-Spectrum Beta-Lactamasen
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
Fc	<i>engl.</i> Fragment, crystallizable
GI	gastrointestinal
H_0	Nullhypothese

H _A	Alternativhypothese
KA3	<i>Klebsiella aerogenes</i> 3MRGN (ehemals: <i>Enterobacter aerogenes</i>)
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
KP3	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 3MRGN
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
LPS	Lipopolysaccharid
MALDI-TOF	Matrix-unterstützte Laser-Desorption/Ionisation – Time of flight
MRE	multiresistente(r) Erreger
MRGN	multiresistente gramnegative Stäbchenbakterien
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	Methicillin-sensitiver <i>Staphylococcus aureus</i>
n	Anzahl
NRZ	Nationales Referenzzentrum
ORSA	Oxacillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
PA3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 3MRGN
PA4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 4MRGN
PBP2a	Penicillin-bindendes Protein 2a
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft
PVP	Polyvinylpyrrolidon

RKI	Robert-Koch-Institut
SCC	<i>engl.</i> staphylococcal cassette chromosome
SM3	<i>Serratia marcescens</i> 3MRGN
<i>spp.</i>	Spezies (plural)
TSST-1	<i>engl.</i> toxic-shock-syndrome-toxine-1
UV	ultraviolett
VAP	Ventilatorassoziierte Pneumonie
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken

1. Einleitung

Seit Alexander Fleming im Jahr 1928 das Penicillin entdeckte, stellen Antibiotika eine der wichtigsten Waffen im Kampf gegen Infektionskrankheiten dar.

Inzwischen zeichnet sich jedoch eine besorgniserregende Entwicklung ab, nach der Antibiotika aufgrund der Zunahme resistenter Erreger ihre Wirksamkeit nicht mehr verlässlich entfalten können. Auch in Deutschland ist diese Problematik im öffentlichen Bewusstsein angelangt und es wurden bereits einige Gegenmaßnahmen durch den Gesetzgeber eingeleitet (Bundesministerium für Gesundheit, 2015). So sind seit dem 01.05.2016 alle Nachweise von Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Blut- oder Liquorproben meldepflichtig. Bei den gramnegativen Erregern gilt für *Enterobacterales* eine Meldepflicht bei Kolonisation oder Infektion, sofern eine phänotypische Carbapenem-Nichtempfindlichkeit besteht oder der Nachweis einer Carbapenemase-Determinante vorliegt. Ausnahmen bilden hier Bakterien mit intrinsischer Imipenem-Resistenz wie *Proteus spp.*, *Morganella spp.*, *Providencia spp.* und *Serratia marcescens*, wenn eine isolierte Nichtempfindlichkeit gegenüber Imipenem festgestellt wurde. Bei *Acinetobacter spp.* ist eine Carbapenem-Nichtempfindlichkeit bzw. eine Carbapenemase-Determinante im Falle einer Besiedlung oder Kolonisation ebenfalls meldepflichtig (Bundesgesetzblatt, 2016).

Multiresistente gramnegative Erreger (MRGN) nehmen aktuell an Relevanz zu, während früher eher die grampositiven Kokken, speziell Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) und MRSA im Vordergrund des Interesses standen. Ursache für diese Entwicklung ist die Fähigkeit der gramnegativen Erreger, schnell Resistenzgene aufzunehmen und diese sogar speziesübergreifend zu übertragen (RKI, 2012).

Da nosokomiale Infektionen eine der häufigsten Komplikationen eines Krankenhausaufenthaltes darstellen und eine Zunahme der Morbidität und Mortalität bedingen (Geffers und Gastmeier, 2011), gilt es, Maßnahmen zu evaluieren, die Patienten vor einer Infektion mit multiresistenten Erregern (MRE), die die Mortalität zusätzlich erhöhen (RKI, 2012), schützen.

In der europäischen Union und im europäischen Wirtschaftsraum konnten von 2016 bis 2017 etwa 8,9 Millionen nosokomiale Infektionen bei Patienten in Einrichtungen der Akutversorgung (ca. 4,5 Millionen) und der Langzeitpflege (ca. 4,4 Millionen) festgestellt werden (Suetens et al., 2018).

Nach Schätzungen des RKI kommt es in Deutschland jährlich zu 400.000 bis 600.000 nosokomialen Infektionen, von denen ca. 10.000 bis 15.000 einen letalen Ausgang nehmen.

Betrachtet man nun die Daten des Bundesamtes für Statistik zu Todesursachen in Deutschland, so wird deutlich, dass nosokomiale Infektionen im Jahr 2014 in der Zahl der verursachten Todesfälle kurz hinter Brustkrebs (17.804), Darmkrebs (16.899) und Schlaganfällen (16.753) standen (Statistisches Bundesamt, 2015).

Auch ökonomische Gesichtspunkte sind in einem immer teurer werdenden Gesundheitssystem zu beachten. Erst kürzlich konnte für Pflegeheime in Deutschland eine Kostensteigerung von durchschnittlich 12.682,23 € pro Fall und Jahr bewiesen werden. Die wesentlichen Verursacher der Kosten waren in diesen Fällen pflegerischer Mehraufwand und Hygienematerialien (Huebner et al., 2016).

In Einrichtungen der Neurorehabilitation konnten bei MRE-besiedelten Patienten Zusatzkosten in Höhe von 418 € pro Tag errechnet werden. Diese entstehen im Wesentlichen durch Opportunitätsverluste sowie Personal- und Sachkosten. Die Deutsche Gesellschaft für Neurorehabilitation befürchtet, dass hierdurch sogar der rehabilitative Behandlungserfolg von Patienten, die mit multiresistenten Spezies besiedelt sind, insgesamt beeinträchtigt werden kann (Roukens et al., 2017).

Unter diesen Gesichtspunkten besteht eindeutiger Handlungsbedarf, Strategien zur Vermeidung von MRE zu formulieren, um Menschenleben zu schützen, Krankheiten zu mildern, die Lebensqualität zu verbessern und Kosten im Gesundheitssystem zu verringern.

1.1 Neurologische Frührehabilitation – Ein Hochrisikobereich

Patienten einer neurologischen Frührehabilitationsstation sind einem hohen Risiko einer Infektion mit MRE ausgesetzt. Einer frühneurorehabilitativen Behandlung geht häufig eine intensivmedizinische Behandlung voraus. Außerdem ist eine Verlegung während

der Rehabilitationsbehandlung zurück auf eine Intensivstation nicht ungewöhnlich. Die Liegedauer und die Anwendungsraten für transurethrale Dauerkatheter oder Trachealkanülen sind hoch. Erschwerend kommt hinzu, dass nicht wenige Patienten durch neurogene Schluckstörungen oder Blasen- und Mastdarmentleerungsstörungen einem zusätzlichen Infektionsrisiko ausgesetzt sind. Die daraus resultierende Häufigkeit antibakterieller Chemotherapien kann eine Selektion multiresistenter Erreger begünstigen.

Die KRINKO hat im Jahr 2016 neurologische Frührehabilitationsstationen in ihre Liste der Hochrisikobereiche für Infektionen aufgenommen. Die Patienten, die in dieser Studie untersucht wurden, tragen also ein vergleichbares Infektionsrisiko wie z.B. Intensivpatienten (RKI, 2016b).

Erkenntnisse, die in dieser Studie gewonnen werden, könnten also auch auf andere Hochrisikobereiche, insbesondere Intensivstationen, übertragen werden, da das in dieser Studie untersuchte Patientengut ebenfalls hohe Device-Anwendungsraten aufweist und häufig antiinfektiv behandelt wird.

1.2 Theoretische Grundlagen

1.2.1 Nosokomiale Infektionen in der neurologischen Frührehabilitation

Im Folgenden soll nur auf Beatmungs-assoziierte Pneumonien und Harnwegskatheter-assoziierte Harnwegsinfektionen eingegangen werden, da sich diese Studie mit MRE-Besiedlungen des Trachealsekretes und des Urins befasst und ein Patientengut mit hohen Device-Anwendungsraten untersucht wurde.

Weil keine Daten zu Häufigkeiten nosokomialer Infektionen auf frühneurorehabilitativen Stationen zur Verfügung stehen, sollen stattdessen Daten des NRZ-Moduls ITS-KISS zu neurologischen Intensivstationen des Zeitraumes Januar 2017 bis Dezember 2018 vorgestellt werden. Bei der Angabe der Device-Anwendungsraten und der Device-assoziierten Infektionsraten wird stets der gepoolte arithmetische Mittelwert angegeben. Zusätzlich sollen die entsprechenden Empfehlungen der KRINKO zur Prävention dieser Device-assoziierten Infektionen vorgestellt werden.

1.2.1.2 Beatmungs-assoziierte Pneumonien

Eine Pneumonie gilt erst als Beatmungs-assoziiert, wenn der Patient mindestens 48 Stunden beatmet war (RKI, 2013b). Die Infektionsrate unterscheidet sich beim Vergleich der Beatmungsformen, invasiv und nicht-invasiv, auf neurologischen Intensivstationen: bei der invasiven Beatmung ist sie 2,71, bei der nicht-invasiven Beatmung 1,48 (NRZ-KISS, 2019). Die häufigsten Erreger der mit invasiver Beatmung assoziierten Pneumonie sind *Staphylococcus spp* (25,52 %), wengleich insgesamt gramnegative Erreger in 65,43 % der Fälle ursächlich sind – allen voran *Pseudomonas aeruginosa* (21,11 %) (NRZ-KISS, 2019).

Besonders gefährdet sind Patienten über 65 Jahre, immunsupprimierte Patienten, Patienten mit fehlenden Schutzreflexen, Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung und Patienten nach Aspiration. Therapieassoziierte Risikofaktoren für eine nosokomiale Pneumonie sind u. a. die Dauer der Intubation und Beatmung, Re-Intubationen und Mikroaspirationen (RKI, 2013b).

Pathogenetisch ist das Vorbeifließen kleinster Mengen kontaminierten Sekretes entlang der Tubusmanschette, auch Cuff genannt, entscheidend. Daher sollte der Cuff mit möglichst hohem Druck geblockt werden, wobei darauf zu achten ist, dass dabei die Trachealschleimhaut nicht geschädigt wird. Außerdem kann durch Absaugen des Sekretes auf der Oberseite des Cuffs die Pneumonierate gesenkt werden. Hiervon profitieren insbesondere Patienten, die länger als drei Tage beatmet werden (RKI, 2013b).

Bei der Prävention steht die hygienische Händedesinfektion an erster Stelle. Weitere Basishygienemaßnahmen wie Schutzkittel, Handschuhe und Mundschutz tragen ebenfalls zur Prävention bei. Beatmungsschläuche sollten alle 7 Tage gewechselt werden. Bei Beschädigung oder sichtbarer Verunreinigung sollte jedoch ein sofortiger Wechsel erfolgen. Das Atemgas muss optimal befeuchtet sein, da eine unzureichende Befeuchtung die Gefahr einer Bronchusobstruktion durch zähes Sekret erhöht und somit die Entstehung einer Pneumonie begünstigt. Gleichzeitig besteht jedoch auch die Gefahr der Aspiration von mikrobiologisch kontaminiertem Kondenswasser bei voller Befeuchtungsleistung. Die regelmäßige Mundpflege mit Zahnreinigung und

antiseptischer Mundspülung ist ebenfalls eine wichtige Maßnahme zur Prävention der Beatmungs-assoziierten Pneumonie (RKI, 2013b).

1.2.1.3 Harnwegskatheter-assoziierte Harnwegsinfektionen

Infektionen der Harnwege machen mit 23,2 % einen der höchsten Anteile an nosokomialen Infektionen aus. In 80 % der Fälle besteht eine Assoziation mit einem Katheter (RKI, 2015a). Die Anwendungsrate von Harnwegskathetern ist auf neurologischen Intensivstationen mit 82,60 % höher als bei allen anderen Devices. Mit einer Infektionsrate von 2,68 stehen Harnwegskatheter-assoziierte Harnwegsinfektionen dicht hinter Pneumonien, die mit invasiver Beatmung assoziiert sind (2,71) (NRZ-KISS, 2019).

Der häufigste auslösende Erreger einer Harnwegskatheter-assoziierte Harnwegsinfektion ist *E. coli* mit 33,82 %. Insgesamt sind in 80,15 % der Fälle gramnegative Erreger verantwortlich, bei den grampositiven stehen *Enterococcus spp.* an erster Stelle (NRZ-KISS, 2019).

Bei einem einliegenden transurethralen Dauerkatheter besteht täglich ein Risiko von 3 bis 10 %, eine Bakteriurie neu zu erwerben, wodurch der Harnwegskatheter den bedeutendsten Risikofaktor für einen aufsteigenden Harnwegsinfekt bis zur Urosepsis darstellt (RKI, 2015a).

Wichtige patientenbezogene Risikofaktoren sind ein Alter über 50 Jahre, Immunsuppression, weibliches Geschlecht, Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz. Device-bezogene Risiken sind die Dauer der Katheterisierung, Fehler beim Legen oder im Umgang mit Harnwegskathetern und die Öffnung des geschlossenen Systems (RKI, 2015a).

Die Maßnahmen zur Prävention eines Harnwegskatheter-assoziierten Harnwegsinfektes sind eminent wichtig, da davon auszugehen ist, dass 70 % dieser Infektionen vermeidbar sind. Bündelstrategien zeigen sich besonders wirksam in der Prävention. Die Indikation zur Anlage eines Harnwegskatheters muss streng gestellt und täglich reevaluiert werden, die Entfernung sollte so früh wie möglich erfolgen. Es dürfen nur sterile und geschlossene Systeme verwendet werden. Zur Technik beim Legen unter aseptischen Kautelen und zum Umgang mit den Systemen sollten regelmäßige

Schulungen erfolgen. Bei der Reinigung des Genitale wird die Verwendung von Trinkwasser mit Reinigungsmitteln ohne antiseptische Zusätze empfohlen (RKI, 2015a).

1.2.2 Erreger nosokomialer Infektionen der Harnwege und der Lunge

Die wichtigsten Erreger Katheter-assoziiertes, nosokomialer Infektionen der Harnwege sind nach Daten der Jahre 2009 bis 2013 des deutschen Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) *E. coli* (43,6 %), *Enterococcus spp.* (23,0 %), *Pseudomonas aeruginosa* (10,7 %), *Klebsiella spp.* (10,3 %), *Proteus spp.* (9,6 %), *Staphylococcus aureus* (3,2 %) und *Staphylococcus saprophyticus* (2,2 %) (RKI, 2015a).

Bei der Beatmungs-assoziierten Pneumonie stehen *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* im Vordergrund. Andere wichtige Erreger stellen *E. coli*, *Klebsiella spp.* und *Enterobacter spp.* dar (Dalhoff, 2012).

In unserer Studie wurden über die o.g. Erreger hinaus auch *Acinetobacter baumannii*, und *Serratia marcescens* mit einbezogen. Die spezifischen Eigenschaften der in dieser Studie nachgewiesenen Erreger, insbesondere relevante Resistenzmechanismen und Übertragungswege, sollen wie folgt im Einzelnen beschrieben werden.

Hierbei wurde überwiegend auf das Lehrbuch „Medizinische Mikrobiologie“ der Autoren Herbert Hof und Rüdiger Dörries und Publikationen des Robert-Koch-Institutes zurückgegriffen. Bei der Darlegung der Resistenzlage wurden im Wesentlichen Daten des Robert-Koch-Institutes und aus dem Bericht des Jahres 2015 der GERMAP-Arbeitsgruppe verwendet. Darüber hinaus wurden Daten aus der Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) Datenbank des Robert-Koch-Institutes verwendet. Hierbei wurden die Daten aus dem stationären Versorgungsbereich ohne nähere Spezifikation der Region, des Materials (außer: *Enterococcus faecium*; hier nur Blutkulturisolate), der Fachrichtung, des Stationstyps oder der Versorgungsstufe abgefragt.

1.2.2.1 Grampositive Erreger

1.2.2.1.1 *Staphylococcus aureus*

Eigenschaften:

Es handelt sich hierbei um ein grampositives, nicht sporenbildendes, kugelförmiges, unbewegliches Bakterium von ca. 1 µm Durchmesser. Ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal zu anderen *Staphylococcus spp.*, insbesondere dem Hautkeim *Staphylococcus epidermidis*, ist das Vorhandensein der Koagulase. Hierbei handelt es sich um ein extrazelluläres Enzym, das einen wichtigen Pathogenitätsfaktor darstellt und durch Bindung an Prothrombin die Gerinnung aktiviert, indem es die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen katalysiert.

Nahezu alle *Staphylococcus spp.* besitzen die Fähigkeit, schützende Schleimschichten bzw. Biofilme zu bilden, die es den Erregern ermöglichen, sich der körpereigenen Immunabwehr zu entziehen und Fremdmaterialien zu besiedeln (Hof und Dörries, 2005).

Habitate und Reservoir:

Staphylococci aurei lassen sich als Teil der normalen Begleitflora des Menschen auf Haut und Schleimhäuten, insbesondere im Nasenrachenraum, nachweisen. Sie zeichnen sich durch eine hohe Tenazität aus und können über mehrere Wochen auch außerhalb des menschlichen Körpers überleben und sich vermehren. Unter Umständen können sogar Temperaturen über 120 °C mehr als 15 Minuten überdauert werden (Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe, 2007). Eine sichere Abtötung durch bakterizide Desinfektionsmittel ist jedoch zu erwarten (RKI, 2014a).

In Krankenhäusern stellen kolonisierte bzw. infizierte Patienten das bedeutendste Reservoir für MRSA dar. Eine Übertragung kann allerdings auch durch nicht-biologisches Material erfolgen, da z.B. in Staub Überlebenszeiten von bis zu sieben Monaten beobachtet worden sind. Bei exogenen Infektionen kommt den Händen, insbesondere von Ärzten und Pflegepersonal, jedoch die bedeutendste Rolle zu. Hierbei besteht eine direkte Korrelation zwischen der Intensität des Kontaktes und dem Übertragungsrisiko. Durch Maßnahmen zur Verbesserung der Händehygiene können signifikante Verringerungen der MRSA-Transmissionsrate erreicht werden (RKI, 2014a).

Pathogenität:

Diese Spezies zählt zu den häufigsten nosokomialen Infektionserregern. Im Hinblick auf intensivmedizinisch betreute Patienten ist insbesondere die Fähigkeit von *Staphylococcus aureus* zu nennen, im Körper befindliche Fremdkörper wie z.B. Katheter oder auch Prothesen zu besiedeln. Ausgehend davon kommt es leicht zur Blutstrominfektion mit der Gefahr multipler septischer Metastasen, die im ungünstigsten Fall in einen irreversiblen septischen Schock mündet.

Resistenzen:

Die antimikrobielle Chemotherapie ist schwierig, da etwa 75 % der Stämme Penicillinasen bilden. Ein Antibiogramm ist somit Pflicht, um den Erfolg einer antiinfektiven Therapie gewährleisten zu können (Hof und Dörries, 2005).

Der gravierendste Resistenzmechanismus ist jedoch nicht die Bildung antibiotikaspaltender Enzyme, sondern die Veränderung des Angriffspunktes, der allen Betalaktamantibiotika gemein ist. MRSA bildet ein verändertes penicillinbindendes Protein (PBP2a), wodurch die Zellwandsynthese unter normalerweise inhibierenden Betalaktamantibiotikakonzentrationen ermöglicht wird (Lim und Strynadka, 2002).

In der folgenden Tabelle sollen die Resistenzraten gegen einige klinisch relevante Therapeutika zum Zeitpunkt der Studiendurchführung mit denen der neuesten verfügbaren ARS-Daten verglichen werden. Hierbei ist zu beachten, dass Oxacillin zwar nicht als Therapeutikum zum Einsatz kommt, jedoch mit dem klinisch verwendeten Flucloxacillin gleichzusetzen ist.

Tab. 1: Tabellarische Darstellung der Entwicklung der Resistenzraten von *Staphylococcus aureus* gegen einige zum Teil klinisch verwendete Antibiotika im zeitlichen Verlauf

<u><i>Staphylococcus aureus</i>:</u>	2014	2018	Differenz:
Oxacillin	15,20 %	12,70 %	-2,50 %
Vancomycin	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Linezolid	0,10 %	0,10 %	0,00 %
Gentamicin	2,20 %	2,60 %	0,40 %

Quelle: Robert Koch-Institut: ARS, <https://ars.rki.de>, Datenstand: 07.12.2019

1.2.2.1.2 *Enterococcus spp.*

Eigenschaften:

Bei Enterokokken handelt es sich um grampositive Streptokokken der Lancefield-Gruppe D, die häufig paarweise vorkommen. Sie zeichnen sich durch hohe Tenazität aus, da sie sich auch bei hohen pH-Werten (9,6), NaCl-Konzentrationen bis 6,5 % und Temperaturen zwischen 10 °C und 45 °C vermehren können. Die beiden wichtigsten Vertreter, die auch in dieser Studie behandelt wurden, sind *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium*.

Habitate und Reservoir:

Enterococcus spp. machen je nach Ernährung bis zu 50 % der aeroben Darmflora aus (Hof und Dörries, 2005). Die Übertragung von Enterokokken kann von Patient zu Patient, durch die Hände des Personals und durch besiedelte Oberflächen geschehen. Enterokokken werden leicht an die Umgebung des Patienten abgegeben und lassen sich z.B. auf der Toilette, Türklinken, Lichtschaltern, Wasserhähnen und auf dem Fußboden nachweisen. Allerdings kann auch bei hochgradiger Kontamination der Umgebung nicht immer ein direkter Zusammenhang mit Infektionen hergestellt werden. Bei Ausbrüchen von VRE konnte wiederholt nachgewiesen werden, dass die Hände des Personals bei der Übertragung eine wichtige Rolle spielten (RKI, 2018).

Die Behandlung mit einem Cephalosporin erhöht die Gefahr einer Fehlbesiedlung oder Infektion mit Enterokokken, insbesondere VRE. Aber auch die Unterdrückung der anaeroben Darmflora durch Metronidazol, z.B. im Rahmen der Behandlung einer *Clostridioides difficile* assoziierten Diarrhoe, erhöht dieses Risiko (Klare et al., 2012).

Pathogenität:

Bei der Darlegung der Pathogenität wird im Folgenden nicht zwischen VRE und Wildtyp unterschieden. In Bezug auf Harnwegsinfekte spielen Enterokokken eine sehr wichtige Rolle, da mehr als 50 % der chronischen und 10-20 % der akuten Harnwegsinfektionen durch Enterokokken verursacht werden (Hof und Dörries, 2005).

Neben Harnwegsinfekten spielen auch Blutstrominfektionen durch Enterokokken, die sich durch eine direkte Mortalität von bis zu 30 % auszeichnen, eine Rolle. Besonders gefährdet sind ältere Menschen und Immunsupprimierte (RKI, 2018).

Deutlich häufiger als Infektionen sind Kolonisationen. In deutschen und europäischen Krankenhäusern ist bei den Infektionen und Besiedlungen mit Enterokokken *E. faecalis* in 60-95 % der Fälle, *E. faecium* in 5-40 % der Fälle verantwortlich, wobei die Rate an *E. faecium* in den letzten Jahren kontinuierlich zugenommen hat. Neben den o.g. allgemeinen Risiken wie Alter und Immunstatus gibt es auch einige spezielle Risiken zu beachten, die im Zusammenhang mit Antibiotikatherapien stehen.

Resistenzen:

Bei der antiinfektiven Therapie dieser Erreger ist darauf zu achten, dass *alle* Enterokokken gegen Cephalosporine resistent sind (Hof und Dörries, 2005).

Zusätzlich zu den natürlichen Resistenzen der Enterokokken können Resistenzen auch erworben werden. Besonders *E. faecium* zeigt Resistenzen gegen Ampicillin, Glykopeptide und Streptogramine. Aber auch gegen die Reserveantibiotika Linezolid und Tigecyclin wurden, wenn auch selten, Resistenzen beobachtet (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, 2016).

