

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative
Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Retrospektive Untersuchung der Todesursache bei Patienten mit
nosokomialen Infektionen mit multiresistenten Erregern, in
einigen deutschen Krankenhäusern/
Retrospective examination of the cause of death in patients with
hospital acquired infections with multidrug-resistant bacteria in
different German hospitals

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alicia Neubeiser
aus Berlin

Datum der Promotion 04.06.2021

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1. Abstracts	
1.1 Deutsch	6
1.2 Englisch	7
2. Einführung	8
3. Methodik	12
4. Ergebnis	16
4.1 Gesamtpatientenanzahl und Anteil der eingeschlossenen Patienten mit Untergliederung in die MRE	16
4.2 Grunderkrankungen	17
4.3 Bakterienspezies bei 3 und 4 MRGN	18
4.3.1 3 MRGN	18
4.3.2 4 MRGN	18
4.4 MRSA und VRE	19
4.5 Infektionsfokus gesamt	19
4.6 Einschätzung der Todesursache durch die infektiologischen Experten bzgl. Infektion versus Grunderkrankung	21
4.7 Korrelation der dokumentierten Todesursache in der Patientenakte versus der Einschätzung der infektiologischen Kollegen	21
4.8 Verbesserungspotential	22
4.9 Infektionsfokus bei Tod durch multiresistenten Erreger aufgeteilt in 3/ 4 MRGN, MRSA, VRE	22
5. Diskussion	24
5.1 Todesursächlichkeit der jeweiligen multiresistenten Erreger	24
5.2 Verbesserungspotential	26
5.3 Limitationen	28
6. Zusammenfassung	29
7. Selbsterbrachte Leistungen	30
8. Literaturverzeichnis	32
Eidesstattliche Versicherung	35

Anteilerklärung.....	37
Auszug aus der Journal Summary List 2017.....	39
Publikation: Neubeiser A, Bonsignore M, Tafelski S, Alefelder C, Schwegmann K, Rüden H, Geffers C, Nachtigall I, J Infect Public Health. 2019 Aug 13. pii: S1876-0341(19)30260-6. doi: 10.1016/j.jiph.2019.07.025. Mortality attributable to hospital acquired infections with multidrug- resistant bacteria in a large group of German hospitals.....	42
Lebenslauf.....	49
Publikationsliste.....	52
Danksagung.....	53

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anzahl der Grunderkrankungen in Anlehnung an die EUPPS2016DE Codiertabellen Version 4.9 der Europäischen Prävalenzerhebung zum Vorkommen von nosokomialen Infektionen und zur Anwendung von Antibiotika

Abbildung 2: Aufgliederung der 3 MRGN in die Bakterienspezies

Abbildung 3: Aufgliederung der 4 MRGN in die Bakterienspezies

Abbildung 4: Infektionsfokus mit Erregernachweis aller Patienten mit multiresistenten Erreger (insgesamt 215 Patienten)

Abbildung 5: Tod durch Infektion mit multiresistenten Erregern

Abkürzungsverzeichnis

iNOK	Intranet basierte Erfassung von nosokomialen und mitgebrachten multi-/panresistenten und weiteren infektionsrelevanten Erregern
IfSG	Infektionsschutzgesetz
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
mdro	multidrug resistant organism
MRE	Multiresistenten Erreger
MRGN	Multiresistente gramnegative Stäbchenbakterien
MRSA	Methicillin resistenter Staphylokokkus aureus
VRE	Vancomycin resistente Enterokokken
Spp.	Spezies

1. Abstracts

1.1 Deutsch

Retrospektive Untersuchung der Todesursache bei Patienten mit nosokomialen Infektionen mit multiresistenten Erregern, in einer großen Gruppe von deutschen Krankenhäusern

Hintergrund: Nach bekannten Hochrechnungen gibt es in Deutschland circa 35.000 Patienten, welche jedes Jahr an einer nosokomial erworbenen Infektion mit einem multiresistenten Erreger erkranken. Wobei von diesen 35.000 Patienten circa 1.500 Patienten jährlich versterben. Diese Schätzungen beruhen auf Labordaten und Prävalenzstudien. Das Ziel der Studie war es, Daten zu den Inzidenzen von nosokomial erworbenen Infektionen mit multiresistenten Erregern zu erheben basierend auf ein Review durch Experten.

Methodik: Es wurden die Daten von den Patienten erhoben, welche im Jahr 2016 an einer nosokomial erworbenen Infektion verstarben. Hierbei eingeschlossen wurden 32 Krankenhäuser aller Fachrichtungen von Akutkrankenhäusern bis zu Rehakliniken. Es erfolgte eine Beurteilung der erhobenen Daten durch zwei Experten vor Ort bzgl. der attributalen Mortalität durch den multiresistenten Erreger.

Ergebnisse: 714.108 Patienten wurden in diesen 32 Krankenhäusern behandelt. Davon erkrankten 1.136 Patienten an einer nosokomial erworbenen Infektion mit einem multiresistenten Erreger. 215 Patienten verstarben mit einer Infektion mit dem multiresistenten Erreger. Jedoch verstarben nach der Beurteilung der Experten nur 78 Patienten durch die Infektion mit dem multiresistenten Erreger.

Schlussfolgerung: Zusammenfassend bestätigen unsere Daten die früheren Hochrechnungen bzgl. der Anzahl an Patienten in Deutschland (31.052 Patienten/ Jahr), welche jährlich an einer Infektion mit einem multiresistenten Erreger erkranken und der Patientenanzahl (2.132 Patienten/ Jahr), welche pro Jahr durch die Infektion mit dem multiresistenten Erreger versterben.