Die wichtigsten Vertreter der Glykopeptide sind Vancomycin und Teicoplanin. Sie hemmen die Zellwandsynthese von grampositiven Bakterien, indem sie mit dem terminalen D-Alanin-D-Alanin-Rest des Mureins einen Komplex bilden und die Quervernetzung der Monomere verhindern. Bei VRE ist dieser Rest verändert und besteht nunmehr aus D-Alanin-D-Lactat, so dass eine effektive Bindung nicht mehr möglich ist (Klare et al., 2012).

Die folgende Tabelle soll einen Überblick über die Entwicklung der Resistenzraten gegen einige klinisch relevante Antiinfektiva geben:

Tab. 2: Tabellarische Darstellung der Resistenzentwicklung von *Enterococcus spp.* in Bezug auf einige klinisch relevante Antiinfektiva im zeitlichen Verlauf

<u><i>Enterococcus faecium</i></u> :	2014	2018	Differenz:
Ampicillin	92,50 %	92,70 %	0,20 %
Vancomycin	11,30 %	24,00 %	12,70 %
Gentamicin (<i>high level</i>)	22,00 %	15,00 %	-7,00 %
Moxifloxacin	91,20 %	96,50 %	5,30 %

Enterococcus faecalis:

Ampicillin	0,30 %	0,30 %	0,00 %
Vancomycin	0,10 %	0,10 %	0,00 %
Gentamicin (<i>high level</i>)	30,20 %	23,40 %	-6,80 %
Moxifloxacin	30,80 %	50,70 %	19,90 %

Quelle: Robert Koch-Institut: ARS, <https://ars.rki.de>, Datenstand: 07.12.2019

high level = High-level-Resistenz (MHK \geq 500 mg/l)

Das RKI konnte nach Analyse von Daten des OP- und ITS-KISS eine Besonderheit in der regionalen Häufigkeit von nosokomialen Infektionen mit VRE feststellen: seit dem Jahr 2011 konnte eine zunehmende Häufigkeit von VRE-Infektionen auf einer gedachten Achse zwischen Nordrhein-Westfalen und Sachsen erfasst werden. Diese Auffälligkeit ist so frappierend, dass inzwischen von einem „VRE-Gürtel quer durch Deutschland“ gesprochen wird. Eine wissenschaftlich fundierte Hypothese zur Ursache konnte bisher nicht formuliert werden (RKI, 2016a). An dieser Stelle soll angemerkt werden, dass die vorliegende Studie innerhalb dieses „VRE-Gürtels“ durchgeführt wurde.

Mit der Markteinführung von Linezolid in Deutschland im Oktober 2011 stand eine wirksame Substanz bei der Behandlung von VRE-Infektionen neu zur Verfügung. Während die Resistenzrate von *E. faecium* gegen Linezolid nach Daten des NRZ-KISS im Jahr 2012 4,0 % betrug, stieg diese in wenigen Jahren auf den höchsten Wert von 11,2 % im Jahr 2015, um schließlich im Jahr 2016 wieder auf 6,9 % zu sinken. Allerdings zeigte sich, dass seit 2016 die meisten untersuchten Linezolid-resistenten *E. faecium*-Isolate auch Vancomycin-resistent waren (RKI, 2017).

1.2.2.2 Gramnegative Erreger

1.2.2.2.1 *Escherichia coli*

Eigenschaften:

Das nach Theodor Escherich benannte und erstmalig 1885 beschriebene spezifische Darmbakterium ist gramnegativ, sporenlos und durch peritriche Begeißelung aktiv beweglich.

Habitate und Reservoir:

Das natürliche Habitat von *E. coli* ist der Intestinaltrakt von Mensch und Tier. *E. coli* dient unter anderem als klassischer Indikator für die Verunreinigung von Trinkwasser, Lebensmitteln oder Oberflächen mit tierischen oder menschlichen Fäkalien. Außerhalb von Einrichtungen des Gesundheitswesens stellen u.a. unzureichend aufbereitetes Trinkwasser, Lebensmittel, Tierarztpraxen und Haustiere Reservoir für multiresistente *E. coli* dar. Im Krankenhaus ist die Kontamination von Oberflächen von untergeordneter Relevanz. Selbst in Ausbruchsfällen konnten multiresistente *E. coli* in Abklatschproben meist nicht nachgewiesen werden. Allerdings konnte mehrfach eine Kontamination der Hände des Personals nachgewiesen werden. Im ambulanten Bereich konnte bei Harnwegsinfekten mit multiresistenten *E. coli* ein 16fach erhöhtes Risiko für eine Transmission auf Familienmitglieder, die im gleichen Haushalt wohnen, festgestellt werden. Wichtige Risikofaktoren für eine Besiedlung mit multiresistenten *E. coli* sind lange Krankenhausaufenthalte, einliegende Fremdmaterialien (insbesondere transurethrale Dauerkatheter), Immunsuppression und vorangegangene antibakterielle Chemotherapie. Auslandsreisen in Länder mit hohen Prävalenzen an multiresistenten *E. coli* stellen ebenfalls einen wichtigen Risikofaktor dar (RKI, 2012). Bei Reisen nach Indien konnte eine Erwerbsrate von 88 % für ESBL-Bildner gemessen werden (Tängdén et al., 2010).

Pathogenität:

E. coli ist der häufigste Verursacher von Harnwegsinfekten. Die Infektion erfolgt meist durch Schmierinfektionen aus der Region um den Anus über eine Kontamination des

Meatus urethrae externus. Aufgrund der Beweglichkeit der Bakterien gelangen diese weiter in die Blase und verursachen Harnwegsinfekte, bei Frauen wegen der kürzeren Urethra häufiger als bei Männern. Außerdem können *E. coli*-Stämme sogenannte Pili besitzen, durch die eine spezifische Anhaftung an Harnwegsepithel ermöglicht wird. In der Folge kann es durch bestimmte Toxine, z.B. Hämolysine, zu Epithelschäden und nachfolgender Invasion durch die Erreger kommen. Dies kann zu einer eitrigen Blasenentzündung bis hin zur fulminanten Urosepsis führen. Auch bei Infektionen des Bauchraumes wie Peritonitis, Appendizitis und Cholezystitis spielt dieses Bakterium eine Rolle (Hof und Dörries, 2005).

Resistenzen:

Die Resistenzraten gegen einige Antibiotika der MRGN-Klassifikation zeigen sich stabil. Nach ARS-Daten lag die Rate an 3MRGN im stationären Versorgungsbereich in den Jahren 2008 bis 2014 zwischen 5,1 % und 8,9 %. Anders als bei anderen gramnegativen Stäbchen wurden 4MRGN-Isolate jedoch nur in wenigen Einzelfällen nachgewiesen.

Tab. 3: Tabellarische Übersicht der Resistenzraten von *E. coli* gegen einige Antibiotika der MRGN-Klassifikation im zeitlichen Verlauf

<u><i>E. coli</i></u>	2014	2018	Differenz:
Meropenem	0,00 %	0,00 %	0 %
Piperacillin	47,90 %	46,10 %	-1,80 %
Ceftazidim	8,30 %	8,90 %	0,60 %
Ciprofloxacin	20,30 %	19,70 %	-0,60 %

Quelle: Robert Koch-Institut: ARS, <https://ars.rki.de>, Datenstand: 07.12.2019

1.2.2.2.2 *Klebsiella pneumoniae*

Eigenschaften:

Dieses gramnegative Bakterium ist unbeweglich, bekapselt und bildet keine Sporen.

Habitate und Reservoir:

Klebsiella pneumoniae ist Teil der menschlichen Darmflora, welche auch das natürliche Reservoir für diesen Erreger darstellt. In Ausbruchssituationen ist die Identifikation der

Quelle oft schwierig und gelang bei der retrospektiven Analyse von Ausbrüchen durch *Klebsiella pneumoniae* in fast zwei Dritteln der Fälle nicht. Bei nahezu 20 % der beschriebenen Fälle konnte jedoch ein Indexpatient als Ausbruchsquelle identifiziert werden. In weniger als 10 % zeigten sich kontaminierte Medizinprodukte verantwortlich, das Personal wurde in etwa 5 % der Fälle als ursächlich für Übertragungen festgestellt. Hierbei kommt den Händen des Personals vermutlich die entscheidende Rolle zu. Wenngleich in der überwiegenden Zahl eine interpersonelle Übertragung stattfindet, sollte in Ausbruchssituationen auch an eine Quelle aus der Umgebung, insbesondere im feuchten Milieu, gedacht werden.

Der wichtigste Risikofaktor für eine Infektion mit multiresistenten Klebsiellen ist eine vorangegangene antibakterielle Chemotherapie. Bezüglich Carbapenem-resistenten Klebsiellen ist jedoch der Kontakt zu Einrichtungen des Gesundheitssystems in Hochendemiegebieten besonders hervorzuheben (RKI, 2012).

Pathogenität:

Als fakultativ pathogener Erreger kann er Pneumonien, Bronchitiden, Entzündungen der Gallengänge und Gallenblase sowie Harnwegsinfekte verursachen. Aber auch Meningitiden, Endokarditiden und Blutstrominfektionen können durch *Klebsiella spp.* bedingt sein (Hof und Dörries, 2005).

Resistenzen:

Bei diesem Erreger konnte in den letzten Jahren eine signifikante Abnahme der Resistenzrate gegen Piperacillin beobachtet werden. Die übrigen Resistenzraten gegen einige Antibiotika der MRGN-Klassifikation blieben im Wesentlichen stabil.

Tab. 4: Tabellarische Übersicht der Resistenzraten von *Klebsiella pneumoniae* gegen einige Antibiotika der MRGN-Klassifikation im zeitlichen Verlauf

<u><i>Klebsiella pneumoniae</i>:</u>	2014	2018	Differenz:
Meropenem	0,40 %	0,40 %	0,00 %
Piperacillin	96,30 %	72,80 %	-23,50 %
Ceftazidim	13,20 %	11,60 %	-1,60 %
Ciprofloxacin	12,70 %	13,10 %	0,40 %

Quelle: Robert Koch-Institut: ARS, <https://ars.rki.de>, Datenstand: 07.12.2019

1.2.2.2.3 *Klebsiella aerogenes* und *Enterobacter spp.*

Eigenschaften:

Klebsiella aerogenes (ehemals: *Enterobacter aerogenes*) ist ein gramnegatives, peritrich begeißeltes und bewegliches Stäbchenbakterium, das fakultativ bekapselt ist (Hof und Dörries, 2005). Der wichtigste Vertreter der Gattung *Enterobacter* ist *Enterobacter cloacae*.

Habitate und Reservoir:

Enterobacter spp. zu denen *Klebsiella aerogenes* zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch gezählt wurde, sind häufige Vertreter der Darmflora des Menschen. Sie lassen sich auch bei Tieren, in Pflanzen und im Wasser nachweisen. Im Krankenhaus ist die Transmission eher ungewöhnlich, geschieht dann jedoch meist über die Hände des Personals oder kontaminierte Gegenstände und Geräte wie z.B. Endoskope und Stethoskope.

Pathogenität:

Klebsiella aerogenes ist ein fakultativ pathogener Erreger von Infektionen der Gallengänge und der Harnwege. Er kommt auch als Verursacher von Meningitiden und Sepsen in Betracht.

Resistenzen:

Auch bei *Enterobacter spp.* stellt eine vorangegangene antibakterielle Chemotherapie einen Risikofaktor für den Erwerb einer multiresistenten *Enterobacter spp.* dar. Carbapenem-resistente Isolate werden jedoch meist im Ausland erworben (RKI, 2012). Die natürlich vorkommende AmpC-Betalaktamase kann bei einer durch eine Mutation bedingten Überexpression zur Resistenz gegen Cephalosporine der dritten Generation führen. Man spricht hier von einer induzierbaren Resistenz gegen 3. Generation-Cephalosporine. Eine Resistenz gegen Carbapeneme kann ermöglicht werden, wenn es zu einem Porinverlust in Kombination mit einer exprimierten AmpC-Betalaktamase oder der Bildung einer Carbapenemase kommt (RKI, 2012). Da *Klebsiella aerogenes* eine untergeordnete Rolle als Verursacher nosokomialer Infektionen spielt und in den

üblichen Werkzeugen zur Quantifizierung der Resistenzrate nicht erfasst wird, entfällt eine genauere Darlegung der Resistenzlage.

1.2.2.2.4 *Serratia marcescens*

Eigenschaften:

Dieser Vertreter der Familie der *Enterobacterales* ist gramnegativ, durch peritriche Begeißelung beweglich und bildet keine Sporen. Ein besonderes biochemisches Kennzeichen ist die Fähigkeit, Desoxyribonuklease zu bilden.

Habitate und Reservoir:

Serratia spp. lassen sich ubiquitär, z.B. in Tieren, Pflanzen, Wasser und Staub, nachweisen. In einigen Ausbruchsfällen ließen sie sich in Desinfektionsmitteln oder Medikamenten nachweisen (RKI, 2012). Auch eine Verbreitung durch kontaminierte Seifenspender (Rabier et al., 2008) und die Hände des Personals (Maragakis et al., 2008) ist möglich.

Pathogenität:

Serratia marcescens ist ein opportunistischer Erreger von Harn- und Wundinfektionen, Sepsen, Endokarditiden und Meningitiden (Hof und Dörries, 2005).

Resistenzen:

Die Resistenzraten gegen einige Antibiotika der MRGN-Klassifikation zeigten sich insgesamt stabil, es ist jedoch eine Zunahme der Piperacillinresistenz zu beobachten.

Tab. 5: Tabellarische Übersicht der Resistenzraten von *Serratia marcescens* gegen einige Antibiotika der MRGN-Klassifikation im zeitlichen Verlauf

<u><i>Serratia marcescens</i>:</u>	2014	2018	Differenz:
Meropenem	0,10 %	0,00 %	-0,10 %
Piperacillin	13,30 %	18,70 %	5,40 %
Ceftazidim	5,40 %	5,40 %	0,00 %
Ciprofloxacin	6,80 %	6,90 %	0,10 %

Quelle: Robert Koch-Institut: ARS, <https://ars.rki.de>, Datenstand: 07.12.2019

1.2.2.2.5 Weitere Vertreter der *Enterobacterales*

Weitere Vertreter der *Enterobacterales* sind u.a. *Citrobacter spp.*, *Proteus spp.* und *Morganella spp.* Diese verursachen jedoch signifikant seltener nosokomiale Infektionen. Sie sind Verursacher von Katheter-assoziierten Sepsen, wenngleich sie in weniger als 1 % der Fälle als auslösender Erreger identifiziert werden konnten. Bei Ausbrüchen spielen sie eine untergeordnete Rolle. Carbapenemasen werden selten gefunden (RKI, 2012).

Nach Daten des ARS dominierten im Jahr 2014 Resistenzen gegen Piperacillin mit bis zu 31,7 % bei *Citrobacter freundii*. Gegen andere Leitantibiotika der MRGN-Klassifikation konnten stets geringere Resistenzraten festgestellt werden.

1.2.2.2.6 *Pseudomonas aeruginosa*

Eigenschaften:

Der Name leitet sich vom lateinischen *aeruginosus*, das „grünspanartig“ bedeutet, ab, da mit diesem Bakterium infizierte Wunden blaugrünen Eiter absondern können. *Pseudomonas aeruginosa* ist ein äußerst genügsamer Erreger, der sogar in destilliertem Wasser nachweisbar bleiben kann. Die hohe Tenazität wird auch deutlich, wenn man bedenkt, dass das Bakterium auch in ungenügend konzentrierten Desinfektionsmittellösungen vorkommen kann. Generell sind alle mehrfach verwendbaren Lösungen, wie z.B. Augentropfen, durch eine Kontamination mit *Pseudomonas aeruginosa* gefährdet (Hof und Dörries, 2005).

Habitate und Reservoir:

Im Krankenhaus besiedeln Pseudomonaden vor allem feuchte Umgebungen. Es sind Ausbrüche auf Intensivstationen durch kontaminierte Abflüsse in Waschbecken beschrieben. Aber auch durch medizinische Apparate, wie z.B. Endoskope, kann es zur Übertragung kommen. Bei unzureichenden Desinfektionsmaßnahmen kann *Pseudomonas aeruginosa* auf Oberflächen mehrere Monate überleben, so dass die Transmission auch durch die Umgebung erfolgen kann (RKI, 2012).

Pathogenität:

Von hoher klinischer Relevanz sind Infektionen der Atemwege, die durch kontaminierte Vernebler oder Beatmungsgeräte verursacht werden können, und Infektionen von Brand- und Operationswunden. Bei Drogenabhängigen mit intravenösem Konsum beobachtet man Endokarditiden und Blutstrominfektionen.

Resistenzen:

Die antibakterielle Chemotherapie ist schwierig, da die äußere Membran des gramnegativen Bakteriums Antibiotika an der Diffusion in die Zelle hindert. Porine, durch die Wirkstoffe normalerweise in die Zelle eindringen, sind zusätzlich besonders undurchlässig. Die Therapie mit Betalaktamantibiotika sollte deshalb unter Umständen durch die Gabe eines Aminoglykosids unterstützt werden (Hof und Dörries, 2005).

Die Resistenzraten gegen einige Antibiotika der MRGN-Klassifikation zeigen sich stabil:

Tab. 6: Tabellarische Übersicht der Resistenzraten von *Pseudomonas aeruginosa* gegen einige Antibiotika der MRGN-Klassifikation im zeitlichen Verlauf

<u><i>Pseudomonas aeruginosa</i>:</u>	2014	2018	Differenz:
Meropenem	6,10 %	5,70 %	-0,40 %
Piperacillin	18,20 %	15,90 %	-2,30 %
Ceftazidim	9,00 %	8,90 %	-0,10 %
Ciprofloxacin	15,50 %	15,20 %	-0,30 %

Quelle: Robert Koch-Institut: ARS, <https://ars.rki.de>, Datenstand: 07.12.2019

1.2.2.2.7 *Acinetobacter baumannii*

Eigenschaften:

Dieser aerobe Erreger ist gramnegativ, Oxidase-negativ und unbegeißelt. Dieses Bakterium ist in der Lage, sich an feuchten Oberflächen rasch fortzubewegen.

Während die Anzüchtung von *Acinetobacter spp.* unproblematisch ist, stellt die Identifikation der Spezies eine große Herausforderung dar und ist nur durch Massenspektrometrie oder genetische Untersuchungen möglich. Ohne diese Verfahren ist im günstigsten Fall eine Einordnung in den sogenannten *A.-calcoeticus-A.-baumannii*-Komplex möglich, was wiederum klinische Relevanz besitzt, da *A. calcoeticus* als Umweltkeim üblicherweise keine Infektionen verursacht (RKI, 2013a).

Habitate und Reservoir:

Neben einer ungünstigen Resistenzlage stellt *Acinetobacter baumannii* die Hygiene vor einige Herausforderungen. Inzwischen wird deutlich, dass das Übertragungspotential dieser Spezies das von MRSA übersteigt.

Die natürlichen Reservoirs sind gänzlich ungeklärt. Sie sind für die Entwicklung von Präventionsmaßnahmen jedoch von entscheidender Bedeutung. *Acinetobacter baumannii* kann sporadisch bei Tieren und nicht-hospitalisierten Personen identifiziert werden, jedoch im Gegensatz zu anderen *Acinetobacter spp.* nicht im Boden oder im Wasser. *Acinetobacter nosocomialis* konnte außerhalb von Kliniken bisher noch nicht nachgewiesen werden (RKI, 2013a).

Die Prävalenz nosokomialer *Acinetobacter*-Infektionen auf Intensivstationen ist auffällig abhängig von der geographischen Herkunft der Patienten. So konnte 2009 in einer internationalen Prävalenzstudie nachgewiesen werden, dass in Westeuropa 5,6 % und in Osteuropa ca. 17 % der nosokomialen Infektionen auf Intensivstationen durch *Acinetobacter* verursacht wurden (RKI, 2013a).

Dennoch kommt es in Deutschland jedes Jahr zu nosokomialen Ausbrüchen mit multiresistenten *Acinetobacter*-Isolaten. Die Übertragung erfolgt meist durch die Hände des Personals oder medizinische Materialien. Auch eine aerogene Übertragung ist möglich. Darüber hinaus ist der Erreger in der Lage, längere Zeit in trockener Umgebung zu überleben. Das Einhalten hygienischer Verhaltensweisen ist von großer Bedeutung, wenn man sich vor Augen hält, dass in Ausbruchsfällen *Acinetobacter baumannii* auf Tastaturen, Telefonen, Lampen und sogar in der Raumluft von Zimmern mit *Acinetobacter-baumannii*-positiven Patienten nachgewiesen werden konnte (RKI, 2013a).

Pathogenität:

Acinetobacter kann Harn- und Wundinfekte, Pneumonien und Sepsen verursachen und gewinnt zunehmend an klinischer Bedeutung. Bei Intensivpatienten geht eine Infektion insbesondere mit multiresistenten Isolaten mit einer signifikanten Mortalität einher.

Resistenzen:

Die Resistenzlage in Deutschland ist insgesamt ungünstig. So betrug die Rate der Carbapenem-resistenten *Acinetobacter-baumannii*-Isolate im Jahr 2013 ca. 15 % (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, 2016). In mehr als 95 % der Fälle ist die Bildung einer Carbapenemase ursächlich. *Acinetobacter baumannii* besitzt eine chromosomal kodierte Carbapenemase, die jedoch nur unter bestimmten Umständen ausreichend exprimiert wird. Unter anderem durch seine natürliche Kompetenz ist *Acinetobacter* in der Lage, plasmidkodierte Resistenzgene auch von anderen gramnegativen Bakterien wie *Enterobacteriales* und *Pseudomonas aeruginosa* aufzunehmen. Darüber hinaus besteht auch die Möglichkeit, dass *Acinetobacter baumannii* nicht nur Resistenzgene aufnimmt, sondern auch auf andere Spezies überträgt. Das Robert-Koch-Institut führte daraufhin den Begriff des „genetischen Schmelztiegels“ ins Feld, der diese Eigenschaften des *Acinetobacter* sehr treffend beschreibt (RKI, 2013a).

Die Resistenzraten gegen einige Antibiotika der MRGN-Klassifikation zeigen im Verlauf signifikante Änderungen:

Tab. 7: Tabellarische Übersicht der Resistenzraten von Erregern des *Acinetobacter baumannii* Komplexes gegen einige Antibiotika der MRGN-Klassifikation im zeitlichen Verlauf

<u><i>Acinetobacter baumannii</i> Komplex:</u>	2014	2018	Differenz:
Meropenem	8,00 %	3,60 %	-4,40 %
Piperacillin	39,70 %	66,80 %	27,10 %
Ceftazidim	45,00 %	69,60 %	24,60 %
Ciprofloxacin	16,70 %	8,00 %	-8,70 %

Quelle: Robert Koch-Institut: ARS, <https://ars.rki.de>, Datenstand: 07.12.2019

So zeigte sich drei Jahre nach Durchführung der Studie eine Abnahme der Meropenem-resistenz von mehr als 50 %. Die Resistenzrate gegen Ciprofloxacin hat sich mehr als halbiert. Allerdings konnte eine starke Zunahme der Piperacillin- und Ceftazidimresistenz (siehe oben) beobachtet werden.

1.2.3 Die Klassifikation der Multiresistenz

1.2.3.1 Klassifikation der grampositiven Erreger

1.2.3.1.1 *Staphylococcus aureus*

Die Bestimmung des Resistenzgrades eines *Staphylococcus aureus*-Isolates richtet sich nach seiner Empfindlichkeit gegenüber bestimmten Penicillinen. Man unterscheidet zwischen betalaktamaseempfindlichen, z.B. Benzylpenicillin, und betalaktamasefesten Penicillinen wie Methicillin oder Flucloxacillin. Ungefähr drei Viertel aller klinischen *Staphylococcus aureus*-Isolate bilden eine Betalaktamase, die betalaktamaseempfindliche Penicilline inaktivieren kann. Sofern noch eine Empfindlichkeit gegenüber betalaktamasefesten Penicillinen besteht, bezeichnet man ein solches Isolat als Methicillin-sensitiven *Staphylococcus aureus* (MSSA). Besteht jedoch eine Resistenz gegenüber einem betalaktamasefesten Antibiotikum, liegt ein Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) vor. Die Bezeichnung Oxacillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (ORSA) kann synonym verwendet werden, der Unterschied besteht lediglich in unterschiedlich verwendeten Testsubstanzen im europäischen und angelsächsischen Raum.

Die Resistenz gegen Methicillin oder Oxacillin bedeutet, dass alle Betalaktamantibiotika, also Penicilline, Cephalosporine der ersten bis vierten Generation und Carbapeneme, unwirksam sind.

1.2.3.1.2 *Enterococcus faecium / faecalis*

Enterokokken gelten als Vancomycin-resistent, wenn sie bei einer Vancomycinkonzentration von mehr als 4mg/l wachsen. Man unterscheidet einen VanA-Resistenztyp, der in der Regel eine Resistenz gegen Vancomycin und Teicoplanin bedingt, und einen VanB-Typ, bei dem eine Suszeptibilität gegenüber Teicoplanin bestehen bleibt (Klare et al., 2012).

1.2.3.2 Klassifikation der gramnegativen Erreger

Zur Beschreibung des Resistenzgrades der grampositiven Staphylo- und Enterokokken wurden traditionell bestimmte therapeutische Leitsubstanzen herangezogen. Eine Resistenz gegen diese ging in der Regel mit einer Resistenz gegenüber anderen Therapeutika einher, weswegen die Begriffe MRSA und VRE häufig synonym zur Multiresistenz verwendet wurden.

Bei gramnegativen Stäbchenbakterien hat sich die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) des Robert-Koch-Institutes im Jahr 2011 dazu entschlossen, eine eigene Klassifikation der Multiresistenz zu entwerfen. Diese lässt genetische Aspekte der Multiresistenz außen vor und bezieht sich allein auf phänotypische Merkmale. Ziel war es, einen möglichst einfachen und leicht erkennbaren Algorithmus zu entwerfen, der vornehmlich krankenhaushygienischen Aspekten dient, z.B. der Abklärung der Isolierungsbedürftigkeit, aber auch klinisch-therapeutische Hinweise geben kann.

Zur Klassifikation werden die Resistenzen gegen vier wichtige Antibiotikaklassen, die vornehmlich als Monotherapeutika bei schweren Infektionen verwendet werden, herangezogen.

Diese vier Klassen sind:

1. Acylureidopenicilline – Piperacillin
2. Cephalosporine der 3. und 4. Generation – Cefotaxim und/oder Ceftazidim
3. Carbapeneme – Meropenem und/oder Imipenem
4. Fluorchinolone - Ciprofloxacin

Andere Antibiotika wurden nicht mit in die Definition eingeschlossen, da diese in der Regel therapeutisch nicht als Monosubstanzen eingesetzt werden (z.B. Aminoglykoside wie Gentamicin) oder als Reserveantibiotika gelten (z.B. Glycylcycline wie Tigecyclin).

Besteht nun eine Resistenz gegen 3 der 4 oben aufgelisteten Substanzen, wird das Akronym 3MRGN (**m**ultiresistente **g**ramnegative Stäbchenbakterien, die gegen 3 der 4

Antibiotikaklassen resistent sind) verwendet. Bei einer Resistenz gegen 4 der 4 oben aufgelisteten Substanzen spricht man von 4MRGN (multiresistente gramnegative Stäbchenbakterien, die gegen 4 der 4 Antibiotikaklassen resistent sind) (RKI, 2011).

Je nach Spezies gibt es jedoch Besonderheiten bei der Klassifikation zu beachten, die in der folgenden Tabelle verdeutlicht werden sollen. Sie berücksichtigt zudem die seit dem 01.01.2019 geltenden Regeln zur Beschreibung des Suszeptibilität des *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST). Während „I“ im Sinne von „intermediär“ als nicht-sensibel angesehen worden war, bedeutet „I“ seit 2019 „sensibel bei erhöhter (*Increased*) Exposition“. „S“ bedeutet „sensibel bei normaler Exposition“, „R“ weiterhin „resistent“ (RKI, 2019).

Tab. 8: Die Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften nach den seit dem 01.01.2019 geltenden neuen EUCAST-Kriterien. Quelle: Robert-Koch-Institut, Epidemiologisches Bulletin 09/2019, Tabelle 2, Seite 83

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

Tab. 2: Neue Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften bei Anwendung des EUCAST-Systems

(R = resistent, I = sensibel bei erhöhter (*Increased*) Dosierung/Exposition, S = sensibel bei normaler Dosierung)

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

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

³ Unabhängig vom Ergebnis der phänotypischen Resistenzbestimmung für Carbapeneme sowie der anderen drei Substanzklassen

Es ist zu beachten, dass der Nachweis einer Carbapenemase die Klassifikation als 4MRGN bedingt. Dies ist unabhängig von der tatsächlichen Suszeptibilität bei der Resistenzbestimmung.

ANMERKUNG: Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung wurde auf die inzwischen veraltete MRGN-Definition aus dem Jahr 2012 zurückgegriffen. Diese unterscheidet sich in der o.a. Klassifikation darin, dass der Nachweis einer Carbapenemase nicht

automatisch die Einordnung als 4MRGN bedingte. Darüber hinaus kamen die neuen EUCAST-Kriterien nicht zur Anwendung (RKI, 2012).

Ebenfalls hervorzuheben ist, dass durch das mikrobiologische Institut der Universität Bonn eine weitere Modifikation der Klassifikation vorgenommen wurde: Aufgrund klinisch-therapeutischer Aspekte wurde für die Testung auf eine Resistenz gegen Acylureidopenicilline nicht nur die vom RKI bestimmte Leitsubstanz Piperacillin verwendet, sondern die klinisch verwendete Kombination mit dem Beta-Laktamase-Hemmer Tazobactam.

1.2.4 Antiseptika

Der Begriff Antiseptik umfasst alle antimikrobiellen Maßnahmen außerhalb und innerhalb lebenden Gewebes, die unter prophylaktischer Prämisse eine unerwünschte Kolonisation oder Infektion verhindern sollen und bei therapeutischer Indikation diese behandeln sollen. In der vorliegenden Studie soll die Wirkung einer prophylaktischen Antiseptik in Hinblick auf die Besiedlung eines Patienten mit multiresistenten Erregern untersucht werden (Assadian und Kramer, 2008).

An antiseptische Agenzien werden definierte Ansprüche bezüglich Wirkspektrum, Wirksamkeit und Verträglichkeit zur lokalen Anwendung gestellt. Je nach Ort und prophylaktischem oder therapeutischem Ziel der Anwendung unterscheiden sich die verschiedenen Anforderungen an die Wirkstoffe, so dass auch begrifflich zwischen z.B. Haut-, Wund- oder Mundhöhlenantiseptik unterschieden wird (Assadian und Kramer, 2008).

Bei der prophylaktischen Hautantiseptik stellen alkoholische Präparate aufgrund ihrer raschen und zuverlässigen Wirkung das Mittel der ersten Wahl dar. Allerdings sind sie bei niedrigen Temperaturen flüchtig und haben eine dementsprechend kurze Wirkdauer. Zudem ist der Kontakt mit Schleimhäuten schmerzhaft, so dass eine Anwendung an Haut-Schleimhaut-Übergängen z.B. im Gesicht oder in der Genitalregion nicht empfohlen werden kann. Hier sollten eher wässrige Lösungen von PVP-Iod oder Octenidin zum Einsatz kommen. Zwar wirken sie langsamer als alkoholische Präparate zur Hautantiseptik, sie erreichen bei entsprechend langer Einwirkzeit jedoch ähnliche Reduktionen der mikrobiellen Flora (Assadian und Kramer, 2008).

Der Einsatz von PVP-Iod zur täglichen Hautantiseptik kam in dieser Studie jedoch aufgrund der Braunfärbung der Haut bei der Anwendung nicht in Frage.

Bei der täglichen Anwendung ist eine gute Verträglichkeit des Wirkstoffs maßgeblich. Um verschiedene antiseptische Wirkstoffe hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit miteinander vergleichen zu können, entwarfen G. Müller und A. Kramer den Biokompatibilitätsindex. Die Berechnung erfolgt, indem man murine Fibroblasten und die Testspezies *Staphylococcus aureus* und *E. coli* einer Lösung des antiseptischen Wirkstoffes aussetzt. Man teilt die Konzentrationen, bei denen 50 % der Fibroblasten geschädigt werden, durch die minimale Konzentration, bei der eine Verringerung der Bakterienzahl um drei Logstufen erfolgt, und erhält dann den dimensionslosen Biokompatibilitätsindex. Je höher also die nötige Konzentration des Antiseptikums ist, um eine Zellschädigung hervorzurufen, und je niedriger die nötige Konzentration ist, um eine Reduktion der Bakterienzahl von mindestens 99,9 % zu erreichen, desto größer ist der Biokompatibilitätsindex und somit die Verträglichkeit (Müller und Kramer, 2008).

1.2.4.1. Octenidin

Octenidin erreicht einen Index von 1,7 bei *E. coli* und 2,1 bei *Staphylococcus aureus*. Andere gängige Antiseptika wie Polihexanid, PVP-Jod oder Chlorhexidin erreichten niedrigere Werte. Für die tägliche Anwendung zeigte sich Octenidin zum Zeitpunkt der Studiendurchführung also als beste Option unter den zugelassenen Antiseptika (Firma „schülke“, Herstellerinformationen).

Das Bispyridinsalz Octenidin wirkt als kationenaktive Substanz an der Zellmembran und entfaltet so selbst bei geringen Konzentrationen (0,01 %) einen ausgeprägten mikrobioziden Effekt. Das ähnlich wirkende Präparat Chlorhexidin weist beispielsweise nur etwa ein Zehntel der mikrobioziden Wirkung auf. Im Wirkungsspektrum

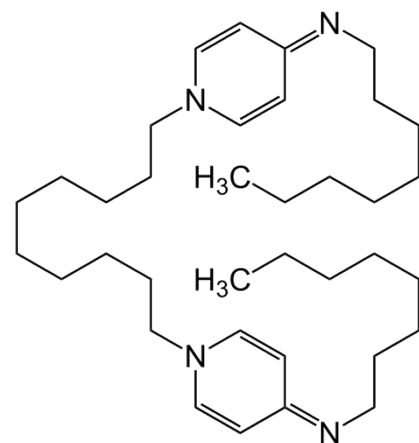


Abb. 1: Die Strukturformel des Octenidins
(Quelle: Wikipedia.de)

des Octenidins sind grampositive wie gramnegative Erreger, Pilze (u.a. Hefen), Protozoen wie Trichomonaden und einige Virusspezies (z.B. Hepatitis-B-Virus und humanes- Immundefizienz-Virus) enthalten. Nach Anwendung tritt die Wirkung – je nach Wirkstoffkonzentration und Erregerspektrum – innerhalb von 30 bis 120 Sekunden ein. Obwohl Resistenzen theoretisch möglich sind, wurden diese bisher noch nicht beschrieben. Eine Absorption des Wirkstoffes bei lokaler Anwendung konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Schmerzen treten bei der Anwendung auf Schleimhäuten nur sehr selten auf (Assadian und Kramer, 2008).

Nach Durchführung der Studie konnten in Zusammenhang mit der Verwendung von octenidinhaltigen Antiseptika Ausbrüche bestimmter Spezies beobachtet werden, die durch Kontamination bei der Herstellung der Desinfektionsmittellösung verursacht worden waren. Ein Zusammenhang mit der Anwendung des Wirkstoffes an sich konnte nicht beobachtet werden (Becker et al., 2018).

1.2.5. Hygienemaßnahmen im Umgang mit MRE und Infektionserregern

An dieser Stelle sollen Hygienemaßnahmen zur Verhinderung einer Übertragung von MRE und Infektionserregern erläutert werden. Dabei wird jedoch nicht notwendigerweise auf spezielle Maßnahmen zur Verhinderung einer Transmission von MRE eingegangen, vielmehr soll ein Überblick über Basishygienemaßnahmen gegeben werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die dargelegten Maßnahmen zur Infektionsprävention auch zur Verhinderung einer Transmission von MRE beitragen können.

1.2.5.1 Die hygienische Händedesinfektion

Weltweit ist unbestritten, dass die hygienische Händedesinfektion im Vergleich zu allen anderen Maßnahmen die wirksamste ist, um Infektionsketten zu unterbrechen und nosokomiale Infektionen zu verhindern (RKI, 2016c).

Der Kontakt mit gesunder Haut und mit Gegenständen und Oberflächen der direkten Umgebung des Patienten bedingt eine relevante Kontamination der Hände. Die unsachgemäße oder unterlassene Händedesinfektion führt zu einer Übertragung von

Erregern nosokomialer Infektionen durch die Hände des Personals. Allein der Verdacht einer Kontamination der Hände verpflichtet zur hygienischen Händedesinfektion. Durch die hygienische Händedesinfektion soll eine rasche und hinreichende Elimination der transienten Flora erreicht werden, damit es nach Kontamination der Hände mit potentiell pathogenen Erregern nicht zur Weiterverbreitung kommt (RKI, 2016c).

Bei alkoholischen Desinfektionsmitteln zur Händedesinfektion zeigt Propan-1-ol die höchste Wirksamkeit. Zwar ist die Wirkdauer alkoholischer Desinfektionsmittel durch die Verdunstungszeit begrenzt, es gibt jedoch keinen Beweis für eine bessere Wirksamkeit durch Zusätze von Wirkstoffen mit Remanenzwirkung wie z.B. Octenidin. Entscheidend für die Verhinderung einer Weiterverbreitung der transienten Handflora ist allein die schnelle Wirkung des Alkohols. Hier ist jedoch zu beachten, dass die rein alkoholischen Händedesinfektionsmittel keine sporozide Wirkung entfalten. Bei Verdacht auf eine Kontamination der Hände mit Sporen ist daher nach der Desinfektion eine gründliche Händewaschung durchzuführen. Zur Abtötung von behüllten und unbehüllten Viren kommen hochkonzentrierte ethanolhaltige Desinfektionsmittel zum Einsatz (RKI, 2016c). Bezüglich der Hautverträglichkeit sind alkoholische Händedesinfektionsmittel allen anderen Formulierungen, z.B. auf Basis von Octenidin, Polihexanid oder Triclosan vorzuziehen. Alkoholische Präparate haben im Gegensatz zu diesen keinen signifikanten Einfluss auf die Barriereigenschaften der Haut. Selbst bereits vorhandene Hautirritationen werden durch alkoholische Händedesinfektionsmittel nicht verstärkt (RKI, 2016c).

Durch hohe Adhärenz zur Händehygiene kann der infektionspräventive Effekt gesteigert werden. In Ausbruchssituationen hilft die Händedesinfektion bei der Beherrschung des Ausbruches. Sie führt zu einer verringerten Zahl MRE-besiedelter Patienten und verringert die damit assoziierte Infektionsrate (RKI, 2016c).

1.2.5.2 Handschuhe

Als weitere Maßnahme zum Schutz einer Kontamination der Hände dienen nicht-sterile Einmalhandschuhe. Diese sollten angewendet werden, wenn eine direkte Exposition zu z.B. Blut, Schleimhäuten oder geschädigter Haut zu erwarten ist. Auch im Umgang mit unbelebten Objekten und Oberflächen, bei denen eine Kontamination wahrscheinlich ist,

sollten Handschuhe benutzt werden. Es ist jedoch zu betonen, dass die Nutzung von nicht-sterilen Einmalhandschuhen nur einen bedingten Schutz vor Erregern darstellt und somit keinesfalls die hygienische Händedesinfektion obsolet macht. Im Gegenteil – nach Ablegen der Handschuhe muss diese durchgeführt werden (RKI, 2015b).

1.2.5.3 Arbeitskleidung und Schutzkittel

Die Arbeitskleidung von Mitarbeitern in der direkten Patientenversorgung mit engem Patientenkontakt ist häufig mit pathogenen Keimen kontaminiert, auch wenn die Arbeitskleidung häufig gewechselt wird oder makroskopisch als sauber eingeschätzt wird. Diese sollte in Bereichen mit hohem Kontaminationsrisiko daher täglich gewechselt werden (RKI, 2015b). Darüber hinaus kommen langärmelige Schutzkittel, die über der Arbeitskleidung getragen werden, im Umgang mit MRSA, VRE und MRGN zum Einsatz (RKI, 2014b). Diese Schutzkittel stellen eine Barriere zwischen MRE-besiedeltem Patienten und Anwender dar und verhindern eine Kontamination des Anwenders und der Arbeitskleidung bei Berührung des Patienten oder dessen direkter Umgebung. Gerade in räumlich begrenzten Patientenzimmern kann es bei der Arbeit am Patienten zum Kontakt mit z.B. dem Nachttisch, Toilettenstühlen oder dem Patientenbett kommen. Beim Ablegen und Entsorgen ist darauf zu achten, dass die Außenseite des Schutzkittels nicht in Kontakt mit dem Anwender kommt.

1.2.5.4 Mundschutz

Das Tragen eines Mund- und Nasenschutzes schützt den Anwender vor Erregern, die z.B. beim Sprechen oder Husten durch den Patienten freigesetzt werden. Gleichzeitig besteht ein Schutz vor Berührung von Mund und Nase durch möglicherweise kontaminierte Hände des Anwenders (RKI, 2015b). Somit kann beispielsweise die Autoinokulation der Nase mit MRSA durch unbedachtes Berühren während der Arbeit an einem MRSA-besiedelten Patienten verhindert werden.

1.2.5.5 Flächendesinfektion

Unbelebte Flächen sind als Quelle von im Krankenhaus erworbenen Infektionen weniger bedeutsam als die vitalen Reservoirs wie Haut, Schleimhäute und Wunden. Es sind jedoch ausbruchsartige Situationen durch Erreger in avitalen Reservoirs beschrieben worden. Somit ist auch die Flächendesinfektion ein integraler Bestandteil der Maßnahmen zur Infektionsprävention (RKI, 2004).

Zur Bewertung des Infektionsrisikos, das von einer unbelebten Fläche ausgeht, gehören u.a. die Kontaktfrequenz mit den Händen des Patienten, das Risiko einer Kontamination mit Sekreten und Exkrementen, die minimale Infektionsdosis und Tenazität in Frage kommender Erreger sowie die Infektanfälligkeit des gefährdeten Patientengutes. Die rein inspektorische Risikobewertung ist unzureichend, da beispielsweise in nicht mehr sichtbaren Blutspuren bei Hepatitis-B bis zu 1.000 infektiöse Einheiten vorhanden sein können. Bereiche mit besonderem Infektionsrisiko durch unbelebte Oberflächen sind z.B. OP-Säle oder Stationen auf denen immunsupprimierte Patienten behandelt werden (RKI, 2004).

Es soll betont werden, dass MRE im Vergleich zu nicht-resistenten Erregern keine erhöhte Resistenz gegenüber ordnungsgemäß durchgeführten Desinfektionsverfahren haben (RKI, 2004).

Gerade Waschlösungen ohne desinfizierende Zusätze sind durch Kontamination mit Erregern wie z.B. *Pseudomonas aeruginosa* gefährdet. Wird der Wischlappen wiederholt in die gleiche Lösung getaucht und weiterverwendet, besteht die Gefahr einer Verbreitung des Erregers. Daher sind bei gehäuftem Auftreten von Infektionen durch bestimmte MRE (z.B. MRSA, VRE, *Clostridioides difficile*) nicht ordnungsgemäß durchgeführte Desinfektions- und Reinigungsverfahren als Infektionsquelle in Betracht zu ziehen. Als Beispiel soll eine unzureichend konzentrierte Desinfektionsmittellösung, die zur großflächigen Verwendung kommt, dienen (RKI, 2004).

1.3 Zielsetzung dieser Studie

Ziel dieser Studie ist es, zu untersuchen, ob tägliche antiseptische Ganzkörperwaschungen einen signifikanten Einfluss auf die Besiedlung des

Trachealsekretes und/oder des Urins von Patienten einer neurologischen Frührehabilitationsstation mit multiresistenten Erregern haben.

Eine Studie aus dem Jahr 1995 zeigte, dass durch die Anwendung von Mupirocin-Nasensalbe und Ganzkörperwaschungen mit Chlorhexidin zwei Mal wöchentlich eine signifikante Reduktion von durch MRSA verursachten Pneumonien erreicht werden konnte (Rumbak und Cancio, 1995). Unter anderem diese Beobachtung wurde zum Anlass genommen, den Aspekt der antiseptischen Ganzkörperwaschung näher zu untersuchen.

In Abgrenzung zu anderen Gegenmaßnahmen, wie zum Beispiel die Erforschung neuer wirksamer Antibiotika, sollte mit dieser Studie ein weiterer Ansatz zur Bekämpfung multiresistenter Erreger untersucht werden.

Während in den 1950er Jahren sechs Antibiotika neu zugelassen worden sind, betrug diese Zahl in der 1990er Jahren bereits 22. Seit der Jahrtausendwende ist jedoch ein Rückgang der Neuzulassungszahlen zu verzeichnen. In den Jahren 2001 bis 2010 wurden lediglich acht neue Antibiotika zugelassen. Im Folgejahrzehnt erhielten elf Substanzen eine Neuzulassung (Stand 2018), Schätzungen des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller zufolge könnte diese Zahl jedoch noch auf 18 wachsen. Hierbei ist zu beachten, dass es sich bei den Neuzulassungen meist um Derivate bekannter Antibiotikaklassen handelt, da sich die Entwicklung neuer Antibiotika-Klassen als sehr schwierig herausstellt. Darüber hinaus qualifizieren sich neue Präparate in der Regel als Reserve-Antibiotika und werden dementsprechend selten verordnet, was den wirtschaftlichen Erfolg einer neuen Substanz für das forschende Unternehmen gefährdet (Verband Forschender Arzneimittelhersteller, 2019). Während mit der Markteinführung von Linezolid, welches eine Wirksamkeit gegen alle grampositiven Kokken inklusive MRSA und VRE besitzt, ein großer Erfolg im grampositiven Spektrum erreicht werden konnte (Livermore, 2003), besteht weiterhin Bedarf an neuartigen Wirkstoffen gegen gramnegative Erreger (Verband Forschender Arzneimittelhersteller, 2019).

Unter diesen Gesichtspunkten rücken Strategien zur Prävention einer Besiedlung oder Infektion mit multiresistenten Erregern in den Vordergrund.

Es ist zu betonen, dass in dieser Studie keine **Infektionen** mit MRE untersucht wurden, sondern lediglich Besiedlungen, also rein qualitative Nachweise ohne klinische

Gesichtspunkte. Diese Studie hat demnach orientierenden Charakter und soll infektiologische Folgestudien vorbereiten.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Studie basiert auf einem Prä-Post-Design, in dem eine Kontrollgruppe mit einer Interventionsgruppe verglichen wurde. Die Besiedlungen des Trachealsekretes und des Urins wurden getrennt voneinander untersucht.

In die Kontrollgruppe wurden alle Patienten und Proben eingeschlossen, die zwischen dem 01.01.2014 und dem 30.06.2014 aufgenommen bzw. entnommen wurden, während in die Interventionsgruppe alle Patienten und Proben des Zeitraumes vom 01.07.2014 bis zum 31.12.2014 eingeschlossen wurden. Alle Patienten der Kontroll- und Interventionsgruppe, die keinen vollständigen Probensatz, also Abstriche des Trachealsekretes und Urinkulturen vom Aufnahmetag, nach zwei Wochen und nach vier Wochen Aufenthalt, aufwiesen, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Weitere Unterschiede zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe sowie die einzelnen Schritte der Probenverarbeitung werden in den folgenden Abschnitten dargelegt.