1.2 Englisch

Mortality attributable to hospital acquired infections with multidrug-resistant bacteria in a large group of German hospitals

Background: Hospital acquired infection with multidrug resistant organism (mdro) are known to be a risk factor for patients outcome. Existing extrapolation from laboratory data and prevalence studies show that around 35,000 patients in Germany suffer of hospital acquired infection with mdro every year and just around 1,500 patients die concerning the mdro.

Method: The investigation was carried out by two experts concerning the data of all patients who died with a hospital acquired infection with a mdro in the 2016. The the data of the patients underwent an on site review by two experts. There happend to be a determination in terms of the incidence of the death by the mdro.

Results: Of all 714,108 patients, who where treated in the year 2016 in the 32 included hospitals, suffered 1,136 patients a hospital acquired infection with a mdro. 215 patients died with the hospital acquired infection with a mdro. The result of the on site review show that only in 78 patients die because of the infection with the mdro. In most cases the primary disease like cardiologic, pulmonologic, oncologic and other diseases are the reason of the death.

Conclusion: Our data confirm earlier extrapolation in terms of the numbers of patients that suffer a hospital acquired infection with a mdro and patients that die of it.

2. Einführung

Die Zunahme an Infektionen mit multiresistenten Erregern stellt ein globales Problem dar. Immer häufiger werden diese Erreger bei Patienten nachgewiesen. Die initial empirisch verabreichte antimikrobielle Therapie ist oft nicht mehr wirksam oder aufgrund der Kenntnis über multiresistente Erreger, wird häufiger eine antimikrobielle Substanz mit erweitertem Spektrum gegeben. Hierdurch steigt der Selektionsdruck und eine weitere Verbreitung von MRE ist möglich (1). Nicht nur im Krankenhaus erfolgen antimikrobielle Therapien, besonders im ambulanten Bereich und in der Viehwirtschaft werden häufig Antibiotika verwendet (2).

Die Laienpresse berichtet oftmals eher skandalisierend über Infektionen mit multiresistenten Erregern und dadurch werden die Ängste der Menschen, an diesen Infektionen zu versterben, geschürt. Schlagzeilen beschreiben Ausbrüche und berichten über Todesfälle. Leider fehlen häufig Hinweise bezüglich der Infektionswege und Übertragungsmöglichkeiten, um die Patienten besser aufzuklären (3).

Zu den multiresistenten Erregern gehören unter anderem die grampositiven Methicillin resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) und Vancomycin resistente Enterokokken (VRE) sowie die multiresistenten gramnegativen Stäbchenbakterien (MRGN). Letztere beinhalten Enterobakterien und Nonfermenter. Zu den Enterobakterien gehören unter anderem *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Morganella* spp., *Serratia* spp. und *Citrobacter* spp.. Den nicht fermentierenden gramnegativen Stäbchenbakterien sind *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter* spp. zugeordnet. In Deutschland wird zwischen 3- und 4- fach resistenten gramnegativen Stäbchenbakterien unterschieden. Hierbei wird bei dem 3 MRGN von einer Resistenz gegenüber den drei wichtigsten Antibiotikaklassen (Penicilline, Fluorchinolone und Cefalosporine) ausgegangen und bei dem 4 MRGN gegenüber 4 Antibiotikaklassen (Penicilline, Fluorchinolone, Cefalosporine und Carbapeneme). Aufgrund der Multiresistenz gegenüber diversen Antibiotika ist die Therapie deutlich schwieriger und somit auch die Gefahr erhöht an der Infektion mit einem multiresistenten Erreger zu versterben (4), da die initiale kalkulierte Therapie oftmals nicht greift. MRSA sind seit längerer Zeit in Beobachtung und zeigen derzeit einen leichten Rückgang bei den mikrobiologischen

Nachweisen (5). Dem gegenüber steigen die Nachweise von invasiven Isolaten bei 3/4 MRGN und VRE, wie die Daten der Punktprävalenzstudien bzgl. MRE Nachweisen in Europa des European Center of Disease darstellen (6). Ferner führen Infektionen mit diesen Erregern besonders bei immunkompromitierten, bzw. sehr jungen oder alten Patienten zu schweren, teilweise lebensbedrohlichen Erkrankungen.

Multiresistente Erreger können Infektionen bei Patienten hervorrufen oder lediglich als Besiedlung vorhanden sein. Bei einer Besiedlung spricht man auch von einer Kolonisation. Ferner können sie im Krankenhaus erworben werden, also nosokomial sein oder bereits bei Aufnahme im Krankenhaus vorhanden sein und somit mitgebracht werden. Um nosokomiale Infektionen zu erfassen, bedarf es einer stetigen Dokumentation derselben. Im Infektionsschutzgesetz (IfSG), § 23 ist diesbezüglich verankert, dass die Leiter von Krankenhäusern sicher zu stellen haben, dass bestimmte nosokomiale Infektionen und Krankheitserreger mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen zu erfassen und zu bewerten sind. Durch die kontinuierliche Erfassung und Dokumentation der Infektion, erfolgt eine Überwachung, welche auch als Surveillance bezeichnet wird. Außerdem ist im Paragraphen 23 des Infektionsschutzgesetzes verankert, dass durch die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) Empfehlungen zur Prävention nosokomialer Infektionen herausgegeben werden.

Zur Feststellung von Besiedlungen mit MRE bei Patienten ohne Infektionssymptome können Abstriche von Patienten von verschiedenen Körperregionen erfolgen. Hierzu gehören unter anderem Abstriche von Nase/ Rachen oder auch rektal/ perianal bzw. von der Haut. In diesem Zusammenhang spricht man auch von Screening, was eine bei vielen Personen gleichermaßen durchgeführte Untersuchung beschreibt.