2.2 Liste der Einmalmaterialien

Station:

Steriles Einmalabstrichbesteck 16,0/110 MM der Firma „greiner bio-one“

REF 420 180

„Urine Z“ Monovette® der Firma Sarstedt

Octenisan® Waschhandschuhe der Firma „schülke“

Labor:

MRSA/CNA Selektivmedium, chromogen, 5 % Schafblut der Firma „Mast Diagnostica“

CHROMagar™ ESBL der Firma „Mast Diagnostica“

CHROMagar™ VRE der Firma „Mast Diagnostica“

2.3 Liste der verwendeten Geräte

VITEK® 2 XL; Seriennummer: VTK2XL3460

VITEK® MS Massenspektrometer der Firma „BIOMÉRIEUX“

2.4 Das Screeningverfahren

Es wurden am Tag der Aufnahme und im Abstand von zwei Wochen Proben von Trachealsekret und Urin entnommen. Die Probenentnahme erfolgte zwischen 8.00 und 9.30 Uhr durch geschultes Pflegepersonal. Danach lagerten die Proben in Probentransportbeuteln bei Zimmertemperatur bis maximal 10.00 Uhr und wurden dann von einem Taxi in das mikrobiologische Institut der Universität Bonn gebracht. Die Transportzeit beträgt verkehrsabhängig zwischen 15 und 20 Minuten. Im Labor wurden schließlich die mikrobiologischen Tests auf MRSA, MRGN und VRE durchgeführt.

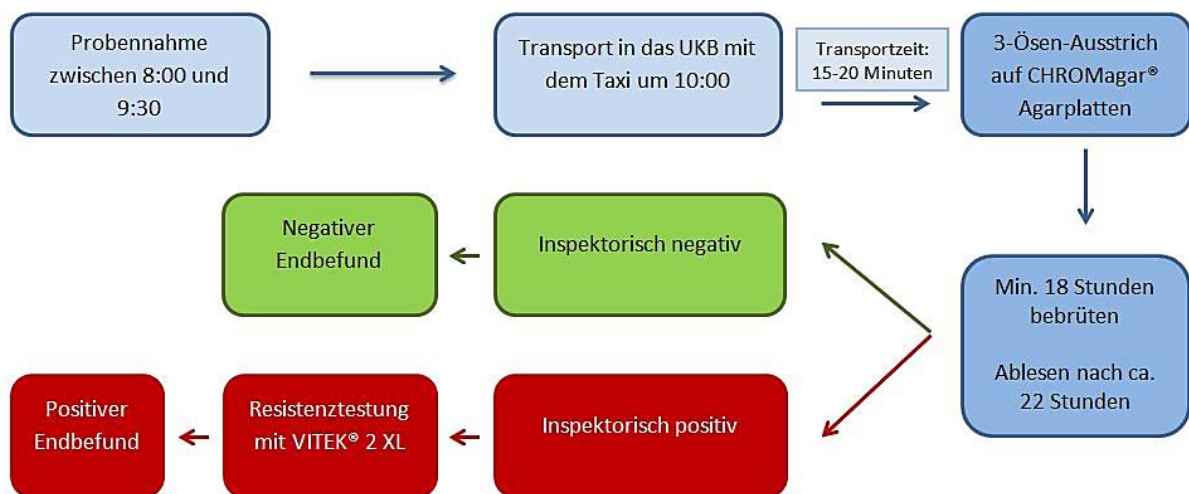
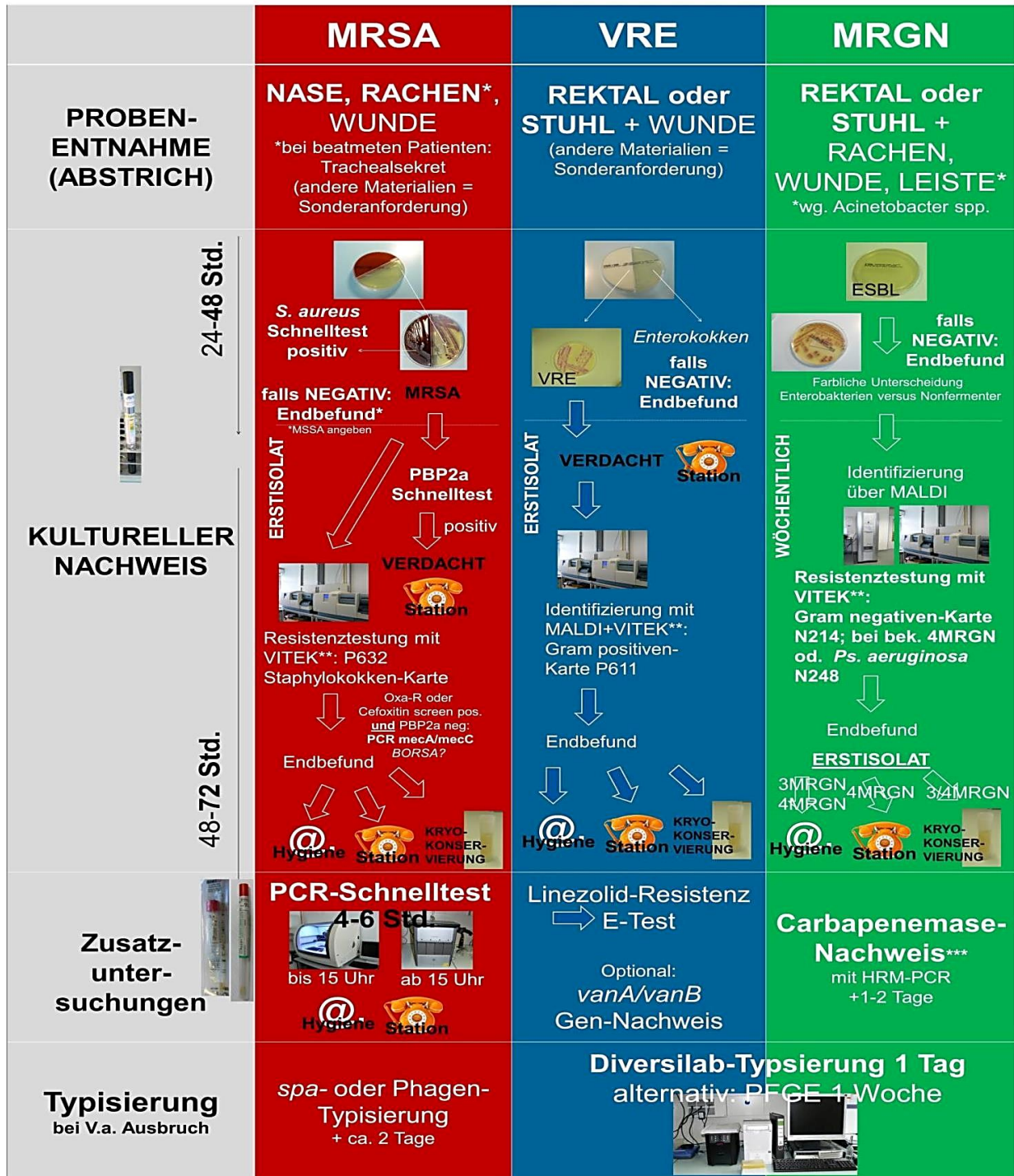


Abb. 2: Schematische Darstellung des Ablaufs der Probengewinnung, des Probentransportes und der Verarbeitung der Proben im mikrobiologischen Institut

In der folgenden Grafik sollen die verschiedenen Schritte der Probenverarbeitung schematisch dargestellt werden.

IMMIP Screening multiresistenter Erreger



** Resistenztestung bei Wiederholungsisolaten: MRSA: ≥30 Tage; VRE: ≥30 Tage; MRGN: ≥ 1 Woche

*** EvaMax-PCR: *Escherichia/Klebsiella* spp: ERT od. IMI od. MER-R // *Enterobacter/Serratia* spp: IMI od. MER-R // *Proteus/Morganella/Citrobacter* spp: ERT od. MER-R // *Pseudomonas + Acinetobacter* spp: 4MRGN

Abb. 3: Detaillierte schematische Darstellung der einzelnen Schritte der Probenverarbeitung im mikrobiologischen Institut. Mit freundlicher Genehmigung des mikrobiologischen Instituts der Universität Bonn und Herrn Dr. Ernst Molitor.

Es ist zu beachten, dass die zeitlichen Abläufe im Labor nicht exakt denen der schematischen Darstellung entsprechen. Im Folgenden wurde auf Angaben der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter im Labor zurückgegriffen. Die zeitlichen Abweichungen sind technischen Vorgängen geschuldet, da die zu begutachtenden Agarplatten nicht gleichzeitig abgearbeitet werden können und somit Zeitunterschiede in der Bearbeitung von bis zu vier Stunden entstehen können.

2.4.1 MRSA

Für die Untersuchung auf MRSA wurde eine zweigeteilte Schafblutagarplatte verwendet. Die Agarplatte enthält in einer Massenkonzentration von jeweils 10 mg/l Polymyxin E (Colistin) und Nalidixinsäure, um das Wachstum gramnegativer Spezies zu unterdrücken. Dieses Selektivmedium wird auch als CNA-Agar bezeichnet. Die rote Seite des Selektivmediums dient dem generellen Nachweis von Staphylokokken. Sie enthält ein Chromogen, das Staphylokokkenkolonien leicht rosafarben erscheinen lässt. Die klare Seite des Mediums enthält Methicillin zur Unterdrückung des Wachstums Methicillin-sensitiver Spezies. Beide Seiten wurden dann mit dem Probenmaterial beimpft. Mittels steriler Einmalösen wurde das Abstrichmaterial im Sinne eines Drei-Ösen-Ausstrichs auf dem Medium verteilt. Daraufhin wurde die Agarplatte mindestens 18 Stunden bebrütet. Das Ablesen erfolgte im Durchschnitt nach 22 Stunden.

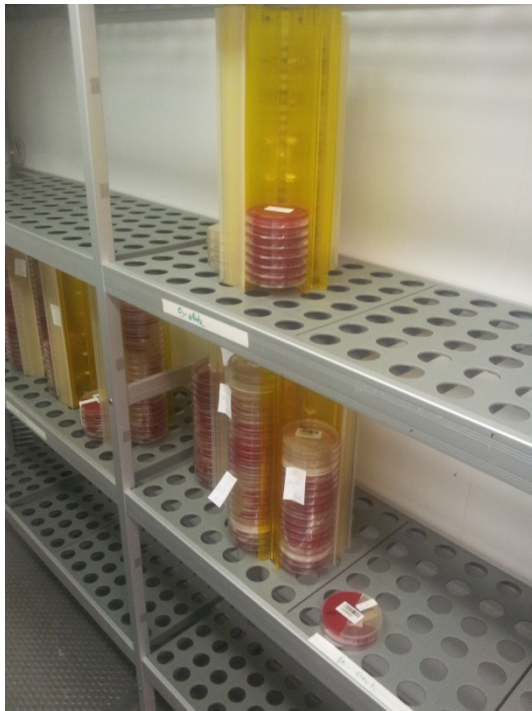


Abb. 4: Einige Agarplatten im Bebrütungsraum

Rosafarbene Kolonien auf der roten Seite des Agars beweisen Staphylokokken im Abstrichmaterial. Erfolgte kein Wachstum auf der Methicillin-haltigen, klaren Seite des Agars, konnten Methicillin-resistente Staphylokokken in der Probe ausgeschlossen werden.

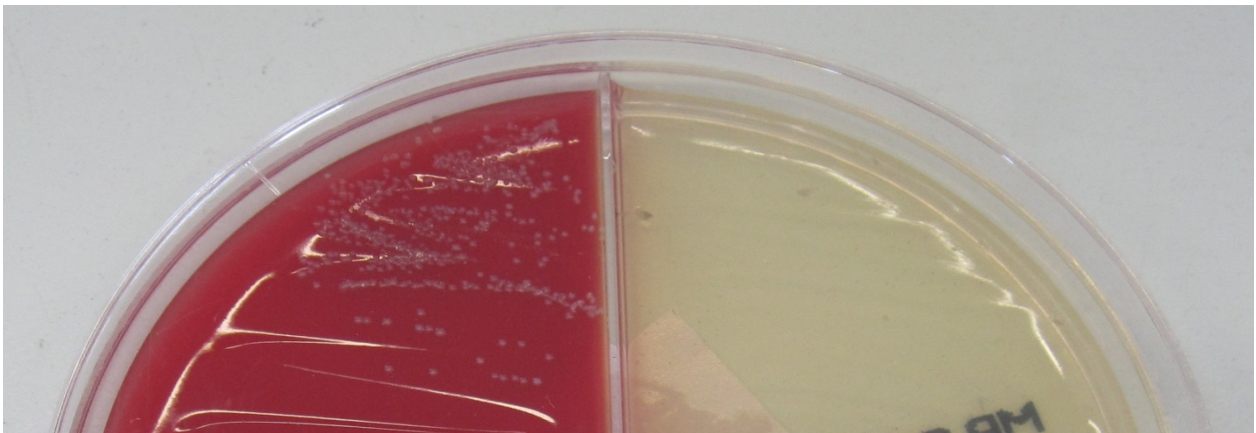


Abb. 5: Nachweis von Methicillin-sensiblen Staphylokokken

Kleine Kolonien auf der roten, nicht-methicillinhaltigen Seite des Agars weisen auf Staphylokokken im Probenmaterial hin. Auf der klaren, methicillinhaltigen Seite des Agars ist kein Wachstum erkennbar. Die nachgewiesenen Staphylokokken sind also nicht Methicillin-resistent, wodurch eine Besiedlung mit MRSA ausgeschlossen werden kann.

Wuchsen jedoch Kolonien auch auf der methicillinhaltigen Seite des Agars, wurde zunächst ein Schnelltest auf das penicillinbindende Protein 2a (PBP2a) durchgeführt. Fiel dieser positiv aus, wurde der Verdacht auf MRSA der entsprechenden Station telefonisch mitgeteilt.

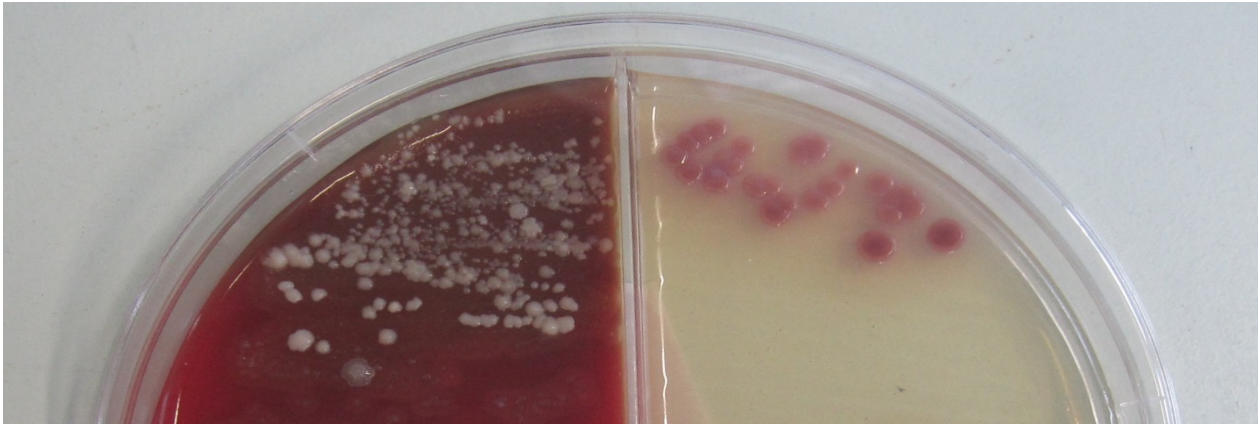


Abb. 6: Nachweis von Methicillin-resistenten Staphylokokken

Das Wachstum rosafarbener Kolonien auf der methicillinhaltigen Seite des Agars (rechts) deutet auf eine Besiedlung mit Methicillin-resistenten Staphylokokken hin.

Unabhängig davon wurde die Staphylokokkenkultur mit dem VITEK® 2 XL und der Staphylokokken-Karte P632 weiter untersucht. Dies dient zum einen der Validierung des Schnelltestbefundes und zum anderen der weiteren Differenzierung in einen möglichen BORSA (*borderline resistant staphylococcus aureus*).



Zeigte auch die Untersuchung durch den VITEK® 2 XL einen MRSA an, wurde der Endbefund der Station telefonisch mitgeteilt, es erfolgte eine Meldung an das Institut für Hygiene der Universität Bonn und das Isolat wurde kryokonserviert.

Abb. 7: Das Bedienfeld eines VITEK® 2 XL zur Identifikation der Spezies und Antibiotikaempfindlichkeitsprüfung

2.4.3 VRE

Das Screeningverfahren für VRE erfolgte mithilfe eines chromogenen VRE-Agars. Die Beimpfung erfolgte analog zu den oben genannten Verfahren. Bei nicht nachgewiesenem Wachstum konnte der negative Endbefund erhoben werden. Konnte jedoch das Wachstum rosafarbener Kolonien festgestellt werden, wurde der Station der Verdacht auf VRE-Besiedlung telefonisch mitgeteilt. Mit dem Massenspektrometer wurde daraufhin die Spezies identifiziert und mit dem VITEK® 2 XL und der Grampositiven-Karte P611 ein Resistogramm erstellt. Bei positivem Endbefund erfolgten die erneute Mitteilung des Befundes an die Station, eine Meldung an das Institut für Hygiene der Universität Bonn und die Kryokonservierung.

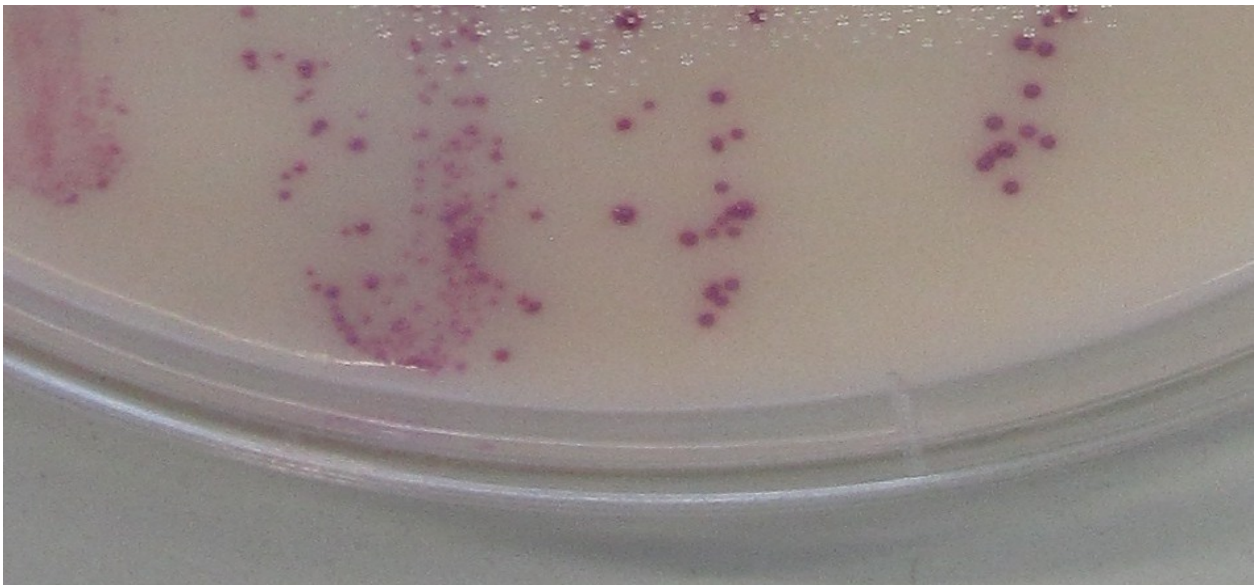


Abb. 8: Rosafarbene Kolonien auf dem Vancomycin-haltigen Agar deuten auf eine Besiedlung mit VRE hin

2.4.2 MRGN



Abb. 9:
Das verwendete Massenspektrometer.

Der Test auf MRGN erfolgte auf einem ESBL-Agar. Die Beimpfung des Agars erfolgte analog zum Verfahren beim Test auf MRSA. Die Platten wurden mindestens 18 Stunden bebrütet und in der Regel nach 22 Stunden abgelesen. Erfolgte kein Wachstum, wurde der negative Endbefund erhoben. Wurden jedoch Bakterienkulturen sichtbar, wurde die Spezies durch Massenspektrometrie (MALDI-TOF) identifiziert.

Zusätzlich wurde durch den VITEK® 2 XL mit der Gramnegativen-Karte N214 ein Resistogramm erstellt. Bei bekannter Besiedlung durch 4MRGN oder Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* wurde das Resistogramm mit der Gramnegativen-Karte N248 ermittelt.

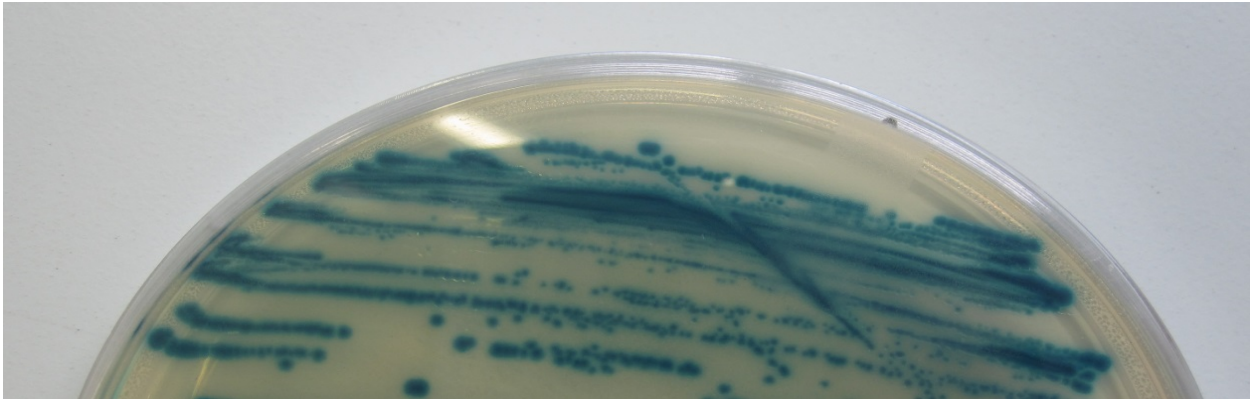


Abb. 10: Auf dem chromogenen ESBL-Agar sind blaue Kolonien sichtbar. Die weitere Identifizierung und die Erstellung des Resistogramms erfolgen mit dem VITEK® 2 XL

Danach konnte der endgültige Befund erhoben werden. Bei Erstnachweis wurde im Fall von 3MRGN oder 4MRGN eine Meldung an das Institut für Hygiene der Universität Bonn gemacht. Bei 4MRGN wurde zusätzlich die entsprechende Station über das Ergebnis telefonisch unterrichtet. Alle erstnachgewiesenen multiresistenten Isolate wurden kryokonserviert.

2.5 Die antiseptischen Ganzkörperwaschungen

Alle Patienten wurden täglich mit octenisan®-Waschhandschuhen (Wirkstoff: Octenidin) durch das Pflegepersonal nach den Vorgaben des Herstellers gewaschen. Weitere Inhaltsstoffe der Waschhandschuhe sind Wasser, Glycerin, Cocamidopropylbetain, Natriumlactat, Allantoin und Ethylhexylglycerin (Firma „schülke“, Herstellerinformationen).

Je nach Bedarf wurde eine Packung, die zehn Handschuhe enthält, in der Mikrowelle ca. 30 Sekunden bei 600 Watt aufgewärmt. In bestimmten Fällen wurde auf das Aufwärmen verzichtet. Für die verschiedenen Körperregionen

1. Gesicht, Nacken und Brust
2. Rechter Arm mit Achselhöhle
3. Linker Arm mit Achselhöhle
4. Unterleib vorne
5. Rechtes Bein
6. Linkes Bein
7. Rücken
8. Unterleib hinten



Abb. 11: Eine der verwendeten Mikrowellen zum Aufwärmen der Waschhandschuhe.

wurde jeweils ein frischer Handschuh verwendet. Die Haut wurde vollständig mit der antiseptischen Waschlösung benetzt. Schwieriger zu reinigende Regionen, wie zum Beispiel die Zehenzwischenräume, wurden ebenfalls sorgfältig gereinigt. In der Regel wurden die Waschungen von cranial nach caudal durchgeführt, wobei der Unterleib zuletzt gewaschen wurde.

Die Waschungen wurden üblicherweise im Rahmen der morgendlichen Körperpflege durchgeführt und ersetzen die konventionelle Körperpflege mit Waschlappen und Seifenlauge.



Abb. 12: Eine Packung der in dieser Studie verwendeten Waschhandschuhe.

2.6 Mundpflege

Die Mundpflege erfolgte in beiden Phasen der Studie mit ProntOral® (Wirkstoff: Polyhexamethylenbiguanidhydrochlorid) drei Mal täglich, falls ein MRE-Nachweis bekannt war. Ohne MRE-Nachweis wurde die Mundpflege mit Salviathymol® (Wirkstoff: verschiedene ätherische Öle) drei Mal täglich durchgeführt.

2.7 Plausibilitätskontrollen

Die erhobenen mikrobiologischen Befunde wurden einer Plausibilitätskontrolle unterzogen. Dies bedeutet im Wesentlichen, dass die Abstrichergebnisse, die in die statistische Datenauswertung eingeflossen sind, vorher geprüft wurden, um eine Verzerrung durch z.B. Fehler bei der Probengewinnung oder -auswertung zu verhindern. Dabei wurde unter anderem auf mikrobiologische Befunde, die außerhalb der Studie erhoben wurden, zurückgegriffen. War beispielsweise vor Verlegung in die neurologische Frührehabilitation eine Besiedlung mit einem MRE bekannt, so wurde die Konstellation eines negativen Aufnahmeabstrich mit positiven Folgeabstrich für den MRE, bei dem die Besiedlung vor Verlegung dokumentiert war, nicht als Neuerwerb dieses MRE gewertet.

Des Weiteren wurden auch klinische Aspekte berücksichtigt. Da diese Studie ein hygienisches Verfahren untersucht, wurde in Abgrenzung zum Antibiotic Stewardship die Möglichkeit eines Resistenzerwerbes unter antiinfektiver Therapie kritisch evaluiert, da dies keinen Neuerwerb eines MRE durch Transmission darstellen und somit die Bewertung des Verfahrens verzerren würde.

Darüber hinaus wurden wiederholte Nachweise eines multiresistenten Isolates in Folgeabstrichen, die außerhalb des Beobachtungszeitraumes dieser Studie lagen, herangezogen, um die hochwahrscheinliche Annahme eines Neuerwerbes dieses Isolates durch einen Erstnachweis innerhalb des Beobachtungszeitraumes zu untermauern. Gleichzeitig wurden im Falle eines einzigen MRE-Nachweises während des Beobachtungszeitraumes der Studie fehlende Nachweise ohne vorangegangene Sanierung eines MRE in Folgeabstrichen außerhalb des Beobachtungszeitraumes

dieser Studie verwendet, um die Annahme eines Fehlers bei der Probengewinnung (z.B. Patientenverwechslung) zu stützen und somit einer möglichen Verzerrung vorzubeugen.

2.8 Datenerfassung und statistische Auswertung

Zur Erfassung der Daten wurden die fachärztlichen mikrobiologischen Befunde in der elektronischen Patientenakte der jeweiligen Patienten herangezogen. Diese wurden dann in einer Microsoft Excel®-Tabelle zusammengefasst, nach Wochen gruppiert und farblich gekennzeichnet.

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem frei verfügbaren Programm PAST durchgeführt (Hammer et al., 2001).

Zusätzliche mikrobiologische Befunde, die außerhalb des Beobachtungszeitraumes erhoben wurden, wurden für eine Plausibilitätskontrolle verwendet, um die im Rahmen der Studie erhobenen Befunde weiter zu verifizieren. Es ist zu beachten, dass diese zusätzlichen Befunde keiner Systematik unterliegen, es wurden die verfügbaren Informationen, die sich von Patient zu Patient erheblich unterscheiden können, verwendet. Bei den mikrobiologischen Vor- und Folgebefunden wurden alle vorliegenden Abstrichergebnisse berücksichtigt, die nicht länger als ein Jahr vor oder nach dem Beobachtungszeitraum erhoben worden waren.

Um die Anwendungsraten für transurethrale Harnwegskatheter und Trachealkanülen zu berechnen, wurden die Angaben in den Pfl egetageskurven der Patienten verwendet. Auf ihnen ist für jeden Liegetag eines Patienten dokumentiert, welche Fremdmaterialien einliegen. Man teilt schließlich die Anzahl der Tage mit einliegendem Harnwegskatheter oder einliegender Trachealkanüle durch die Anzahl der Liegetage eines Patienten, um die Anwendungsrate für das entsprechende Gerät zu erhalten. Es ist zu beachten, dass die Anwendungsraten nur für den Beobachtungszeitraum der Studie berechnet wurden, wodurch die Gesamtliegedauer eines Patienten zur Berechnung der Anwendungsrate per Definition 28 Tage beträgt. Patienten, bei denen die Pfl egetageskurven aus dem Beobachtungszeitraum der Studie nicht vollständig archiviert wurden, wurden aus der Berechnung ausgeschlossen.

Da die Beatmungstage nicht erfasst wurden, ist unter der Anwendungsrate für Trachealkanülen analog zur Anwendungsrate von Harnwegskathetern der Anteil der Tage mit vorhandener Trachealkanüle an der Beobachtungszeit von 28 Tagen zu verstehen.

Zur Überprüfung der zugrundeliegenden Hypothesen: „Tägliche antiseptische Ganzkörperwaschungen haben einen signifikanten Einfluss auf die Besiedlung des Trachealsekretes mit multiresistenten Erregern“ und „Tägliche antiseptische Ganzkörperwaschungen haben einen signifikanten Einfluss auf die Besiedlung des Urins mit multiresistenten Erregern“, werden diese statistisch getestet. Hierfür bieten sich verschiedene statistische Verfahren an. Es wurden das beobachtete Quotenverhältnis (*odds ratio*) und das beobachtete relative Risiko (*risk ratio*) – sofern sinnvoll mit 95 %-Konfidenzintervall – in einer Vierfeldertafel berechnet. Hierbei ist zu beachten, dass die nicht durchgeführte antiseptische Ganzkörperwaschung als Risikofaktor, einen MRE neu zu erwerben, gewertet wurde. Zum Test der Maßzahlen auf Signifikanz werden bei großen Stichproben der Chi-Quadrat-Test oder der G-Test bevorzugt. Für diese Studie wurde aufgrund der geringen Stichprobengröße der Fisher-exact-Test angewendet (McDonald, 2014). Die H_0 lautet: „Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Populationen“, die H_A : „es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Populationen“. Ist der p-Wert kleiner gleich 0,05, wird die H_0 abgelehnt und H_A angenommen und das Testergebnis als signifikant interpretiert.

Für den Vergleich der Kontroll- und Interventionsgruppe wurden zusätzlich die kumulative Inzidenz und die Inzidenzdichte der MRE-Neuerwerbe berechnet.

Die Berechnung der kumulativen Inzidenz erfolgte nach folgender Formel:

$$I_k = \frac{n_{\text{Neuerwerb}}}{n} * 100$$

Wobei I_k die kumulative Inzidenz, $n_{\text{Neuerwerb}}$ die Anzahl von Patienten, bei denen ein Neuerwerb an MRE diagnostiziert wurde und n die Anzahl der Patienten in dieser Gruppe ist.

Die Berechnung der Inzidenzdichte erfolgte nach dieser Formel:

$$I_d = \frac{n_{\text{Neuerwerb}}}{n} * 1000$$

$$\sum_{i=1} P_{\text{Tage}}$$

Wobei I_d der Inzidenzdichte, $n_{\text{Neuerwerb}}$ der Anzahl an Patienten, bei denen ein Neuerwerb an MRE diagnostiziert wurde, und P_{Tage} der Anzahl an Patiententagen entspricht. Die Berechnung bleibt auf den Beobachtungszeitraum der Studie von 28 Tagen beschränkt, so dass die Anzahl der Patienten- bzw. Liegetage in allen Gruppen per Definition 28 Tage pro Patient beträgt.

Anmerkung: Bei der Berechnung der Inzidenzdichte gibt es international Unterschiede. Da diese Studie in Deutschland durchgeführt wurde, soll die Definition der Inzidenzdichte des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen herangezogen werden. Diese sieht im Unterschied zur Definition der *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* keine Beendigung des Beobachtungszeitraumes nach Eintreten des hier definierten primären Endpunktes „MRE-Neuerwerb“ vor. Bei der Präsentation der Ergebnisse wird die Inzidenzdichte nach Definition der CDC in Klammern angestellt, um die internationale Vergleichbarkeit zu verbessern.

2.9 Methodik des Vergleiches mit der Fachliteratur

Um die Ergebnisse dieser Studie mit anderen Arbeiten und der Fachliteratur zu vergleichen, wurden hauptsächlich Abfragen im Internet verwendet, insbesondere bei Google Scholar® und auf PubMed, dem Internetauftritt der US-amerikanischen nationalen Bibliothek der Medizin.

Nach Eingabe eines bestimmten Suchbegriffes oder der Kombination verschiedener inhaltlich zusammenpassender Begriffe wurden die Titel der gefundenen Arbeiten gesichtet und bezüglich eines möglichen Zusammenhanges mit unserer Studie bewertet. Sugerierte der Titel, dass eine ähnliche Untersuchung wie unsere durchgeführt worden war, wurde die Zusammenfassung der entsprechenden Studie analysiert und sofern ein wesentlicher Sachbezug bestand, auch im Diskussionsteil dieser Arbeit berücksichtigt.

3. Ergebnisse

Während des Studienzeitraumes wurden insgesamt 155 Patienten aufgenommen und 649 Proben für die Studie entnommen.

73 Patienten wurden in der ersten Hälfte des Jahres 2014 aufgenommen und der Kontrollgruppe zugewiesen. Der Interventionsgruppe wurden insgesamt 82 Patienten, die in der zweiten Jahreshälfte aufgenommen wurden, zugeordnet.

Aus der Studie ausgeschlossen wurden alle Patienten, die einen unvollständigen Probensatz aufwiesen. Nach Anwendung dieses Ausschlusskriteriums konnten für die Untersuchung des Trachealsekretes 18 Patienten der Kontrollgruppe und 54 Patienten der Interventionsgruppe in die Studie eingeschlossen werden. Für die Untersuchung des Urins konnten 18 Patienten in die Kontrollgruppe und 55 Patienten in die Interventionsgruppe eingeschlossen werden. Es ist zu vermerken, dass ein Patient in beiden Untersuchungsgruppen abgebildet sein kann.

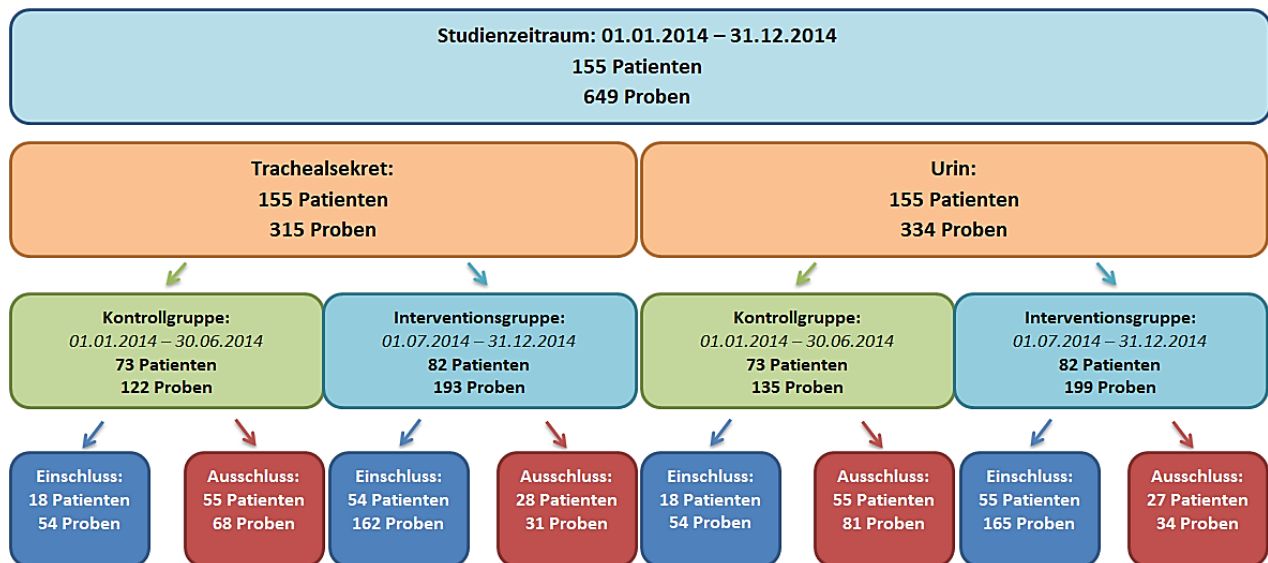


Abb. 13: Schematische Darstellung der Anzahl der Patienten, die während des Studienzeitraumes aufgenommen wurden und der Anzahl der Proben, die im Rahmen der Studie entnommen wurden und wie sich diese auf die verschiedenen Gruppen verteilen.

3.1 Device-Anwendungsraten

Die Anwendungsraten für Trachealkanülen betrug in der Kontrollgruppe der Kohorte Trachealsekret 88,89 %, in der Interventionsgruppe 87,5 %.

Für transurethrale Dauerkatheter konnte in der Kohorte Urin in der Kontrollgruppe eine Anwendungsrate von 91,1 % und in der Interventionsgruppe von 87,8 % errechnet werden.

In den Kontrollgruppen waren alle Datensätze bezüglich der einliegenden Geräte vollständig, in der Interventionsgruppe mussten für die Kohorten Trachealsekret und Urin 6 Datensätze wegen Unvollständigkeit von der Berechnung ausgeschlossen werden.

Da die Beatmungstage nicht erfasst wurden, ist ein Vergleich mit den Daten zur Anwendungsrate von Beatmungen des NRZ zum Modul ITS-KISS für neurologische Intensivstationen des Zeitraumes Januar 2011 bis Dezember 2015 nicht möglich. Der gepoolte arithmetische Mittelwert für die Anwendungsrate von Harnwegskathetern beträgt nach diesen Daten 89,60 % (NRZ-KISS, 2016).

Die Device-Anwendungsrate für Harnwegskatheter des in dieser Studie untersuchten Patientenkollektivs ist also sehr ähnlich zu der von Patienten neurologischer Intensivstationen des gleichen Zeitraumes.

3.2 Trachealsekret

3.2.1 Kontrollgruppe

Bei 3 der 18 Patienten der Kontrollgruppe konnte nach Anwendung der Plausibilitätskontrollen ein nosokomialer Neuerwerb eines MRE durch Transmission während des Beobachtungszeitraumes festgestellt werden.

Tab. 9: Ergebnisse zur Besiedlung des Trachealsekretes mit MRE vor den Waschungen. Fälle, in denen ein nosokomialer Neuerwerb nachgewiesen werden konnte, wurden hervorgehoben

Fallnr.:	Vorbefunde	Kontrollgruppe - Trachealsekret			Folgebefunde
		Aufnahme	Nach 2 Wochen	Nach 4 Wochen	
1	EC3	PA3		PA4	PA4
2					
3					
4					
5	EC3	EC3			EC3
6					
7					
8					
9					
10			MRSA	MRSA	MRSA
11					
12					
13	PA3		AB4		AB4
14					
15					
16					
17	VRE			PA3	
18		MRSA	MRSA	MRSA	MRSA

Grün: Abstrich negativ auf MRE.

Gelb: Abstrich positiv auf MRE, kein Neuerwerb während des Beobachtungszeitraumes durch Transmission.

Rot: Abstrich positiv auf MRE, Neuerwerb während des Beobachtungszeitraumes durch Transmission.

Die nachgewiesenen Spezies wurden wie folgt abgekürzt:

PA3 = *Pseudomonas aeruginosa* 3MRGN; PA4 = *Pseudomonas aeruginosa* 4MRGN;
 EC3 = *E. coli* 3MRGN; MRSA = Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*; AB4 =
Acinetobacter baumannii 4MRGN

3.2.2 Kontrollgruppe – Plausibilitätskontrollen

Im ersten Fall konnte bei Aufnahme ein Ciprofloxacin-sensibler *Pseudomonas aeruginosa* 3MRGN nachgewiesen werden. Der Patient erhielt in der zweiten Woche des Aufenthaltes eine antibakterielle Therapie mit Ciprofloxacin. Daher wurde der Nachweis des *Pseudomonas aeruginosa* 4MRGN in der vierten Woche des Aufenthaltes nicht als nosokomialen Neuerwerb im Sinne einer horizontalen Transmission gewertet, sondern als Resistenzerwerb unter antiinfektiver Therapie.

Bei dem Patienten des zehnten Falles war einen Monat vor Aufnahme auf die Station eine Screening-Untersuchung auf MRSA in einem externen Krankenhaus durchgeführt und negativ befundet worden. Der MRSA-Nachweis in der zweiten Woche wurde daher als nosokomialer Neuerwerb im Rahmen des stationären Aufenthaltes bewertet.

Beim dreizehnten Fall bestanden keine anamnestischen Hinweise auf eine Besiedlung mit *Acinetobacter baumannii*. Das nachgewiesene multiresistente Isolat konnte zwar in der vierten Woche des Aufenthaltes nicht nachgewiesen werden, ein sampling error ist allerdings sehr unwahrscheinlich, da *Acinetobacter baumannii* 4MRGN im weiteren Verlauf außerhalb des Beobachtungszeitraumes der Studie noch mehrfach bei diesem Patienten nachgewiesen wurde. Dieser Fall wurde daher als nosokomiale Übertragung beurteilt.

Patient siebzehn zeigte ebenfalls anamnestisch Hinweise für eine Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* 3MRGN. Das in der vierten Woche des Aufenthaltes nachgewiesene Isolat konnte während der restlichen Liegedauer des Patienten von zwei Wochen, die außerhalb des Beobachtungszeitraumes der Studie lagen, nicht mehr nachgewiesen werden. Es wurde aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit gegen einen Fehler bei der Abnahme oder Verarbeitung der Probe entschieden und der Fall als nosokomialer Neuerwerb eines MRE durch Transmission bewertet.

3.2.3 Kontrollgruppe – Inzidenz und Inzidenzdichte der MRE-Neuerwerbe

Da bei zwei Patienten ein MRE-Neuerwerb nach zwei Wochen Liegezeit nachgewiesen werden konnte, reduziert sich nach CDC-Definition der Inzidenzdichte die Gesamtzahl der Patiententage mit Risiko eines MRE-Neuerwerbes von 504 auf 476.

Somit können folgende epidemiologischen Kennzahlen berechnet werden:

Kumulative Inzidenz	=	16,67
Inzidenzdichte	=	7,94 (CDC: 6,30)

3.2.4 Interventionsgruppe

In der Interventionsgruppe konnte bei 9 von 54 Patienten nach Anwendung der Plausibilitätskontrollen ein nosokomialer Neuerwerb eines MRE durch Transmission während des Beobachtungszeitraumes festgestellt werden.

Tab. 10: Ergebnisse zur Besiedlung des Trachealsekretes mit MRE nach den Waschungen. Fälle, in denen ein nosokomialer Neuerwerb nachgewiesen werden konnte, wurden hervorgehoben

Interventionsgruppe - Trachealsekret					
Fallnr.:	Vorbefunde	Aufnahme	Nach 2 Wochen	Nach 4 Wochen	Folgebefunde:
1					
2	PA4		PA4		
3	SM3		AB3		AB4
4					
5			MRSA		
6					
7		KA3	KA3	KA3	KA3
8	MRSA	MRSA	MRSA	MRSA	MRSA
9					
10					
11		PA4			
12					
13					
14	EC3		EC3		
15		MRSA		MRSA	MRSA
16		AB3	AB3		
17	MRSA		MRSA	MRSA	MRSA
18				MRSA	MRSA
19				MRSA	MRSA
20					
21					
22					
23					
24	MRSA	MRSA	MRSA	MRSA	MRSA, PA4
25					
26			MRSA		MRSA
27					
28			MRSA	MRSA	MRSA
29					
30					
31	PA3			PA3	PA3
32					
33					

Fortsetzung Tab. 10: Ergebnisse zur Besiedlung des Trachealsekretes mit MRE nach den Waschungen. Fälle, in denen ein nosokomialer Neuerwerb nachgewiesen werden konnte, wurden hervorgehoben

Fallnr.:	Vorbefunde	Interventionsgruppe - Trachealsekret			Folgebefunde:
		Aufnahme	Nach 2 Wochen	Nach 4 Wochen	
34					
35					
36					
37					
38					
39			KP3	KP3	KP3, PA3
40	MRSA, EC3	MRSA		MRSA	MRSA, EC3
41					
42					
43			PA3		PA3
44					
45					
46				KA3	KA3, KA4
47	CF4, SM3		SM3		SM3
48					
49					
50					
51	MRSA	AB4	MRSA		MRSA, AB4
52	MRSA		MRSA	MRSA	
53	MRSA		MRSA/PA3	MRSA/PA4	MRSA, PA4
54					

Grün: Abstrich negativ auf MRE.

Gelb: Abstrich positiv auf MRE, kein Neuerwerb während des Beobachtungszeitraumes durch Transmission.

Rot: Abstrich positiv auf MRE, Neuerwerb während des Beobachtungszeitraumes durch Transmission.

Die nachgewiesenen Spezies wurden wie folgt abgekürzt:

PA4 = *Pseudomonas aeruginosa* 4MRGN; AB3 = *Acinetobacter baumannii* 3MRGN; MRSA = Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*; KA3 = *Klebsiella aerogenes* 3MRGN; EC3 = *E. coli* 3MRGN; PA3 = *Pseudomonas aeruginosa* 3MRGN; KP3 = *Klebsiella pneumoniae* 3MRGN; SM3 = *Serratia marcescens* 3MRGN; AB4 = *Acinetobacter baumannii* 4MRGN; CF4 = *Citrobacter freundii* 4MRGN

3.2.5 Interventionsgruppe – Plausibilitätskontrollen

Im Verlegungsbrief des Patienten des zweiten Falles war die Besiedlung des Trachealsekretes mit *Pseudomonas aeruginosa* 4MRGN dokumentiert worden. Dieser konnte im Aufnahmeabstrich zwar nicht nachgewiesen werden, die Annahme eines

nosokomialen Neuerwerbes der gleichen Spezies durch Transmission in der zweiten Woche des Aufenthaltes ist jedoch nicht sachgerecht.

Beim Patienten Nr. 3 bestanden anamnestisch keine Hinweise auf eine Besiedlung mit *Acinetobacter baumannii*. Das in der zweiten Woche nachgewiesene multiresistente Isolat konnte im weiteren Verlauf außerhalb des Beobachtungszeitraumes weiterhin nachgewiesen werden. Dieser Fall wurde daher als nosokomialer Neuerwerb bewertet.