Die KRINKO hat Kriterien erarbeitet, wann Patienten auf besondere MRE wie z.B. MRSA abgestrichen werden sollten. Patienten sollten in folgenden Situationen bei Aufnahme auf MRSA gescreent werden: bei bekannter MRSA Anamnese; Patienten aus Regionen/Einrichtungen mit bekannt hoher MRSA-Prävalenz; Patienten mit einem stationären Krankenhausaufenthalt (> 3 Tage) in den zurückliegenden 12 Monaten; Dialysepatienten; Patienten, die regelmäßig (beruflich) direkten Kontakt zu MRSA haben;

Patienten mit chronischen Hautläsionen, Patienten mit chronischer Pflegebedürftigkeit; Patienten mit Sepsis, Pneumonie oder/und schwerer Wundinfektion in den zurückliegenden 6 Monaten; Patienten, die beruflich im Gesundheitswesen mit Patientenkontakt tätig sind und Schwangere mit drohender Frühgeburt (7). Bei 4 MRGN empfiehlt die KRINKO, dass Risikopatienten (z.B. Patienten aus Ländern, wie Südeuropa, Arabien, Asien, Osteuropa, Nordafrika mit endemischem Auftreten) und mit kürzlich stattgehabtem Kontakt zum Gesundheitssystem in oben aufgeführten Ländern bei Aufnahme gescreent werden. Außerdem wird empfohlen, dass Patienten, welche Kontakt mit Patienten mit MRGN hatten, gescreent werden sollten. Eine generelle Empfehlung für ein Aufnahme-screening für 3 MRGN gibt es nicht. Hierbei wird unter anderem auf ein individuelles Management des Krankenhauses zu Screening-Richtlinien auf Basis der Patientenstruktur verwiesen (8). Für die VRE gibt es keine direkte Empfehlung zum routinemäßig durchgeführten Screening, jedoch sollte eine kontinuierliche Surveillance durchgeführt und eine monatliche Auswertung erfolgen (9).

Ferner ist es von Interesse zu evaluieren, ob wirklich die Infektion mit den multiresistenten Erregern todesursächlich ist oder möglicherweise eher die Grunderkrankungen oder schwerwiegenden Begleiterkrankungen. Zu dieser Fragestellung gibt es bisher nur wenig Literatur. Decoster et al. untersuchte 2004 Patientendaten aus Frankreich zur Klärung der Todesursächlichkeiten. Auf der Basis einer Beurteilung jedes einzelnen Erkrankungsfalles durch zwei Ärzte wurde diese Fragestellung sehr präzise untersucht (10). In dieser Studie hatten 60 % der verstorbenen Patienten bereits vor dem Auftreten der nosokomialen Infektion schwere Grundkrankheiten, die auch ohne das Hinzutreten einer Krankenhausinfektion innerhalb kurzer Zeit zum Tode geführt hätten. Nach Ausschluss dieser Patienten ergab sich eine Zahl von ca. 4.000 Todesfällen als unmittelbare Folge einer nosokomialen Infektion pro Jahr in Frankreich (70 pro 1 Mio. Einwohner). Würde man diese Hochrechnung für Deutschland anwenden, wären es knapp 6.000 Todesfälle pro Jahr durch eine Infektion mit einem multiresistenten Erreger (11).

In diesem Zusammenhang hat sich die Arbeitsgruppe eingehend mit dem Thema der Todesursächlichkeit bei Patienten mit Infektionen mit multiresistenten Erregern befasst. Es wurden die bestehenden Daten der Helios Kliniken evaluiert und die relevanten Daten herausgefiltert. Hierzu wurden folgende Fragestellungen herausgearbeitet.

Die primäre Fragestellung der vorliegenden Arbeit bearbeitet den Kontext:

- Ist bei verstorbenen Patienten mit nosokomialer Infektion mit einem multi-resistenten Erreger der Tod des Patienten ursächlich auf die Infektion mit dem multiresistenten Erreger (MRSA, VRE, MRGN) zurückzuführen?

Die sekundären Fragestellungen beinhalten die Thematiken:

- Stimmt die dokumentierte Todesursache in der Patientenakte mit der Einschätzung hinsichtlich der Todesursache durch die infektiologischen Experten überein?
- Waren die durchgeführten hygienischen Maßnahmen adäquat?
- Wurde die Best Supportive Care adäquat umgesetzt?
- Erfolgte die Antibiotikagabe ordnungsgemäß?

3. Methodik

Es wurde eine retrospektive Analyse durchgeführt, bei der alle Patienten mit nosokomialer Infektion und Nachweis eines MRE eingeschlossen wurden. Anhand der Dokumentation während des Krankenhausaufenthaltes wurde durch zwei Experten unabhängig voneinander begutachtet, ob der Tod des Patienten mit MRE ursächlich auf die nosokomiale Infektion zurückzuführen war.

Die Festlegung einer nosokomialen Infektion erfolgte nach den Definitionen und Festlegungen des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) des nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen an der Charité. Nach den Definitionen des KISS, bezeichnet man eine Infektion als nosokomial, „wenn der Infektionstag (= Tag mit dem ersten Symptom) frühestens der Tag 3 des Krankenhausaufenthaltes ist“. Der Aufnahmetag in das Krankenhaus wird dabei als Tag 1 deklariert. Wenn die Infektion bereits vor dem Krankenhausaufenthalt bestand, oder an Tag 1 und 2 auftrat, wird sie als mitgebracht bezeichnet (12). Die Symptome werden dabei in unspezifische und spezifische Symptome unterschieden. Zu den unspezifischen Symptomen gehört zum Beispiel das Fieber. Spezifische Symptome beinhalten zum Beispiel Ergebnisse aus Laborproben und bildgebenden Verfahren, sowie Diagnosen von Ärzten und begonnene Antibiotikatherapien (13).