Der fünfte Fall verlangt eine besonders kritische Einschätzung. Es bestanden keine anamnestischen Hinweise auf eine Besiedlung mit MRSA. Der Nachweis in der zweiten Woche des Aufenthaltes blieb einmalig. In den folgenden drei Monaten des Aufenthaltes mit wöchentlicher Probennahme, u.a. auch nasal, konnte MRSA nicht mehr nachgewiesen werden. Hier ist eine Kontamination wahrscheinlich, wobei unklar ist, ob diese bereits auf der Station, oder erst im Labor geschehen ist. Dieser Fall wurde daher nicht als nosokomialer Neuerwerb durch Transmission gewertet.

Das im vierzehnten Fall nachgewiesene multiresistente *Escherichia-coli*-Isolat konnte vor Aufnahme auf die Station extern mehrfach im Trachealsekret nachgewiesen werden. Die Annahme eines nosokomialen Neuerwerbes der gleichen multiresistenten Spezies bei MRE-negativem Aufnahmeabstrich erschien unwahrscheinlich.

Im Fall siebzehn war eine genitale Besiedlung mit MRSA im Verlegungsbrief dokumentiert worden. Zudem konnte MRSA bei Aufnahme nasal nachgewiesen werden. Es lag somit kein nosokomialer Neuerwerb vor.

Bei den Patienten der Fälle achtzehn, neunzehn, sechsundzwanzig und achtundzwanzig war eine Besiedlung mit MRSA anamnestisch nicht bekannt und MRSA konnte im weiteren Verlauf außerhalb des Beobachtungszeitraumes der Studie mehrfach nachgewiesen werden. Diese Fälle wurden daher als nosokomiale Übertragungen bewertet.

Im Fall neununddreißig zeigte sich ein während eines Voraufenthaltes durchgeführtes Screening negativ auf MRGN. Das in der zweiten Woche nachgewiesene multiresistente *Klebsiella-pneumoniae*-Isolat konnte im weiteren Verlauf mehrfach nachgewiesen werden. Der Fall wurde daher als nosokomialer Neuerwerb gewertet.

Beim Patienten des dreiundvierzigsten Falls gab es anamnestisch keine Hinweise auf eine Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* 3MRGN. Bei mehrfachem Nachweis dieses Isolates im Verlauf wurde dieser Fall als nosokomial übertragen bewertet.

Im Fall sechsvierzig gab es ebenfalls keine anamnestischen Hinweise auf Besiedlung mit *Klebsiella aerogenes* 3MRGN. Bei mehrfachem Nachweis im Verlauf wurde dieser Fall als nosokomialer Neuerwerb beurteilt.

Das im Fall siebenundvierzig nachgewiesene multiresistente Isolat von *Serratia marcescens* konnte während eines Voraufenthaltes bereits nachgewiesen werden und wurde als bekannte Besiedlung im Verlegungsbrief dokumentiert. Es ist somit trotz MRE-negativem Aufnahmeabstrich nicht von einem nosokomialen Neuerwerb auszugehen.

Auch bei den Fällen einundfünfzig und zweiundfünfzig war die Besiedlung mit MRSA vor Aufnahme bekannt. Es lag daher kein nosokomialer Neuerwerb durch Transmission vor. Im Fall dreiundfünfzig war die Besiedlung mit MRSA bekannt, es bestanden jedoch keine anamnestischen Hinweise auf eine Besiedlung mit multiresistentem *Pseudomonas aeruginosa*. Der Nachweis des MRSA in der zweiten Woche des Aufenthaltes wurde daher nicht als nosokomialer Neuerwerb bewertet, wohl aber der Nachweis des multiresistenten *Pseudomonas aeruginosa*.

3.2.6 Interventionsgruppe - Inzidenz und Inzidenzdichte der MRE-Neuerwerbe

Da bei sechs Patienten ein MRE-Neuerwerb nach zwei Wochen Liegezeit nachgewiesen werden konnte, reduziert sich nach CDC-Definition der Inzidenzdichte die Gesamtzahl der Patiententage mit Risiko eines MRE-Neuerwerbes von 1512 auf 1428. Somit können folgende epidemiologischen Kennzahlen berechnet werden:

Kumulative Inzidenz	=	16,67
Inzidenzdichte	=	7,94 (CDC: 6,30)

3.2.7 Vergleich von Kontroll- und Interventionsgruppe

Die Inzidenz und Inzidenzdichte der MRE-Neuerwerbe ist in Kontroll- und Interventionsgruppe gleich. Nach Anwendung der antiseptischen Ganzkörperwaschungen blieb die MRE-Transmissionsrate also unverändert.

Dies spiegelt sich auch nach Berechnung von *odds ratio* und *risk ratio* sowie den dazugehörigen p-Werten des Fisher-*exact*-Tests wider:

Bei einem beobachteten *odds ratio* und *risk ratio* von 1 (jeweils $p = 1$) wird die H_0 beibehalten. Somit kann statistisch kein Unterschied zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe angenommen werden. Das Risiko eines MRE-Neuerwerbes im Trachealsekret unterscheidet sich bei den mit antiseptischen Tüchern gewaschenen und nicht mit antiseptischen Tüchern gewaschenen Patienten nicht.

Tab. 11: Epidemiologische Kennzahlen vor und nach den Waschungen in der Kohorte Trachealsekret

<u>Trachealsekret:</u>	MRE-Neuerwerb	kein MRE-Neuerwerb	Total
Kontrollgruppe	3	15	18
Interventionsgruppe	9	45	54
Total	12	60	72

	Kumulative Inzidenz	Inzidenzdichte
Kontrollgruppe	16,67	7,94 (CDC: 6,3)
Interventionsgruppe	16,67	7,94 (CDC: 6,3)
Relativer Unterschied	±0 %	±0 %

	OR/RR	CI lwr	CI upr	p-Wert
<i>odds ratio</i>	1	-	-	1
<i>risk ratio</i>	1	-	-	1

OR = *odds ratio*, RR = *risk ratio*, CI lwr = untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalles, CI upr = obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalles. Die Werte in Klammern entsprechen der Inzidenzdichte nach Definition der CDC.

3.3 Urin

3.3.1 Kontrollgruppe

Bei 4 der 18 Patienten der Kontrollgruppe konnte nach Anwendung der Plausibilitätskontrollen ein nosokomialer MRE-Neuerwerb durch Transmission während des Beobachtungszeitraumes der Studie nachgewiesen werden.

Tab. 12: Ergebnisse zur Besiedlung des Urins mit MRE vor den Waschungen. Fälle, in denen ein Neuerwerb nachgewiesen werden konnte, wurden hervorgehoben

Fallnr.:	Vorbefunde	Kontrollgruppe - Urin		Folgebefunde
		Aufnahme		
		Nach 2 Wochen	Nach 4 Wochen	
1				
2				
3				
4		KP3		
5	EC3	EC3		
6				
7				
8			KP3	KP3
9				
10				
11				
12				
13			AB4	AB4
14				
15			MRSA	MRSA
16				
17	PA3		AB4	AB4
18				

Grün: Abstrich negativ auf MRE.

Gelb: Abstrich positiv auf MRE, kein Neuerwerb während des Beobachtungszeitraumes
 Rot: Abstrich positiv auf MRE, Neuerwerb während des Beobachtungszeitraumes durch Transmission.

Die nachgewiesenen Spezies wurden wie folgt abgekürzt:

KP3 = *Klebsiella pneumoniae* 3MRGN; EC3 = *E. coli* 3MRGN; AB4 = *Acinetobacter baumannii* 4MRGN; MRSA = Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*; PA3 = *Pseudomonas aeruginosa* 3MRGN

3.3.2 Kontrollgruppe – Plausibilitätskontrollen

Beim Patienten des achten Falls bestanden anamnestisch keine Hinweise auf eine Besiedlung mit *Klebsiella pneumoniae* 3MRGN. Allerdings war im Verlegungsbrief die antiinfektive Behandlung rezidivierender Harnwegsinfekte dokumentiert worden. Das in der zweiten Woche erstmalig nachgewiesene Isolat konnte im Verlauf des Aufenthaltes

außerhalb des Beobachtungszeitraumes der Studie weiterhin nachgewiesen werden. Der Fall wurde als nosokomialer MRE-Neuerwerb beurteilt.

Im dreizehnten und siebzehnten Fall bestanden bei Aufnahme keine Hinweise auf eine Besiedlung mit *Acinetobacter baumannii*. Bei mehrfachem Nachweis von *Acinetobacter baumannii* 4MRGN im Verlauf außerhalb des Beobachtungszeitraumes der Studie wurden diese Fälle ebenfalls als nosokomiale Übertragungen eines MRE bewertet.

Im Fall fünfzehn konnte MRSA während eines dreimonatigen Voraufenthaltes auf einer neurochirurgischen Intensivstation mit wöchentlichen Screening-Untersuchungen nicht nachgewiesen werden. Der MRSA-Nachweis in der vierten Woche des Aufenthaltes während des Beobachtungszeitraumes der Studie bei mehrfachem Nachweis im späteren Verlauf wurde als nosokomialer Neuerwerb gewertet.

3.3.3 Kontrollgruppe – Inzidenz und Inzidenzdichte der MRE-Neuerwerbe

Da bei einem Patienten ein MRE-Neuerwerb nach zwei Wochen Liegezeit nachgewiesen werden konnte, reduziert sich nach CDC-Definition der Inzidenzdichte die Gesamtzahl der Patiententage mit Risiko eines MRE-Neuerwerbes von 504 auf 490. Somit können folgende epidemiologischen Kennzahlen berechnet werden:

Kumulative Inzidenz	=	22,22
Inzidenzdichte	=	7,94 (CDC: 8,16)

3.3.4 Interventionsgruppe

In der Interventionsgruppe konnte bei 2 von 55 Patienten nach Anwendung der Plausibilitätskontrollen ein nosokomialer Neuerwerb eines MRE durch Transmission während des Beobachtungszeitraumes der Studie festgestellt werden.

Tab. 13: Ergebnisse zur Besiedlung des Urins mit MRE nach den Waschungen. Fälle, in denen ein Neuerwerb nachgewiesen werden konnte, wurden hervorgehoben

Fallnr.:	Vorbefunde	Interventionsgruppe - Urin			Folgebefunde
		Aufnahme	Nach 2 Wochen	Nach 4 Wochen	
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7		KA3	KA3	KA3	KA3
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					
23					
24					
25	PA3, PA4	PA4	PA3	PA4	
26					
27					
28					
29					
30	PA3	PA3			PA3
31					
32					
33					
34					
35					
36					
37					
38					
39					
40				KP3	KP3, PA3
41					
42					
43					

Fortsetzung Tab. 13: Ergebnisse zur Besiedlung des Urins mit MRE nach den Waschungen. Fälle, in denen ein Neuerwerb nachgewiesen werden konnte, wurden hervorgehoben

Fallnr.:	Vorbefunde	Interventionsgruppe - Urin			Folgebefunde
		Aufnahme	Nach 2 Wochen	Nach 4 Wochen	
44			PA3		PA3
45					
46					
47					
48					
49					
50					
51					
52	PA3, KP3		PA3/KP3		
53					
54					
55					

Grün: Abstrich negativ auf MRE.

Gelb: Abstrich positiv auf MRE, kein Neuerwerb während des Beobachtungszeitraumes durch Transmission.

Rot: Abstrich positiv auf MRE, Neuerwerb während des Beobachtungszeitraumes durch Transmission.

Die nachgewiesenen Spezies wurden wie folgt abgekürzt:

KA3 = *Klebsiella aerogenes* 3MRGN; PA4 = *Pseudomonas aeruginosa* 4MRGN; PA3 = *Pseudomonas aeruginosa* 3MRGN; KP3 = *Klebsiella pneumoniae* 3MRGN; AB4 = *Acinetobacter baumannii* 4MRGN

3.3.5 Interventionsgruppe – Plausibilitätskontrollen

In Fall Nr. 25 wurden *Pseudomonas aeruginosa* 3MRGN und *Pseudomonas aeruginosa* 4MRGN während des Beobachtungszeitraumes nachgewiesen. Beide Spezies konnten auch während eines Voraufenthaltes auf einer neurochirurgischen Intensivstation nachgewiesen werden. Es ist daher weder bei den 4MRGN Isolaten noch bei dem 3MRGN Isolat von einem Neuerwerb während dieses Aufenthaltes auszugehen.

Beim Patienten des vierzigsten Falls wurde vor Aufnahme in einem externen Krankenhaus ein MRGN-Screening durchgeführt, das keine Nachweise von MRE erbrachte. Darüber hinaus wurde das erstmalig in der vierten Woche des Aufenthaltes nachgewiesene multiresistente *Klebsiella-pneumoniae*-Isolat mehrfach im Verlauf

außerhalb des Beobachtungszeitraumes der Studie nachgewiesen. Dieser Fall wurde daher als nosokomialer MRE-Neuerwerb bewertet.

Im vierundvierzigsten Fall bestanden anamnestisch keine Hinweise auf eine Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* 3MRGN. Da diese Spezies auch weiterhin im Verlauf außerhalb des Beobachtungszeitraumes der Studie nachgewiesen werden konnte, wurde der Fall als nosokomialer Neuerwerb eines MRE beurteilt.

Bei Fall zweiundfünfzig konnten beide MRE vor Aufnahme nachgewiesen werden. Es ist daher nicht von einem nosokomialen Neuerwerb der MRE auszugehen.

3.3.6 Interventionsgruppe – Inzidenz und Inzidenzdichte der MRE-Neuerwerbe

Da bei einem Patienten ein MRE-Neuerwerb nach zwei Wochen Liegezeit nachgewiesen werden konnte, reduziert sich nach CDC-Definition der Inzidenzdichte die Gesamtzahl der Patiententage mit Risiko eines MRE-Neuerwerbes von 1540 auf 1526. Somit können folgende epidemiologischen Kennzahlen berechnet werden:

Kumulative Inzidenz	=	3,64
Inzidenzdichte	=	1,3 (CDC: 1,31)

3.3.7 Vergleich von Kontroll- und Interventionsgruppe

Während die kumulative Inzidenz und Inzidenzdichte der MRE-Neuerwerbe in der Kontrollgruppe 22,22 bzw. 7,94 betragen, konnten diese nach Anwendung der Intervention auf 3,64 bzw. 1,3 reduziert werden.

Dies entspricht einer Reduktion der Inzidenzdichte von 83,63 % (CDC: 83,95 %).

Bei einem beobachteten *odds ratio* von 7,57 ($p = 0,03$, $CI_{.95}$ 1,26 – 46,65) kann statistisch ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden und somit ein Zusammenhang zwischen fehlender antiseptischer Ganzkörperwaschung und MRE-Neuerwerben im Urin.

Die Berechnung der beobachteten *risk ratio* ergibt ein 6,11 fach ($p = 0,03$, $CI_{.95}$ 1,22 – 30,63) höheres Risiko für die Patienten, die nicht antiseptisch gewaschen wurden, einen MRE im Urin innerhalb von 4 Wochen Liegedauer neu zu erwerben.

Tab. 14: Epidemiologische Kennzahlen vor und nach den Waschungen in der Kohorte
Urin

<u>Urin:</u>	MRE-Neuerwerb	kein MRE-Neuerwerb	Total
Kontrollgruppe	4	14	18
Interventionsgruppe	2	53	55
Total	6	67	73

	Kumulative Inzidenz	Inzidenzdichte
Kontrollgruppe	22,22	7,94 (CDC: 8,16)
Interventionsgruppe	3,64	1,3 (CDC: 1,31)
Relativer Unterschied	-83,63 %	-83,63 % (CDC: -83,95 %)

	OR/RR	CI lwr	CI upr	p-Wert
<i>odds ratio</i>	7,57	1,26	46,65	0,03
<i>risk ratio</i>	6,11	1,22	30,63	0,03

OR = odds ratio, RR = risk ratio, CI lwr = untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalles, CI upr = obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalles. Die Werte in Klammern entsprechen der Inzidenzdichte nach Definition der CDC bzw. des darauf basierenden relativen Unterschiedes.

3.4 Ergebnisse zur Literaturrecherche

In der folgenden Grafik soll illustriert werden, wie viele Ergebnisse eine Suchanfrage erbrachte, wie viele Studien gesichtet wurden und welche Arbeiten anderer Wissenschaftler letzten Endes direkt mit unserer Studie verglichen wurden.

Tab. 15: Literaturrecherche mit PubMed

Plattform:	Suchbegriffe:	Ergebnisse:	Gelesen ID:	Vergleich ID:
PubMed	WHOLE BODY WASHING	73	28590235	7600827
			24913762	
			17932823	
			17900759	
			10631792	
			10631792	
			26688720	
			7600827	
	MDRO WASHING	2	25032821	
	UTI CHLORHEXIDINE	12	19712033	26631833
			26631833	
	TRACHEAL COLONISATION	63	28216018	
			18461894	
OCTENIDINE WHOLE BODY WASHING	1	10631792		
MRGN	28	28825186		
		27056563		
		17980660		
BACTERIURIA WASHING	12	2859350		

Diese Tabelle zeigt, wie viele Ergebnisse eine bestimmte Suchanfrage insgesamt erbrachte. In der 4. Spalte sind die Identifikationsnummern der gelesenen Studien gelistet, in der 5. Spalte die der Studien, die direkt mit unserer verglichen wurden (Stand: Juli 2018).

Unter den oben angegebenen Studien befand sich keine, die antiseptische Ganzkörperwaschungen beim gleichen Patientenkollektiv in Bezug auf die Besiedlung des Trachealsekretes und des Urins mit MRE untersuchte.

Die Suche mit Google Scholar® erbrachte eine Vielzahl an Ergebnissen.

Tab. 16: Literaturrecherche mit Google Scholar®

Plattform:	Suchbegriffe:	Ergebnisse:	Gesichtete Titel:	Gelesen:
Google Scholar	OCTENIDINE WHOLE BODY WASHING	747	1 - 100	5
	C. Spencer et al. (2013): <i>Daily bathing with octenidine on an intensive care unit is associated with a lower carriage rate of methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>			
	Patrick N. A. Harris et al. (2015): <i>Antiseptic Body Washes for Reducing the Transmission of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus: A Cluster Crossover Study</i>			
	Petra Gastmeier et al. (2016): <i>An observational study of the universal use of octenidine to decrease nosocomial bloodstream infections and MDR organisms</i>			
	Michael W. Climo et al. (2013): <i>Effect of Daily Chlorhexidine Bathing on Hospital-Acquired Infection</i>			
	Climo, Michael W. et al. (2009): <i>The effect of daily bathing with chlorhexidine on the acquisition of methicillin-resistant Staphylococcus aureus, vancomycin-resistant Enterococcus, and healthcare-associated bloodstream infections: Results of a quasi-experimental multicenter trial</i>			

Es wird gezeigt, wie viele Ergebnisse die Suchanfrage mit den genannten Schlagwörtern erbrachte. Gesichtete Titel bedeutet, dass die Titel der ersten einhundert Ergebnisse auf inhaltliche Kohärenz zu unserer Fragestellung untersucht wurden. Die 5. Spalte zeigt die Anzahl der gänzlich gelesenen Arbeiten, welche schließlich mit Autorennamen, Erscheinungsjahr und Titel aufgelistet werden (Stand: Juli 2018).

Die Ergebnisse wurden nach den Algorithmen der Suchmaschine nach Relevanz geordnet. Nach der Analyse der ersten einhundert Titel der gefundenen Arbeiten zeigte sich, dass anhand der Titel der darauffolgenden Veröffentlichungen kein verwendbarer sachlicher Bezug zu dieser Arbeit mehr angenommen werden konnte, weshalb darauf verzichtet wurde, die restlichen 647 Suchergebnisse in Augenschein zu nehmen.

Unter den aufgelisteten Arbeiten fand sich jedoch keine, die den Einfluss antiseptischer Ganzkörperwaschungen auf die Besiedlung des Trachealsekretes und des Urins mit MRE untersuchte.

4. Diskussion

Multiresistente Erreger stellen in der medizinischen Betreuung von Patienten der Neurorehabilitation ohne Zweifel eine große Herausforderung dar. Sie erhöhen Morbidität und Mortalität (RKI, 2012) und nicht zuletzt auch die Kosten (Roukens et al., 2017) in einem immer teurer werdenden Gesundheitssystem. Um diese Faktoren zu reduzieren, gilt es, Methoden zu finden, um die Neubesiedlung bzw. den nosokomialen Neuerwerb der Patienten mit multiresistenten Bakterien zu verringern oder im optimalen Fall zu vermeiden.

Das ideale Verfahren ist kostengünstig, verursacht keinen oder nur unwesentlichen Mehraufwand für Krankenhauspersonal, bekämpft wirksam alle antibiotikaresistenten Bakterien und schützt vor Neubesiedlungen bei unbedeutendem Nebenwirkungsprofil.

4.1 Hygienische Aspekte des untersuchten Verfahrens

4.1.1 Integration in den klinischen Alltag

Das untersuchte Verfahren stellt keinen Mehraufwand dar. Im Gegenteil: die unkomplizierte Aufbereitung der Waschhandschuhe auf Knopfdruck in der Mikrowelle wird aus Sicht der Pflege der Einrichtung, in der diese Studie durchgeführt wurde, einfacher empfunden, als die Vorbereitung einer konventionellen Körperwaschung. Nach der Waschung können die Handschuhe unkompliziert entsorgt werden. Die Entsorgung des Waschwassers, die Spülung der Waschschißel und die Entsorgung der Schmutzwäsche werden als aufwendiger empfunden. Das Verfahren kann somit ohnehin knappe Personalressourcen einsparen (Interview mit der Pflegedienstleitung der Station).

Aus Sicht der Patienten werden die Waschungen allgemein gut vertragen. Teilweise werden sie als angenehmer empfunden, wenngleich einige Patienten das Gefühl einer Waschung mit Waschlappen und Seifenlauge vermissen. Nebenwirkungen sind selten. In wenigen Fällen ist es zu einer Austrocknung der Haut gekommen, so dass Eucerin® Hautpflegecreme zusätzlich angewendet wurde. Ekzeme wurden selten beobachtet, zu

schwerwiegenden Komplikationen ist es durch die Waschungen während des Erhebungszeitraums nicht gekommen (Interview mit der Pflegedienstleitung der Station).

4.1.2 Wasser und Waschbecken als Infektionsquelle

Bei der allgemeinen Körperpflege werden üblicherweise eine Waschschiüssel mit Seifenlösung, Waschlappen und Handtücher zum Abtrocknen verwendet. Bei der Vorbereitung der Seifenlösung besteht bereits die Möglichkeit einer Kontamination des zum Waschen verwendeten Wassers z.B. am Wasserauslass durch Biofilmbildner oder Erreger, die feuchte Umgebungen bevorzugen (z.B. *Pseudomonas aeruginosa*). Beim Kontakt des Wassers mit Wunden oder Eintrittspforten von Kathetern kann es zur Übertragung und potentiell lebensbedrohlichen Infektion kommen. Auf Intensivstationen konnte durch endständige Wasserfilter eine signifikante Reduktion an Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* erreicht werden, was die Relevanz von Wasser als Infektionsquelle unterstreicht. Zur Kontrolle werden in medizinischen Einrichtungen halbjährliche mikrobiologische Untersuchungen des Wasser durch die Trinkwasserverordnung vorgeschrieben (Exner und Kistemann, 2004).

Das Waschbecken und der Siphon können ebenfalls eine Kontaminationsquelle darstellen (RKI, 2004). Durch Spritzwasser oder Abstellen der Waschschiüssel auf dem Waschbecken kann es zur Kontamination der Unterseite der Waschschiüssel kommen. Wird diese nun auf dem Nachttisch des Patienten abgestellt, ist eine Kontamination der Fläche wahrscheinlich. Gerade diese Fläche wird durch den Patienten sehr häufig berührt, wodurch eine hohe Gefahr der Übertragung besteht.