Deutschlandweit gibt es 86 Helios Kliniken. Hiervon haben 32 Helios Kliniken aus den Bundesländern Berlin, Mecklenburg-Vorpommern, Nordrhein Westfalen, Hessen, Baden-Württemberg, Thüringen und Sachsen an der Studie teilgenommen. Aufgrund der unterschiedlichen Datenschutzbestimmungen der Bundesländer konnten nicht alle Kliniken teilnehmen.

Zusätzlich zur Festlegung nosokomialer Infektionen werden in jedem von diesen Krankenhäusern täglich durch die Hygienefachkräfte multiresistente Erreger, wie unter anderem MRSA, VRE und MRGN, in einer speziell dafür programmierten Datenbank iNOK (intranet basierte Erfassung von nosokomialen (und mitgebrachten) multi-/panresistenten und weiterer Infektionserreger) dokumentiert. Zur Erfassung der MRE erfolgen Screeninguntersuchungen an den Helios Kliniken, welche den Empfehlungen

der KRINKO entsprechen. Hierbei werden die Patienten bei Aufnahme bei bestimmten Gegebenheiten gescreent bzw. wenn bestehende Risikofaktoren, wie in der Einführung erläutert, vorhanden sind. Alle weiteren mikrobiologischen Laborproben werden im Falle einer Infektion erhoben. Die Hygienefachschwestern hinterlegen, angelehnt an die KISS Definitionen, ob die MRE mitgebracht oder nosokomial erworben waren. Hierbei wird differenziert zwischen:

1. MRE mitgebracht
2. MRE nosokomial
3. Infektion mitgebracht
4. Infektion nosokomial

Weiterhin werden folgende Parameter im iNOK hinterlegt:

1. Lokalisation des Erregernachweises
2. Aufnahmestation
3. Erstnachweis/ Wiederaufnahme/ Fremdbefund
4. Aufnahme- und Entlassungsdatum
5. Isolierung erfolgt ja/ nein
6. Verstorben
7. Verbesserungsmöglichkeiten bzgl.: Antibiotikatherapie, hygienischer Standard
8. optionale Eingabe der Antibiotikatherapie

Durch diese Dokumentation ist auch im nach hinein eine statistische Auswertung der Erregerlast stationsbezogen möglich. Vor allem aber dient es dazu Häufungen zeitnah festzustellen und darauf reagieren zu können.

Im Rahmen der Erarbeitung des Konzeptes wurden verstorbene Patienten eingeschlossen, welche im iNOK im Jahr 2016 den Eintrag hatten; Nachweis eines multiresistenten Erregers (mitgebracht oder nosokomial) und nosokomiale Infektion. Ausgeschlossen wurden Patienten, welche im Jahr 2017 verstarben, bei denen die Dokumentation fehlerhaft war und/ oder Unklarheiten bzgl. des Patientenfalles bestanden.

Es erfolgte eine Untersuchung der Daten durch zwei infektiologische Experten der Krankenhaushygiene der Helios Kliniken, welche anhand des Vier-Augenprinzips die Patientenakten der ermittelten Patienten vor Ort im Zeitraum Juli bis November 2017 unabhängig voneinander untersuchten. Hierbei wurde ein Peer-Review Bogen genutzt, wie bereits in der Publikation von Neubeiser et al. 2019, Seite 207 verwendet, mit folgenden Fragenstellungen (18):

- Lag eine MRE Kolonisation oder Infektion vor?
- Welche MRE Infektion lag vor: VRE, MRSA, 3 MRGN, 4 MRGN
- Welche Grunderkrankung lag vor?
- Welche Nebendiagnosen bestanden?
- Wo lag der Fokus der Infektion?
- Welche Antibiotika wurden eingesetzt?
- Wie oft wurden Blutkulturen bestimmt?
- Welche Erreger bzgl. 3 und 4 MRGN wurden nachgewiesen?
- War die Infektion todesursächlich?
 - Gesichert an der Infektion durch den Erreger verstorben
 - Wahrscheinlich an der Infektion durch den Erreger verstorben
 - Wahrscheinlich nicht an der Infektion durch den Erreger verstorben
 - Gesichert andere Todesursache
- Todesursache laut behandelnder Klinik versus Fachgruppen Review
- Gab es ein Verbesserungspotenzial

Die Patientenakten wurden gezielt auf Grunderkrankungen, Nebenerkrankungen, Todesursache laut Leichenschauchein, mikrobiologische Befunde sowie Laborbefunde und Antibiotikatherapien evaluiert. Aus diesen Parametern wurden durch die infektiologischen Kollegen vor Ort diskutiert; wo der Infektionsfokus lag und ob der Patient gesichert oder wahrscheinlich an der Infektion mit dem multiresistenten Erreger verstarb bzw. gesicherter oder wahrscheinlich nicht an der Infektion mit dem MRE. Außerdem erfolgte eine Beurteilung, ob die Todesursache, welche durch die ärztlichen Kollegen in der Patientenakte dokumentiert war, stimmig war mit der Einschätzung hinsichtlich der Todesursache durch die infektiologischen Experten. Ferner wurden die sekundären

Fragestellungen diskutiert. Wobei hier Verbesserungsmöglichkeiten der Antibiotikatherapie, der Hygienemaßnahmen und der supportiven Therapie herausgefiltert wurden. Bei der Antibiotikatherapie wurde besonders auf Verbesserungsmöglichkeiten hinsichtlich einer Deeskalation bzw. einer Anpassung an diagnostische Parameter und unstimmmige Kombinationstherapien geachtet. Es musste schlussendlich in jedem Fall ein Konsens über die Bewertung gefunden werden

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Berlin Eth: 34/17 genehmigt und im deutschen Studienregister DRKS00013768 vermerkt.

4. Ergebnis

4.1 Gesamtpatientenanzahl und Anteil der eingeschlossenen Patienten mit Untergliederung in die MRE

Im Jahr 2016 wurden in den 32 teilnehmenden Helios Kliniken 714.108 Patienten behandelt. Bei 26.499 Patienten (3,71 %) wurde ein multiresistenter Erreger nachgewiesen. Bei 1.136 Patienten wurde der multiresistente Erreger als nosokomiale Infektion deklariert. Bei den 1.136 Patienten mit einer Infektion mit einem multiresistenten Erreger, fand sich am häufigsten ein 3 MRGN (42,4 %), gefolgt von MRSA (32,7 %), VRE (20,4 %) und 4 MRGN (4,5 %). Von 371 Patienten mit einer MRSA-Infektion verstarben 40 Patienten (11 %), von 232 Patienten mit einer VRE-Infektion verstarben 11 Patienten (4,7 %). Von 482 Patienten mit einer 3 MRGN-Infektion verstarben 21 Patienten (4,4 %) und von 51 Patienten mit einer 4 MRGN-Infektion verstarben 6 Patienten (11,7 %).

247 Patienten wurden als verstorben mit gleichzeitiger nosokomialer Infektion mit einem MRE eingruppiert. Bei der Evaluation der Patientenakten vor Ort durch die infektiologischen Experten mussten 32 Patienten von der Studie ausgeschlossen werden. Gründe dafür waren das Todesdatum von 2017, fehlende Dokumente bzw. Unklarheit bzgl. der Einstufung der Todesursache. Von den 215 Patienten, welche in die Studie eingeschlossen wurden, hatten 72 Patienten einen Nachweis von 3 MRGN (33,49 %), 72 Patienten einen MRSA Nachweis (33,49 %), 59 Patienten einen VRE Nachweis (27,44 %) und 12 Patienten einen 4 MRGN Nachweis (5,58 %). Das bedeutet, dass es 1,6 pro 1000 Patienten sind, welche eine nosokomiale Infektion mit einem multiresistenten Erreger hatten.

Insgesamt wurden mehr Männer (n=124, 58,1 %) mit einer nosokomialen Infektion mit einem multiresistenten Erreger in die Studie eingeschlossen. Auch bei den sicher oder wahrscheinlich an einer nosokomialen Infektion mit einem multiresistenten Erreger Verstorbenen fanden sich mehr Männer (n=81, 65,4 %). Das durchschnittliche Alter der Patienten, die an dem multiresistenten Erreger verstarben, betrug 76 Jahre (Interquartilen Range 69-81).

4.2 Grunderkrankungen

Bei den 215 verstorbenen Patienten mit nosokomialer MRE-Infektion wurden sehr unterschiedliche Grunderkrankungen anhand der Datenrecherche festgestellt. An häufigsten fanden sich pulmonologische Erkrankungen (n=39, 18,1 %), gefolgt von kardiologischen (16,3 %), onkologischen Erkrankungen (n=27, 12,6 %), orthopädische/ unfallchirurgische Eingriffe (n=17, 7,9 %), gastroenterologische (n=16, 7,4 %), allgemeinchirurgische (n=14, 6,5 %), gefäßchirurgische (n=14, 6,5 %), nephrologische/ urologische (n=12, 5,6 %), neurologische (n=11, 5,1 %), hämatologische (n=8, 3,7 %), endokrinologische (n=6, 2,8 %), neurochirurgische Erkrankungen (n=6, 2,8 %), thoraxchirurgische Eingriffe (n=4, 1,9 %), dermatologische (n=1, 0,5 %) und sonstige Erkrankungen (n=5, 2,3 %).