Diese Risiken werden durch die Anwendung der antiseptischen Waschhandschuhe eliminiert, da kein Kontakt zu Nasszellen nötig ist.

4.1.3 Übertragbarkeit auf andere Bereiche

Aufgrund der inhaltlichen Nähe der Behandlung auf einer frühneurorehabilitativen Station zu der Behandlung auf Intensivstationen könnten die Erkenntnisse dieser Studie auch auf Bereiche der Akut- und Maximalversorgung übertragbar sein. Hierbei soll das Augenmerk insbesondere auf die Vermeidung von Besiedlungen der Harnwege mit

MRE gerichtet werden. Zum Vergleich wurden Daten des NRZ-KISS zur Device-Anwendungsrate herangezogen werden. Da keine spezifischen Daten zu Stationen der neurologischen Frührehabilitation vorliegen, sollen die Daten neurologischer Intensivstationen mit internistischen Intensivstationen verglichen werden: auf neurologischen Intensivstationen beträgt der gepoolte arithmetische Mittelwert der Device-Anwendungsrate für Harnwegskatheter 82,6 %, auf internistischen Intensivstationen 78,66 % (Januar 2017 bis Dezember 2018). In dieser Studie war die Anwendungsrate mit ca. 87 – 91 % etwas höher, insgesamt jedoch vergleichbar. Betrachtet man nun die Überlegungen zum protektiven Effekt des untersuchten Verfahrens auf MRE-Besiedlungen des Urins, kann angenommen werden, dass die Erkenntnisse dieser Studie auf alle Bereiche übertragen werden können, in denen hohe Anwendungsraten für Harnwegskatheter und MRE-Prävalenzen bestehen – was gerade auf Intensivstationen der Fall ist.

Für den normalstationären Alltag erscheint die flächendeckende Anwendung des hier untersuchten Verfahrens jedoch nicht sinnvoll. Viele Patienten sind zur selbstständigen Körperpflege fähig, die MRE-Prävalenzen und Anwendungsraten für Harnwegskatheter sind deutlich niedriger. Allerdings könnten immobilisierte Patienten, insbesondere bei Nachweis einer MRE-Besiedlung, profitieren. Die selektive Anwendung der antiseptischen Ganzkörperwaschungen könnte also auch auf Normalstationen einen Vorteil bringen.

Eine Anwendung des Verfahrens in Bereichen der Neonatologie entfällt jedoch, da die Waschhandschuhe für Kinder unter 3 Jahren nach Herstellerinformation nicht geeignet sind. Möglicherweise können hier andere Wirkstoffe und Anwendungsarten zum Erfolg führen.

4.2 Mikrobiologische Aspekte

4.2.1 Die Besiedlung des Trachealsekretes

4.2.1.1 Vergleich mit der Fachliteratur

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt konnten keine anderen Arbeiten gefunden werden, die sich spezifisch mit der Besiedlung des Trachealsekretes mit MRE und antiseptischen Ganzkörperwaschungen befasst hatten.

Allerdings zeigte eine Studie, dass durch die Anwendung von Mupirocin-Nasensalbe und Ganzkörperwaschungen mit Chlorhexidin zweimal wöchentlich die Rate an durch MRSA verursachten Ventilator-assoziierten Pneumonien (VAP) signifikant reduziert werden konnte (Rumbak und Cancio, 1995).

Im Vergleich zu dieser Arbeit wurde in der vorliegenden Arbeit nicht die Häufigkeit von Infektionen untersucht, sondern die Neuakquisition multiresistenter Spezies. Des Weiteren wurde in der vorliegenden Studie Mupirocin-Nasensalbe nicht systematisch angewandt.

Da sich Maßnahmen zur Prävention der nosokomialen Pneumonie in erster Linie mit der Vermeidung einer Fehlbesiedlung des Oropharynx und des oberen GI-Traktes sowie der Reduktion von Makro- und Mikroaspirationen befassen (RKI, 2000), ist der Effekt antiseptischer Waschungen der Haut nicht mit dem Effekt einer antiseptischen Behandlung des Oropharynx als Infektionsreservoir für eine absteigende Kolonisation der tiefen Lungenwege zu vergleichen.

Die Anwendung antiseptischer Mundspülungen scheint jedoch das Risiko einer VAP signifikant zu verringern (Labeau et al., 2011).

Die Mundpflege der Patienten war in unserer Studie in Kontroll- und Interventionsgruppe gleich. Sie wurde standardmäßig mit Salviathymol® (Wirkstoffe: verschiedene ätherische Öle) durchgeführt, bei MRE-Nachweis hingegen mit ProntOral® (Wirkstoffe: Undecylenamidopropylbetain und Polihexanid).

Auf Grundlage dieser Arbeit muss die Hypothese:

„Tägliche antiseptische Ganzkörperwaschungen haben einen signifikanten Einfluss auf die Besiedlung des Trachealsekretes mit multiresistenten Erregern“ abgelehnt werden.

4.2.1.2 Hypothesen zur fehlenden Beeinflussung der MRE-Transmissionsrate

Die absolute Belastung der Patienten mit MRE im Trachealsekret wird allein beim Betrachten der Datentabellen ersichtlich. So weisen in der Interventionsgruppe 23 von 54 Patienten (Fall 5 bei vermuteter Fehldiagnose nicht eingeschlossen, s.a. Ergebnisteil) bei Aufnahme oder im Verlauf eine Kolonisation mit multiresistenten Spezies auf, entsprechend einer Rate von 42,59 %. Es ist also fast jeder zweite Patient in dieser Kohorte durch eine durch MRE verursachte Pneumonie gefährdet.

Ein wesentlicher Pathomechanismus ist durch einliegende Endotrachealtuben oder Trachealkanülen bedingt. Hierbei kommt es zu subglottischen Ansammlungen von Sekret, das mit pathogenen Bakterien besiedelt ist. Diese stammen meist aus den oropharyngealen Schleimhäuten, können aber auch im Sinne eines endogen-retrograden Geschehens aus dem Magen stammen. Dadurch kann das distale Ende des einliegenden Tubus kontaminiert werden. Durch die positiven Beatmungsdrücke gelangen schließlich kontaminierte Sekretröpfchen in die distalen Abschnitte des Trachealsystems (Morehead und Pinto, 2000).

Während dieser Inokulationsweg für *Enterobacterales* und MRSA bei vorhandener Besiedlung des Rachens wichtig ist, scheinen Besiedlungen mit *Pseudomonas spp.* unabhängig davon zu sein. Diese geschehen meist *de novo* (Morehead und Pinto, 2000) und unterliegen damit wahrscheinlich einer exogenen Kontamination z.B. über die Beatmungsausrüstung.

Bei Betrachtung dieser Inokulationswege wird deutlich, dass eine oberflächliche Waschung der Haut wahrscheinlich keinen unmittelbaren Einfluss auf die Übertragungswege hat. Im Vordergrund stehen weiterhin die Vermeidung einer Fehlbesiedlung des Oropharynx durch adäquate Mundpflege und die Vermeidung von Mikroaspirationen. Eine konsequente Sanierung MRSA-besiedelter nasaler Schleimhäute könnte ebenfalls eine Besiedlung des Trachealsekretes mit MRSA verhindern und die Gefahr einer MRSA-Pneumonie senken.

4.2.2 Die Besiedlung des Urins

4.2.2.1 Vergleich mit der Fachliteratur

In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass tägliche Ganzkörperwaschungen mit Chlorhexidin und die kurzzeitige Anwendung von Mupirocin-Nasensalbe eine Bakteriurie bei männlichen Intensivpatienten verringern können (Huang et al., 2016).

Diese Arbeit kam zu ähnlichen Schlüssen wie die hier vorgestellte Untersuchung, da die Anwendung täglicher Ganzkörperwaschungen mit Octenidin die Rate an neu erworbenen MRE im Urin signifikant zu verringern scheint, auch wenn Mupirocin-Nasensalbe nicht systematisch angewandt wurde.

Andere Studien, die sich mit antiseptischen Ganzkörperwaschungen und Bakteriurie mit multiresistenten Erregern befassten, liegen bis dato nicht vor.

Auf Grundlage dieser Arbeit wird die Hypothese:

„Tägliche antiseptische Ganzkörperwaschungen haben einen signifikanten Einfluss auf die Besiedlung des Urins mit multiresistenten Erregern“
angenommen.

4.2.2.1 Hypothesen zum protektiven Effekt der Intervention auf die MRE-Transmission

Die Leiste gilt als geeigneter Entnahmeort für die Überwachung von gramnegativen MRE; eine spontane Dekolonisation ist selten. Dies lässt darauf schließen, dass dort gute Wachstumsbedingungen für gramnegative Erreger vorherrschen und eine entsprechend hohe Keimdichte vorliegt. In der Kontrollgruppe der hier vorgestellten Studie betrug die Rate der durchgehenden Katheterisierung mit einem transurethralen Harnwegskatheter 88,9 %, in der Interventionsgruppe 87,3 %. Bedenkt man zudem die anatomische Nähe des Blasenkatheters zum Anus, zur Leiste und der äußeren Harnröhrenöffnung, so wird deutlich, dass die tägliche antiseptische Waschung dieser Körperregion die Wahrscheinlichkeit einer Kontamination des Harnwegskatheters und folglich der Harnwege des Patienten beeinflussen kann. MRE, die aus dem Darm über den Stuhl in die Perianal-, Leisten- und schließlich Urogenitalregion im Sinne eines retrograd-exogenen Geschehens gelangen, werden durch die antiseptischen

Waschungen dieser Körperregionen an der Übertragung auf die Harnwege des Patienten gehindert.

Da in dieser Studie nicht die Häufigkeit von Harnwegsinfekten sondern die Kolonisation untersucht wurde, bleibt letztlich offen, ob die tägliche antiseptische Waschung auch einen Effekt auf die Infektionsrate haben. Lediglich 10 % der Patienten mit asymptomatischer Bakteriurie entwickeln schließlich einen Harnwegsinfekt und bei weniger als 5 % der Patienten kommt es zur Bakteriämie (RKI, 2015a).

Aufgrund der neurologischen Beeinträchtigungen von Patienten der Frührehabilitation ergeben sich jedoch Schwierigkeiten bei der Übertragbarkeit der Definition des Harnwegsinfektes.

Nach Definition des NRZ-KISS besteht ein symptomatischer Harnwegsinfekt, wenn eine Bakteriurie $\geq 10^5$ CFU / ml (weniger als drei verschiedene Spezies) vorliegt und mindestens eines der folgenden klinischen Symptome: Fieber $> 38,0$ °C, suprapubisches Spannungsgefühl / Spannungsgefühl oder Schmerzen im costovertebralen Winkel ohne andere Ursache, Harndrang / erhöhte Miktionsfrequenz / Dysurie bei Patienten ohne transurethralen Harnwegskatheter.

Bei querschnittgelähmten Patienten oder bewusstlosen Patienten fehlen diese klinischen Anzeichen eines Harnwegsinfektes häufig. Die zurzeit gültige Definition eines klinisch relevanten Harnwegsinfektes bei querschnittgelähmten Patienten sind eine Bakteriurie $\geq 10^5$ CFU / ml und eine Leukozyturie von ≥ 100 / ml (Arbeitskreis Neuro-Urologie der Deutschsprachigen Medizinischen Gesellschaft für Paraplegie, 2016).

Auf Grundlage dieser Definition sind tägliche antiseptische Waschungen, die eine Bakteriurie zu verringern oder zu verhindern scheinen, zur Infektionsprophylaxe bei neurologisch beeinträchtigten Patienten geeignet. Ein positiver Effekt auf die Infektionsrate ist daher wahrscheinlich.

4.3 Wirtschaftliche Aspekte

Da die Gesundheitsökonomie einen zunehmenden Stellenwert genießt, sollen im Folgenden die Kosten und mögliche Kostenersparnisse des untersuchten Verfahrens erläutert werden.

4.3.1 Vergleich von Material- und Medikamentenkosten

Die Erfassung der Kosten des untersuchten Verfahrens ist aufgrund mangelnder geschäftlicher Daten in dieser Studie nur eingeschränkt möglich. Es liegen keine Daten zu zusätzlichen Kosten durch Logistik oder Lagerung, die durch die Beschaffung der Waschhandschuhe entstehen, vor. Daher werden in der Folgenden beispielhaften Analyse nur die reinen Materialkosten der Waschhandschuhe mit den Medikamentenkosten einiger gängiger intravenös verabreichten Antiinfektiva verglichen. Die Information zum Preis der Waschhandschuhe wurde durch eine Suche im Internet gewonnen. Dabei wurde auf ein Angebot der „frw Hygieneberatung GmbH“ mit Sitz in Mönchengladbach zurückgegriffen, das 24 x 10 octenisan® Waschhandschuhe für 114,00 € exklusive Versandkosten beinhaltet (Stand: 11.08.2019). Dadurch ergibt sich ein Einzelpreis von 4,75 € für eine Packung mit zehn Waschhandschuhen, die für eine antiseptische Ganzkörperwaschung ausreicht.

Die Medikamentenpreise wurden durch die App „Arznei aktuell“ (Version 2.2.6, Datenstand: 15.07.2019) der „ifap GmbH“ ermittelt. Als Hersteller der in der Kostenaufstellung genannten Präparate wurde „HEXAL®“ ausgewählt, da dieses Unternehmen einer der führenden Hersteller der in Kliniken häufig genutzten Generika ist. Der Preis in Klammern hinter dem Wirkstoff entspricht dem Einzelpreis einer Ampulle des Präparates. Die Dosierung der Präparate wurde nach Fachinformation als Standarddosierung für Erwachsene angegeben. Dosisverringerungen durch z.B. Niereninsuffizienz wurden nicht berücksichtigt. Die angegebene Dosierung des Ceftazidims ist die Maximaldosis und wird im klinischen Alltag nicht immer gegeben.

Amortisation bedeutet hier, wie weit die Inzidenz einer Infektion, die mit dem angegebenen Präparat behandelt würde, sinken muss, damit Kostenneutralität entsteht. Kostenneutralität bezeichnet den Punkt, an dem zusätzliche Materialkosten durch Waschhandschuhe und eingesparte Medikamentenkosten gleich sind.

Tab. 17: Tabellarische Übersicht über die Medikamentenkosten, die bei der Behandlung einer Infektion in der Standarddosierung des entsprechenden Präparates täglich bzw. wöchentlich entstehen. Der Preis in Klammern entspricht dem Einzelpreis. Amortisation gibt an, wie weit die Inzidenz einer Infektion, die mit dem entsprechenden Präparat behandelt würde, sinken muss, damit zusätzliche Material- und eingesparte Medikamentenkosten gleich sind

Antibiotika der Firma HEXAL®	Dosierung	Kosten/Tag	Kosten/Woche	Amortisation
Meropenem 1 g (39,10 €)	3x/Tag	117,30 €	821,10 €	-16,2
Pip./Taz. 4 g/0,5 g (27,01 €)	3x/Tag	81,03 €	567,21 €	-23,4
Ceftazidim 2 g (38,96 €)	3x/Tag	116,88 €	818,16 €	-16,3
octenisan® WH 10 Stück (4,75 €)	1x/Tag	4,75 €	33,25 €	-

Pip. = Piperacillin, Taz. = Tazobactam, WH = Waschhandschuh.

Um ein greifbares Beispiel zu geben, sollen zwei gedachte Kollektive von 100 Patienten mit 4 Wochen Liegedauer pro Patient betrachtet werden. In der folgenden Tabelle werden diese als „Kontrollgruppe“ und als „Interventionsgruppe“ bezeichnet. In der Kontrollgruppe werden tägliche antiseptische Ganzkörperwaschungen im Gegensatz zur Interventionsgruppe nicht durchgeführt. Anschließend werden die in dieser Studie ermittelten Inzidenzen der Kontroll- und Interventionsgruppe von MRE-Neuerwerben im Urin als Surrogat für eine Inzidenz von Harnwegsinfekten verwendet, die mit Meropenem behandelt werden müssen. Der Berechnung der Meropenem-Kosten liegt eine Therapiedauer von 7 Tagen in der Standarddosierung zugrunde (821,10 €, s.o.). Diese Therapiekosten wurden anschließend mit der Inzidenz multipliziert. Für die Berechnung der Kosten durch Waschhandschuhe wurden Materialkosten von 4,75 € pro Tag pro Patient (s.o.) angenommen.

Tab. 18: Tabellarische Gegenüberstellung der Kosten für Meropenem und Waschhandschuhe. Es werden Kosten dargestellt, die in zwei gedachten Kollektiven von 100 Patienten mit einer Liegedauer von 4 Wochen pro Patient durch Medikamente und Waschhandschuhe entstehen würden

<u>100 Patienten, 4 Wochen:</u>	HWI-Inzidenz:	MPM-Kosten:	WH-Kosten:	Gesamtkosten:
Kontrollgruppe	22,22	18.244,84 €	0 €	18.244,84 €
Interventionsgruppe	3,64	2.988,80 €	13.300 €	16.288,80 €
				-1.956,44 €

In der Kontrollgruppe finden im Gegensatz zur Interventionsgruppe keine täglichen antiseptischen Ganzkörperwaschungen statt. Der HWI-Inzidenz liegen die jeweiligen Inzidenzen, die in dieser Studie für MRE-Neuerwerbe im Urin ermittelt wurden, zugrunde. Für die Kosten für Meropenem wurde eine einwöchige Therapie in der Standarddosierung zu 821,10 € (s.o.) angenommen. Da in der Kontrollgruppe keine Waschungen durchgeführt wurden, entstehen hier keine Kosten. In der Interventionsgruppe wurden Materialkosten von 4,75 € pro Tag durch die Waschhandschuhe angenommen.

HWI = Harnwegsinfekt, MPM = Meropenem, WH = Waschhandschuh.

Würde in einem 100-Betten-Haus die Inzidenz von Infektionen, die mit Meropenem behandelt werden müssen, durch tägliche antiseptische Ganzkörperwaschungen analog zu den Ergebnissen für MRE-Neuerwerbe im Urin in dieser Studie gesenkt werden, könnten ungefähr 15.000 € pro Monat an Medikamentenkosten gespart werden. Dieser Ersparnis stehen jedoch die zusätzlichen Materialkosten von ca. 13.000 € entgegen.

Bei gleicher Berechnungsweise mit den Kosten z.B. für Piperacillin/Tazobactam als Grundlage kann eine Kostensteigerung von ungefähr 2.700 € durch Materialkosten ermittelt werden.

Es wird deutlich, dass eine Gesamtersparnis durch Einsparung von Medikamentenkosten nach Abzug der zusätzlichen Materialkosten durch die Waschhandschuhe stark von der Senkung der Inzidenz behandlungspflichtiger Infektionen und den Kosten für das entsprechende Antibiotikum abhängt.

4.3.2 Zeitersparnis für medizinisches Personal

Das untersuchte Verfahren entlastet das Pflegepersonal und setzt somit Personalressourcen frei, die den Aufgabenfeldern abseits der Körperpflege zugeführt

werden können. Somit kann durch die antiseptischen Ganzkörperwaschungen dem Pfliegenotstand entgegengewirkt werden.

Aus eigener Erfahrung durch ärztliche Tätigkeit auf einer Station mit 5 Isolationszimmern entsteht ein Zeitverlust von ca. 2 Minuten durch An- und Ablegen von Handschuhen, Schutzkittel und ggf. auch Mundschutz und Haube. Bei durchschnittlich zwei bis drei Patientenkontakten pro Tag summiert sich der Zeitverlust somit auf 20 – 30 Minuten.

Aber auch schwierig zu messende Faktoren spielen eine Rolle: nicht selten befinden sich nicht alle nötigen Materialien in der Nähe des Patientenzimmers und müssen z.B. von anderen Stationen oder aus dem Lager besorgt werden. Durch Verzögerungen dieser Art entstanden nach eigener Erfahrung Zeitverluste von bis zu 15 Minuten vor Betreten eines Patientenzimmers. Zudem entstehen weitere Zeitverluste, wenn beispielsweise bei komplizierten Punktionen von Gefäßen oder Körperhöhlen nicht eingeplantes Material wie zusätzliche periphere Venenverweilkanülen oder Punktionssets aus dem Lager besorgt werden müssen, da jedes Verlassen oder Betreten des Isolationszimmers eine Verzögerung bedingt.

Da durch das untersuchte Verfahren die MRE-Rate und somit auch die Zahl isolationspflichtiger Patienten gesenkt werden kann, ist eine Zeitersparnis beim medizinischen Personal zu erwarten – wenngleich dieser Effekt durch diese Studie nicht objektiviert werden kann.

4.4 Integration des Verfahrens in eine Bündelstrategie

Bei der Prävention nosokomialer Infektionen und der Verbreitung von multiresistenten Erregern kommen viele evidenzbasierte Maßnahmen zum Einsatz. Von entscheidender Bedeutung ist die Zusammenfassung dieser Maßnahmen, um eine sinnvolle Bündelstrategie zu formulieren – denn nur in der Summe der Wirksamkeiten der Einzelmaßnahmen kann der maximale Effekt erzielt werden.

Diese Studie gibt erste Hinweise darauf, dass tägliche antiseptische Ganzkörperwaschungen Harnwegskatheter-assoziierte Infektionen verhindern können. Daher ist die Durchführung infektiologischer Folgestudien mit größerer Fallzahl sinnvoll, um die Evidenz der Waschungen möglicherweise zu stärken. So könnte das hier vorgestellte Verfahren ggf. in bestehende Bündelstrategien integriert werden.

4.5 Schlussfolgerungen

Auf Grundlage dieser Arbeit und des Vergleiches mit der Fachliteratur können tägliche antiseptische Ganzkörperwaschungen ohne zusätzliche Maßnahmen zur Reduktion der Besiedlung des Trachealsekretes mit MRE nicht uneingeschränkt empfohlen werden. Die Händehygiene des Personals, die Mundpflege beim Patienten und die nasale MRSA-Sanierung scheinen neben anderen Faktoren die Hauptrolle bei der Prävention nosokomialer Besiedlungen der Trachealschleimhaut mit MRE bzw. nosokomialer oder Ventilator-assoziierten Pneumonien zu spielen.

In Bezug auf die Besiedlung des Urogenitaltraktes mit multiresistenten Erregern scheinen die antiseptischen Waschungen jedoch einen protektiven Effekt auszuüben.

Die Empfehlungen der KRINKO zur Prävention Katheter-assoziiierter Harnwegsinfektionen beziehen sich derzeit auf die Waschung des äußeren Genitale mit Trinkwasser und Seifenlotion, eine Empfehlung zur Verwendung antiseptischer Zusätze liegt nicht vor (RKI, 2015a).

Auf Grundlage dieser Studie erscheint die Durchführung weiterer Untersuchungen – insbesondere mit höherer Fallzahl – sinnvoll, um die Empfehlung der KRINKO gegebenenfalls um die Anwendung antiseptischer Substanzen zu ergänzen.

Aus medizinökonomischer Sicht bestehen Hinweise darauf, dass durch das untersuchte Verfahren zwar erhöhte Materialkosten entstehen, diese jedoch durch eingesparte Medikamentenkosten und Personalressourcen aufgewogen werden können. Es ist also möglich, dass die antiseptischen Ganzkörperwaschungen Vorteile für den Patienten bringen, ohne zusätzliche Kosten zu verursachen.

4.6 Einschränkungen der Studie

Im Vordergrund der kritischen Einschätzung der eigenen wissenschaftlichen Arbeit stehen die Unterschiedlichen Fallzahlen in Kontroll- und Interventionsgruppe und die Tatsache, dass vor Aufnahme bekannte Erreger nicht im Aufnahmescreening nachgewiesen wurden. Des Weiteren soll diskutiert werden, ob Ergebnisse mikrobiologischer Untersuchungen anderer anatomischer Regionen die Ergebnisse dieser Studie weiter untermauert hätten.