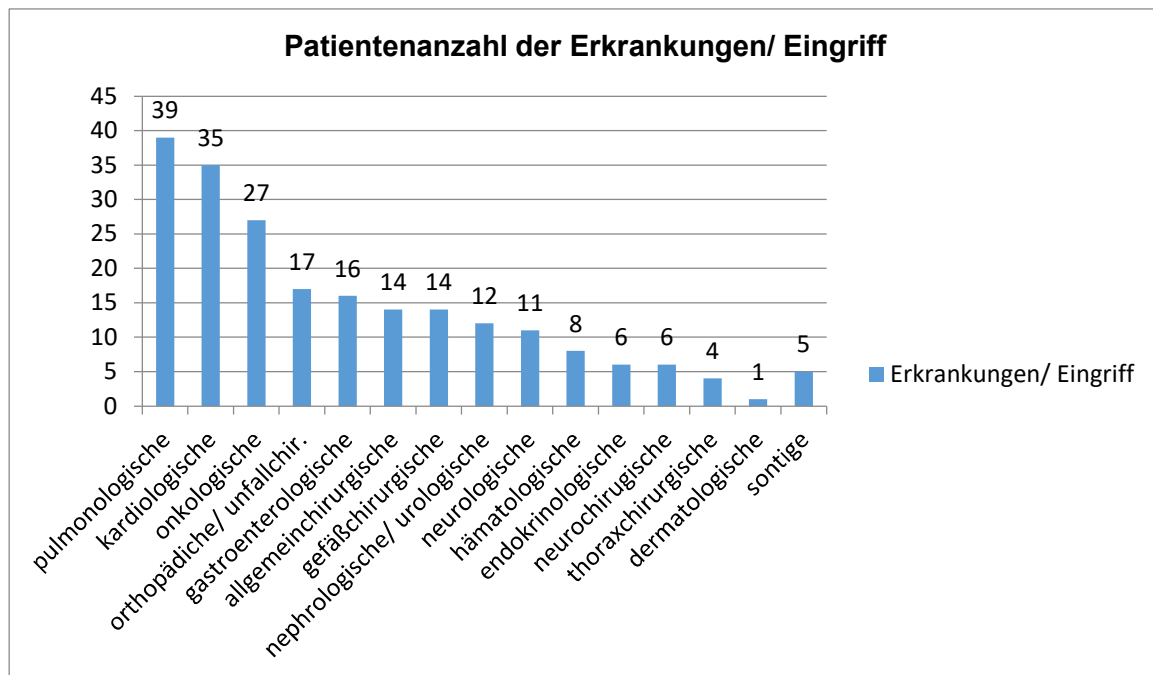


Abbildung 1: Anzahl der Grunderkrankungen in Anlehnung an die EUPPS2016DE Kodiertabelle Version 4.9 der Europäischen Prävalenzerhebung zum Vorkommen von nosokomialen Infektionen und zur Anwendung von Antibiotika (14)

4.3 Bakterienspezies bei 3 und 4 MRGN

4.3.1 3 MRGN

In der Differenzierung der 3 MRGN fanden sich bei den verstorbenen Patienten mit MRE Infektion am häufigsten *E. coli* (n=33, 45,3 %), gefolgt von *Klebsiella pneumoniae* (n=17, 7,9 %), *Pseudomonas aeruginosa* (n=10, 13,9 %), *Enterobacter cloacae* (n=6, 8,3 %) und *Klebsiella oxytoca* (n=3, 4,2 %). *Proteus mirabilis*, *Enterobacter aerogenes* und *Citrobacter freundii* fand sich jeweils einmal (n=1, 1,4 %).

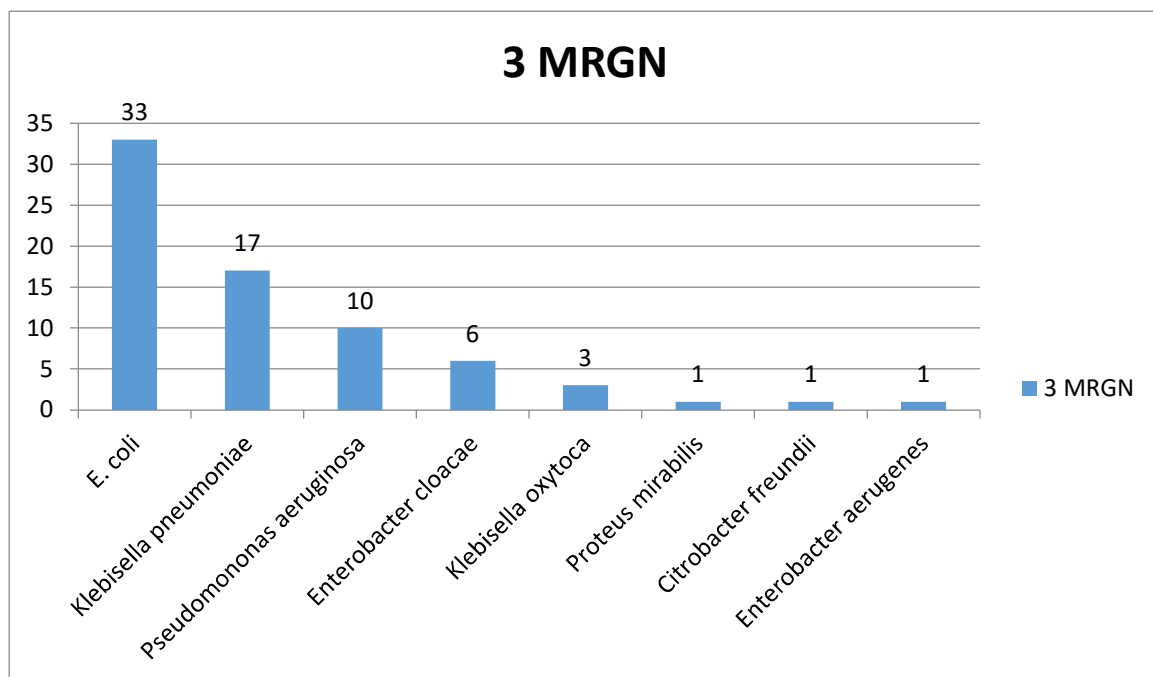


Abbildung 2: Aufgliederung der 3 MRGN in die Bakterienspezies

4.3.2 4 MRGN

Bei den insgesamt 12 verstorbenen Patienten mit einer 4 MRGN-Infektion konnten am häufigsten *Pseudomonas aeruginosa* (n=5, 41,7 %) nachgewiesen werden, gefolgt von *Klebsiella pneumoniae* (n=3, 25,0 %), *Enterobacter cloacae* (n=2, 16,7 %), *E. coli* (n=1, 8,3 %) und *Klebsiella oxytoca* (n=1, 8,3 %).

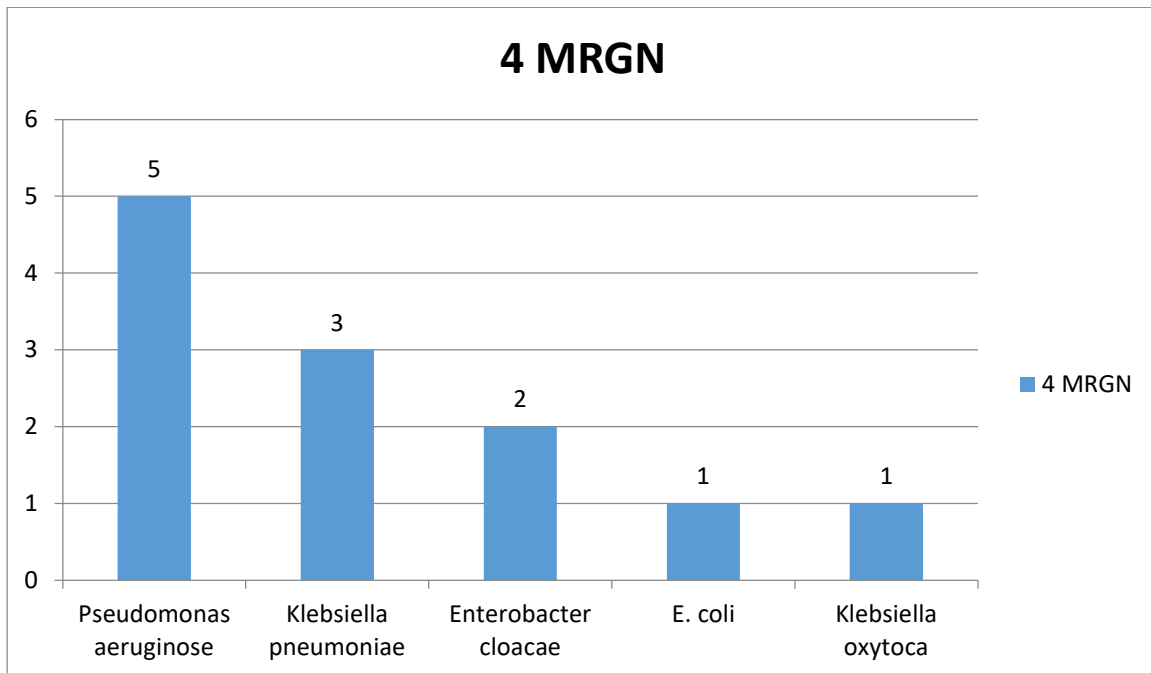


Abbildung 3: Aufgliederung der 4 MRGN in die Bakterienspezies

4.4 MRSA und VRE

In der Studie waren jeweils 72 Patienten mit MRSA- und 59 Patienten mit VRE-Infektionen verstorben.

4.5 Infektionsfokus gesamt

Bei den 215 Patienten konnten als Infektionsfokus positive Blutkulturen, Urinkulturen, Trachealsekrete, Wundabstriche, positive Nachweise in Devices, Gewebe aus infizierten Gelenken, und positive Liquorkulturen nachgewiesen werden.

MRSA wurde vornehmlich in Blutkulturen nachgewiesen (n=39, 54,2 %). Häufig kam dieser Erreger auch in Trachealsekreten vor (n=26, 36,1 %). Weniger fanden sich MRSA Nachweise in Wundabstrichen (n=5, 6,9 %), Liquor (n=1, 1,4 %) und Devices (n=1, 1,4 %).

3 MRGN Nachweise fanden sich bei 21 Patienten in der Urinkultur (29,2 %), 19 Patienten im Trachealsekret (26,4 %), 16 Patienten in der Blutkultur (22,2 %) und 11 Patienten in Wundabstrichen (15,2 %). Selten wurde der 3 MRGN bei Devices (n=2, 2,7 %), in Gelenkpunktaten (n=1, 1,4 %) und Sonstige (n=2, 2,7 %) festgestellt.

VRE fand sich als Erreger am häufigsten in Blutkulturen (n=30, 50,8 %) und als zweit häufigstes in Wundabstrichen (n=14, 23,7 %). Seltener wurde er in Urinkulturen (n=9, 15,3 %) nachgewiesen. Bei Devices (n=2, 3,4 %), Gelenkpunktaten (n=2, 3,4 %) und Sonstige (n=2, 3,4 %) wurde der VRE selten gefunden.