4.6.1 Unterschiedliche Fallzahlen

Die Unterschiedliche Fallzahl bedingt eine Verschlechterung der Vergleichbarkeit der Kontroll- und Interventionsgruppe. Auch wenn ähnlich viele Patienten in den beiden Hälften des Jahres 2014 aufgenommen wurden, konnte nur ein Drittel der Fallzahlen in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Interventionsgruppe erreicht werden.

Bei der Sammlung der Daten zeigte sich, dass die Abstriche zu Beginn der Studie nicht systematisch entnommen worden waren. Daher wiesen viele Patienten der Kontrollgruppe eine unvollständige Abstrichserie auf und mussten aus der Studie ausgeschlossen werden. Um eine ausreichende Vergleichbarkeit gewährleisten zu können, wurden die Einschlussparameter für beide Gruppen reduziert. Ein ursprünglich wöchentlich geplanter Vergleich der Gruppen wäre aufgrund einer zu geringen Fallzahl in der Kontrollgruppe nicht sinnvoll gewesen.

4.6.2 Geringe Fallzahlen

Der Stichprobenumfang in dieser Arbeit ist grundsätzlich als gering anzusehen. Erst ab einer Fallzahl von ungefähr eintausend können durch Anwendung verschiedener statistischer Testverfahren (Chi-Quadrat, G-Test, Fisher-exact-Test) ähnliche p -Werte berechnet werden (McDonald, 2014).

Die Geringe Fallzahl wird auch in Hinblick auf die sehr breiten 95 %-Konfidenzintervalle bei der Berechnung der *odds* und *risk ratio* in der Urin-Kohorte deutlich. Das tatsächliche Risiko eines MRE-Neuerwerbes im Urin ist möglicherweise also wesentlich höher oder geringer als in dieser Arbeit berechnet worden ist. Um die Ergebnisse dieser Studie, die auf eine signifikante Abhängigkeit von täglichen antiseptischen Ganzkörperwaschungen und der Reduktion von MRE-Neuerwerben im Urin hindeuten, zu überprüfen, sind weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlen vonnöten.

4.6.3 Im Aufnahmeabstrich nicht nachgewiesene Erreger

Es wurde offensichtlich, dass man sich nicht allein auf die Ergebnisse der Abstriche beschränken kann, um der realen Situation gerecht zu werden.

Für die Verifizierung der Ergebnisse musste mehrfach auf mikrobiologische Befunde, die außerhalb der Studie erhoben wurden, zurückgegriffen werden. Günstig war in diesen Fällen, dass Patienten der Frühneurorehabilitation meist auf Intensivstationen behandelt wurden, auf denen mikrobiologische Screening-Untersuchungen auf MRE durchgeführt wurden. Bekannte Erreger wurden daher in den Verlegungsbriefen dokumentiert. Ist im Arztbrief dokumentiert, dass eine Besiedlung mit einem bestimmten MRE bekannt ist, so ist es nicht sachgerecht, einen Nachweis in den Folgeabstrichen der Studie bei nicht vorhandenem Nachweis im Aufnahmescreening als Neuerwerb während des Aufenthaltes in der Neurorehabilitation zu werten.

Ein negatives Abstrichergebnis schließt keinesfalls eine Besiedlung mit multiresistenten Erregern aus. Die Basishygienemaßnahmen entsprechend den KRINKO Empfehlungen beim Umgang mit dem Patienten sind also ungeachtet eines MRE-negativen Abstrichergebnisses stets einzuhalten.

4.6.4 Fehlende Betrachtung anderer anatomischer Gegenden

Im Hinblick auf die Besiedlungsrate des Trachealsekretes mit MRSA wären systematische Untersuchungen auf eine nasale Kolonisation mit MRSA sicherlich hilfreich gewesen, um eine endogen-retrograde Autoinokulation des Trachealsekretes von einer nosokomialen Transmission zu unterscheiden. Ohne das nasale Screening bei Aufnahme ist nicht auszuschließen, dass ein Patient, der vor Aufnahme eine nasale Besiedlung mit MRSA aufwies und es während des Aufenthaltes zur endogen-retrograden Autoinokulation des Trachealsekretes gekommen ist, fälschlicherweise als Fall bewertet wird, in dem eine MRE-Transmission stattgefunden hat.

Zur weiteren Evaluation des Verfahrens wären systematische mikrobiologische Untersuchungen des Stuhls und der Leiste ebenfalls hilfreich gewesen. Man hätte so möglicherweise einen Zusammenhang zwischen den MRE im Darm, in der Leiste und im Urin herstellen können. Hätte sich in der Kontrollgruppe gezeigt, dass MRE, die im Darm nachgewiesen wurden, im Verlauf auch die Leiste und den Urin besiedelt hätten, und wäre dieser Weg der Autoinokulation in der Interventionsgruppe nachweislich unterbrochen worden, läge eine leicht nachvollziehbare und beweisende Erklärung für die Wirksamkeit des Verfahrens vor.

5. Zusammenfassung

Einleitung

Infektionen mit multiresistenten Erregern bei Intensivpatienten und Patienten neurologischer Frührehabilitationsstationen erhöhen die Morbidität, Mortalität und die Kosten im Gesundheitssystem. Mit dieser Studie wurde untersucht, ob tägliche antiseptische Ganzkörperwaschungen die Besiedlung des Trachealsekretes und des Urins mit MRE beeinflussen können.

Material und Methodik

Es wurde eine Kontrollgruppe mit einer Interventionsgruppe verglichen. Die Patienten der Interventionsgruppe wurden im Gegensatz zur Kontrollgruppe einmal täglich mit antiseptischen Waschhandschuhen (Wirkstoff: Octenidin) gewaschen. Es wurden in beiden Gruppen jeweils bei Aufnahme, nach zwei und nach vier Wochen Aufenthalt Proben des Trachealsekretes und des Urins entnommen. Die Abstrichergebnisse von Trachealsekret und Urin wurden getrennt voneinander untersucht und einer Plausibilitätsprüfung unterzogen. Mit dem Fisher-*exact*-Test wurden das beobachtete Quotenverhältnis (*odds ratio*) und das beobachtete relative Risiko (*risk ratio*) berechnet.

Ergebnisse

Ein Einfluss auf die MRE-Besiedlung des Trachealsekretes konnte nicht nachgewiesen werden.

Es konnte jedoch ein 6,11 ($p = 0,03$, $CI_{.95}$ 1,22 – 30,63) Mal so hohes Risiko für die Patienten der Kontrollgruppe nachgewiesen werden, einen MRE im Urin innerhalb von 4 Wochen Liegedauer neu zu erwerben.

Diskussion

Auf Grundlage dieser Studie lassen sich antiseptische Ganzkörperwaschungen zur Prävention der Besiedlung des Trachealsekretes mit MRE nicht empfehlen. Zur Überprüfung des Effektes auf die MRE-Besiedlung des Urins erscheinen infektiologische Folgestudien sinnvoll, um antiseptische Ganzkörperwaschungen möglicherweise in bestehende Bündelstrategien zu integrieren.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Die Strukturformel des Octenidins	34
Abb. 2: Schematische Darstellung des Ablaufs der Probengewinnung, des Probentransportes und der Verarbeitung der Proben im mikrobiologischen Institut	41
Abb. 3: Detaillierte schematische Darstellung der einzelnen Schritte der Probenverarbeitung im mikrobiologischen Institut.....	42
Abb. 4: Einige Agarplatten im Bebrütungsraum	43
Abb. 5: Nachweis von Methicillin-sensiblen Staphylokokken	44
Abb. 6: Nachweis von Methicillin-resistenten Staphylokokken.....	45
Abb. 7: Das Bedienfeld eines VITEK® 2 XL zur Identifikation der Spezies und Antibiotikaempfindlichkeitsprüfung	45
Abb. 8: Rosafarbene Kolonien auf dem Vancomycin-haltigen Agar deuten auf eine Besiedlung mit VRE hin.....	46
Abb. 9: Das verwendete Massenspektrometer	47
Abb. 10: Auf dem chromogenen ESBL-Agar sind blaue Kolonien sichtbar. Die weitere Identifizierung und die Erstellung des Resistogramms erfolgen mit dem VITEK® 2 XL ..	48

Abb. 11: Eine der verwendeten Mikrowellen zum Aufwärmen der Waschhandschuhe ..49

Abb. 12: Eine Packung der in dieser Studie verwendeten Waschhandschuhe.....49

Abb. 13: Schematische Darstellung der Anzahl der Patienten, die während des Studienzeitraumes aufgenommen wurden und der Anzahl der Proben, die im Rahmen der Studie entnommen wurden und wie sich diese auf die verschiedenen Gruppen verteilen54

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Tabellarische Darstellung der Entwicklung der Resistenzraten von <i>Staphylococcus aureus</i> gegen einige zum Teil klinisch verwendete Antibiotika im zeitlichen Verlauf	17
Tab. 2: Tabellarische Darstellung der Resistenzentwicklung von <i>Enterococcus spp.</i> in Bezug auf einige klinisch relevante Antiinfektiva im zeitlichen Verlauf	20
Tab. 3: Tabellarische Übersicht der Resistenzraten von <i>E. coli</i> gegen einige Antibiotika der MRGN-Klassifikation im zeitlichen Verlauf	22
Tab. 4: Tabellarische Übersicht der Resistenzraten von <i>Klebsiella pneumoniae</i> gegen einige Antibiotika der MRGN-Klassifikation im zeitlichen Verlauf.....	23
Tab. 5: Tabellarische Übersicht der Resistenzraten von <i>Serratia marcescens</i> gegen einige Antibiotika der MRGN-Klassifikation im zeitlichen Verlauf.....	25
Tab. 6: Tabellarische Übersicht der Resistenzraten von <i>Pseudomonas aeruginosa</i> gegen einige Antibiotika der MRGN-Klassifikation im zeitlichen Verlauf.....	27
Tab. 7: Tabellarische Übersicht der Resistenzraten von Erregern des <i>Acinetobacter baumannii</i> Komplexes gegen einige Antibiotika der MRGN-Klassifikation im zeitlichen Verlauf	29
Tab. 8: Die Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften nach den seit dem 01.01.2019 geltenden	

neuen EUCAST-Kriterien. Quelle: Robert-Koch-Institut, Epidemiologisches Bulletin 09/2019, Tabelle 2, Seite 83	32
Tab. 9: Ergebnisse zur Besiedlung des Trachealsekretes mit MRE vor den Waschungen. Fälle, in denen ein nosokomialer Neuerwerb nachgewiesen werden konnte, wurden hervorgehoben.....	56
Tab. 10: Ergebnisse zur Besiedlung des Trachealsekretes mit MRE nach den Waschungen. Fälle, in denen ein nosokomialer Neuerwerb nachgewiesen werden konnte, wurden hervorgehoben.....	58
Tab. 11: Epidemiologische Kennzahlen vor und nach den Waschungen in der Kohorte Trachealsekret.....	62
Tab. 12: Ergebnisse zur Besiedlung des Urins mit MRE vor den Waschungen. Fälle, in denen ein Neuerwerb nachgewiesen werden konnte, wurden hervorgehoben	63
Tab. 13: Ergebnisse zur Besiedlung des Urins mit MRE nach den Waschungen. Fälle, in denen ein Neuerwerb nachgewiesen werden konnte, wurden hervorgehoben	65
Tab. 14: Epidemiologische Kennzahlen vor und nach den Waschungen in der Kohorte Urin.....	68
Tab. 15: Literaturrecherche mit PubMed	69
Tab. 16: Literaturrecherche mit Google Scholar®	70

Tab. 17: Tabellarische Übersicht über die Medikamentenkosten, die bei der Behandlung einer Infektion in der Standarddosierung des entsprechenden Präparates täglich bzw. wöchentlich entstehen. Der Preis in Klammern entspricht dem Einzelpreis. Amortisation gibt an, wie weit die Inzidenz einer Infektion, die mit dem entsprechenden Präparat behandelt würde, sinken muss, damit zusätzliche Material- und eingesparte Medikamentenkosten gleich sind79

Tab. 18: Tabellarische Gegenüberstellung der Kosten für Meropenem und Waschhandschuhe. Es werden Kosten dargestellt, die in zwei gedachten Kollektiven von 100 Patienten mit einer Liegedauer von 4 Wochen pro Patient durch Medikamente und Waschhandschuhe entstehen würden80

8. Literaturverzeichnis

Arbeitskreis Neuro-Urologie der Deutschsprachigen Medizinischen Gesellschaft für Paraplegie (DMGP). S2k-Leitlinie der Deutschsprachigen Medizinischen Gesellschaft für Paraplegie (DMGP) - Neuro-urologische Versorgung querschnittgelähmter Patienten. 2016. 1-21

Assadian O, Kramer A. Antiseptik. In: Assadian O, Kramer A, Hrsg. Wallhäußers Praxis der Sterilisation, Desinfektion, Antiseptik und Konservierung: Qualitätssicherung der Hygiene in Industrie, Pharmazie und Medizin. Stuttgart: Thieme, 2008: 208-246

Becker SL, Berger FK, Feldner SK, Karliova I, Haber M, Mellmann A, u. a. Outbreak of *Burkholderia cepacia* complex infections associated with contaminated octenidine mouthwash solution, Germany, August to September 2018. Eurosurveillance. 2018; 23:1800540

Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe. Biologische Gefahren: Entscheidungshilfen zu medizinisch angemessenen Vorgehensweisen in einer B-Gefahrenlage. 2007. 227-237

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie. GERMAP 2015 - Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach. 2016. 1-196

Bundesgesetzblatt Jahrgang 2016 Teil I Nr. 13. Verordnung zur Anpassung der Meldepflichten nach dem Infektionsschutzgesetz an die epidemische Lage (IfSG-Meldepflicht-Anpassungsverordnung – IfSGMeldAnpV). 2016

Bundesministerium für Gesundheit. Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie 2020. Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier. 2015

Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, Bauer T, von Baum T, Deja M, Ewig S, Gastmeier P, Gatermann S, Gerlach H, Grabein B, Höffken G, Kern WV, Kramme E, Lange C, Lorenz J, Mayer K, Nachtigall I, Pletz M, Rohde G, Rosseau S, Schaaf B, Schaumann R, Schreier D, Schütte H, Seifert H, Sitter H, Spies C, Welte T. Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie. *Pneumologie* 2012; 66: 707-765

Exner M, Kistemann T. Bedeutung der Verordnung über die Qualität von Wasser für den menschlichen Gebrauch (Trinkwasserverordnung 2001) für die Krankenhaushygiene. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2004; 47:384-391

Geffers C und Gastmeier P. Nosocomial Infections and Multidrug-resistant Organisms in Germany. *Dtsch Aerzteblatt Online* [Internet]. 11. Februar 2011. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2011.0087> (Zugriffsdatum 03.12.2019)

Hammer Ø., Harper D.A.T., Ryan, PD. 2001; PAST: Paleontological Statistics Software Package For Education And Data Analysis. Verfügbar unter: https://palaeo-electronica.org/2001_1/past/issue1_01.htm (Zugriffsdatum 7.7.2018)

Hof H, Dörries R, Geginat G. *Duale Reihe: Medizinische Mikrobiologie*. Stuttgart: Thieme, 2005

Huang SS, Septimus E, Hayden MK, Kleinman K, Sturtevant J, Avery TR, u. a. Effect of body surface decolonisation on bacteriuria and candiduria in intensive care units: an analysis of a cluster-randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16:70-79

Huebner C, Roggelin M, Flessa S. Economic burden of multidrug-resistant bacteria in nursing homes in Germany: a cost analysis based on empirical data. *BMJ Open*. 2016; 6:e008458

Klare I, Witte W, Wendt C, Werner G. Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE): Aktuelle Daten und Trends zur Resistenzentwicklung. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2012. 1387-1400

Labeau SO, Van de Vyver K, Brusselaers N, Vogelaers D, Blot SI. Prevention of ventilator-associated pneumonia with oral antiseptics: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2011; 11:845–854

Lim D, Strynadka NCJ. Structural basis for the beta lactam resistance of PBP2a from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Nat Struct Biol. November 2002; 9:870-876

Livermore DM. Linezolid in vitro: mechanism and antibacterial spectrum. J Antimicrob Chemother. 2003; 51 Suppl 2:ii9-16

Maragakis LL, Winkler A, Tucker MG, Cosgrove SE, Ross T, Lawson E, u. a. Outbreak of multidrug-resistant *Serratia marcescens* infection in a neonatal intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008; 29:418-423

McDonald JH, Handbook Of Biological Statistics: Third Edition, University of Delaware. Baltimore, Maryland, USA: Sparky House Publishing, 2014

Morehead RS, Pinto SJ. Ventilator-Associated Pneumonia. Arch Intern Med. 2000; 160:1926-1936

Müller G, Kramer A. Biocompatibility index of antiseptic agents by parallel assessment of antimicrobial activity and cellular cytotoxicity. J Antimicrob Chemother. 13. 2008; 61:1281-1287

NRZ-KISS, Flowcharts D1 – D2 (Harnwegsinfektionen). 2017. Verfügbar unter: https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/KISS_Flowcharts_D1-D2_HWI_2018.pdf (Zugriffdatum: 7.12.2019)

NRZ-KISS. Infektionssurveillance im Modul ITS-KISS. Referenzdaten. Berechnungszeitraum: Januar 2011 bis Dezember 2015. 2016. Verfügbar unter: https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/its/201101_201512_NEUROLOGISCH_ITSRef.pdf (Zugriffsdatum 13.8.2019)

NRZ-KISS. Infektionssurveillance im Modul ITS-KISS. Referenzdaten. Berechnungszeitraum: Januar 2017 bis Dezember 2018. 2019. Verfügbar unter: https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/its/201701_201812_NEUROLOGISCH_ITSRef.pdf (Zugriffsdatum 13.8.2019)

Rabier V, Bataillon S, Jolivet-Gougeon A, Chapplain J-M, Beuchée A, Bétrémieux P. Hand washing soap as a source of neonatal *Serratia marcescens* outbreak. Acta Paediatr Oslo Nor. Oktober 2008; 97:1381-1385

RKI. *Acinetobacter baumannii* – ein Krankenhauskeim mit beunruhigendem Entwicklungspotenzial. Epid Bull 2013a: 295-302

RKI. Anforderungen an die Hygiene bei der Reinigung und Desinfektion von Flächen. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2004. 51–61

RKI. Definition der Multiresistenz gegenüber Antibiotika bei gramnegativen Stäbchen im Hinblick auf Maßnahmen zur Vermeidung der Weiterverbreitung. Epid Bull 2011: 337-339

RKI. Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von Vancomycinresistenten Enterokokken (VRE) in Deutschland. Epid Bull 2017: 519-530

RKI. Empfehlung zum Kapazitätsumfang für die Betreuung von Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen durch Krankenhaushygieniker/innen.

Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2016b. 1183-1188

RKI. Händehygiene in Einrichtungen des Gesundheitswesens. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2016c. 1189-1220

RKI. Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen: Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2014. 695-732

RKI. Ergänzung zur Empfehlung der KRINKO „Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen“ (2012) im Zusammenhang mit der von EUCAST neu definierten Kategorie „I“ bei der Antibiotika-Resistenzbestimmung: Konsequenzen für die Definition von MRGN. Epid Bull 2019: 82-88

RKI. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2012. 1311-1354

RKI. Händehygiene in Einrichtungen des Gesundheitswesens: Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2016. 1189-1220

RKI. Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen: Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2018. 1310-1361

RKI. Infektionsprävention im Rahmen der Pflege und Behandlung von Patienten mit übertragbaren Krankheiten: Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2015b; 1151-1170

RKI. Modulare Übersicht über das Hygienemanagement bei Patienten mit Kolonisation/Infektion mit multiresistenten Bakterien und *Clostridium difficile* in klinischen Einrichtungen. 2014b.

RKI. Prävention der nosokomialen beatmungsassoziierten Pneumonie: Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2013b. 1578–1590

RKI. Prävention der nosokomialen Pneumonie. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2000. 302–309

RKI. Prävention und Kontrolle Katheter-assoziiertes Harnwegsinfektionen: Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2015a. 641-650

RKI. Regionale Verteilung des Anteils von MRSA und VRE bei nosokomialen Infektionen mit *S. aureus* und Enterokokken Untersuchung auf Intensivstationen sowie bei postoperativen Wundinfektionen. Epid Bull 2016a: 191-196

Roukens R, Lauster F, Bara M, Eifert B, Willemsen D, Randall T, Herzog J, Wendt C, Schmidt-Wilcke T, Knecht S. Mehrkosten durch multiresistente Erreger in der Neurorehabilitation. Bundesgesundheitsblatt 2017. 1075-1082

Rumbak MJ, Cancio MR. Significant reduction in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia associated with the institution of a prevention protocol. Crit Care Med. 1995; 23:1200-1203

Statistisches Bundesamt (Destatis). Staat & Gesellschaft - Todesursachen - Die 10 häufigsten Todesursachen [Internet]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HaeufigsteTodesursachen.html;jsessionid=6BC0E6B8A771DE38B5A0B047ADD99A58.cae2> (Zugriffsdatum 5.6.2018)

Suetens C, Latour K, Kärki T, Ricchizzi E, Kinross P, Moro ML, u. a. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull. 2018; 23

Tängdén T, Cars O, Melhus A, Löwdin E. Foreign travel is a major risk factor for colonization with *Escherichia coli* producing CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases: a prospective study with Swedish volunteers. Antimicrob Agents Chemother. September 2010; 54:3564–3568

Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Neue Antibiotika: Den Vorsprung gegenüber resistenten Bakterien wahren [Internet]. 2019. Verfügbar unter: <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/woran-wir-forschen/neue-antibiotika-den-vorsprung-wahren.html> (Zugriffsdatum: 3.12.2019)

Weintrob AC, Roediger MP, Barber M, Summers A, Fieberg AM, Dunn J, u. a. Natural history of colonization with gram-negative multidrug-resistant organisms among hospitalized patients. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010; 31:330-337

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Martin Exner für die Vergabe des Themas und die hervorragende Betreuung bei dieser Arbeit bedanken. Mein Dank gilt gleichsam der Frau Dr. med. Susanne Abels, durch die ich nicht nur Antworten auf die Fragen zu meiner Dissertation finden konnte, sondern – bei einer Tasse exquisiten Tees – auch hin und wieder etwas Interessantes über die internationale epidemiologische Lage erfahren konnte.

In regelmäßigen Treffen gaben sie mir in stets freundlicher und wohlwollender Atmosphäre wertvolle Anregungen und Unterstützung.

Ich möchte mich auch bei Herrn Christoph Höser für seine Einweisung in das Literaturverwaltungsprogramm und die überaus hilfreichen Anmerkungen zur statistischen Auswertung der erhobenen Daten bedanken.

Danken möchte ich auch Herrn Dr. Ernst Molitor und seinen Kollegen und Kolleginnen für den Zugang zur Datenbank der mikrobiologischen Untersuchungsergebnisse sowie die praktische Demonstration des Ablaufes der Probenverarbeitung und Auswertung.

Auch Prof. Dr. med. Hans Karbe, Prof. Dr. med. Ruth Kirschner-Hermanns, Dr. med. Guido Ketter und vielen anderen Mitarbeitern der Rehaklinik Godeshöhe möchte ich für ihre Unterstützung danken.

Abschließend möchte ich noch meiner Familie und meinen Freunden danken, die mich stets unterstützt haben und ihre Zeit der Korrekturlesung meiner Arbeit geopfert haben.

Nach unzähligen Stunden, die ich für diese Dissertation aufgebracht habe, komme ich am Ende des Tages zu dem Schluss: „Ich denke sowieso mit dem Knie“ (Joseph Beuys, 1921-1986).