4 MRGN war nur in Trachealsekreten (n=6, 50,0 %), Blutkulturen (n=5, 41,7 %) und Urinkultur (n=1, 8,3 %) nachzuweisen.

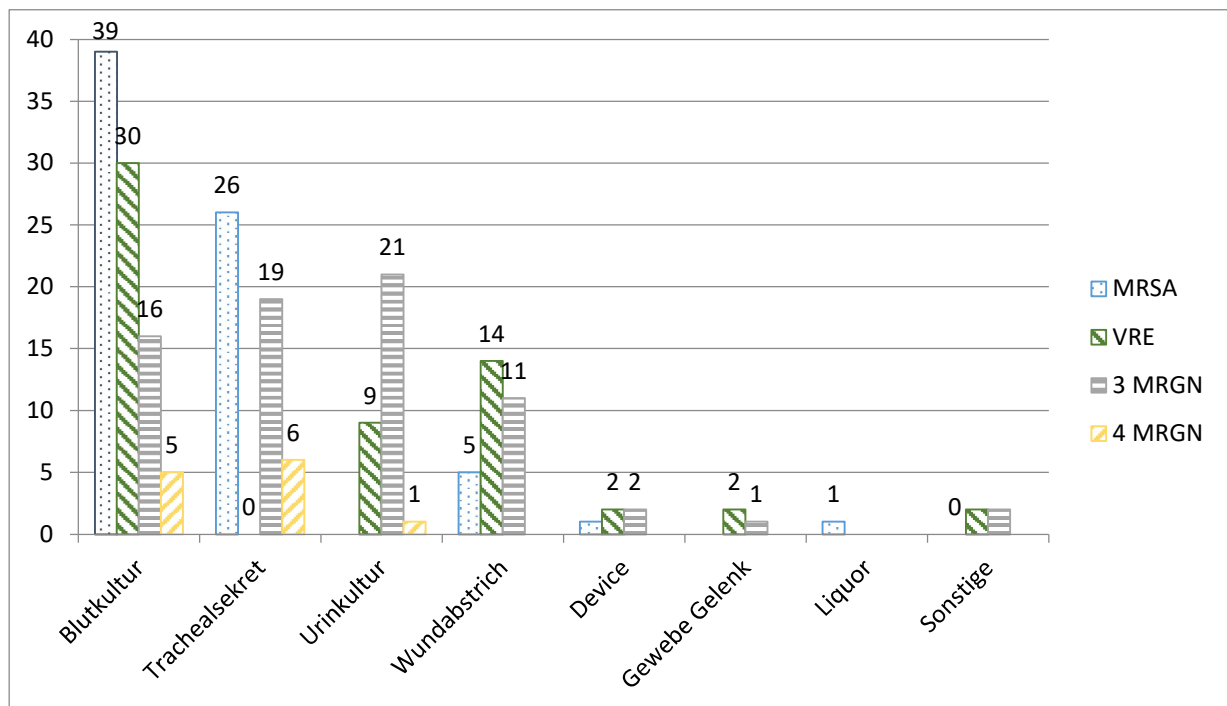


Abbildung 4: Infektionsfokus mit Erregernachweis aller Patienten mit multiresistenten Erregern (insgesamt 215 Patienten)

4.6 Einschätzung der Todesursache durch die infektiologischen Experten bzgl. Infektion versus Grunderkrankung

Von den 215 Patienten verstarben nach Einschätzung der infektiologischen Experten 78 Patienten (36,3 %) wahrscheinlich bzw. sicher an der Infektion mit einem multiresistenten Erreger. Das bedeutet, es waren 0,1 pro 1000 Patienten. Dabei waren es 38 Patienten (17,7 %), die gesichert und 40 Patienten (18,6 %), die wahrscheinlich an der Infektion mit einem multiresistenten Erreger verstarben.

Von insgesamt 78 Patienten, welche an der Infektion mit dem MRE verstarben, starben 40 Patienten (51,3 %) an MRSA und 21 Patienten an 3 MRGN (n=26,9 %), 11 Patienten an VRE (14,1 %) und 6 Patienten an 4 MRGN (7,7 %). Also 40 von 72 Verstorbenen mit MRSA sind an dem MRSA verstorben (56,0 %), 27 von 84 Verstorbenen mit MRGN-Infektionen sind am MRGN verstorben (32,0 %) sowie 11 von 59 VRE-Verstorbenen sind an einer VRE Infektion verstorben (19,0 %).

4.7 Korrelation der dokumentierten Todesursache in der Patientenakte versus der Einschätzungen der infektiologischen Kollegen

Außerdem erfolgte ein Vergleich der dokumentierten Todesursachen im Leichenschauchein mit den Einschätzungen der infektiologischen Kollegen, wobei hierzu die Parameter aus dem Peer-Review Bogen genutzt wurden. Die Dokumentation der Todesursache in den Leichenschaucheinen der ärztlichen Kollegen vor Ort korrelierte zu 88,4 % mit der Aussage der infektiologischen Experten. Das bedeutet, dass bei 190 Patienten die Diagnose der Todesursache auf dem Leichenschauchein mit der Einschätzung der infektiologischen Kollegen übereinstimmte.

4.8 Verbesserungspotential

Es erfolgte eine retrospektive Einschätzung der Experten bzgl. einer Verbesserungsmöglichkeit gegenüber einer adäquaten Antibiotikatherapie, verbesserten Hygiene und eines Best Supportive Cares.

Von den 78 Patienten, die an der MRE Infektion verstarben, gab es insgesamt bei 34 Patienten (43,6 %) ein Verbesserungspotenzial. 31 Patienten (39,7 %) von den 78 Patienten hätten von einer anderen/ resistenzgerechten Antibiotikatherapie profitiert. Ferner viel auf, dass es häufiger einer De- bzw. Eskalation bedurfte. Bei 11 (14,1 %) von 78 Patienten lagen Hygienemängel vor. Hierzu zählen inadäquate Katheterpflege, fehlende Aufnahmescreenings, unzureichende Wundversorgung, zeitgerechte Deviceentfernung und fehlende Diagnostik. Bei der Best Supportive Care zeigten sich keine Verbesserungsmöglichkeiten.

4.9 Infektionsfokus bei Tod durch multiresistente Erreger aufgeteilt in MRSA, VRE, 3 und 4 MRGN

Bei den 78 Patienten, die an der Infektion mit einem MRE verstarben, wurde bei den 40 MRSA Nachweisen am häufigsten eine positive Blutkultur (n=28, 70,0 %), gefolgt von positiven Trachealsekreten (n=10, 25,0 %), Wundsekreten (n=1, 2,5 %) Liquor (n=1, 2,5 %) festgestellt.

Bei den insgesamt 21 Patienten, die an einer Infektion mit einem 3 MRGN verstarben, hatten die meisten Patienten eine positive Blutkultur (n=7, 33,3 %), gefolgt von positivem Trachealsekret (n=6, 28,6 %), Urinkultur (n=5, 23,8 %), Wundabstrich (n=2, 9,5 %) und Device (n=1, 4,8 %).

Bei den 11 Patienten mit einer Infektion mit einem VRE, verstarben am häufigsten Patienten mit einer positiven Blutkultur (n=9, 81,8 %) und nachfolgend positive Urinkultur (n= 1, 9,1 %) und Wundabstrich (n=1, 9,1 %).

Bei den 6 an 4 MRGN verstorbenen Patienten konnte am häufigsten ein positiver Nachweis eines Trachealsekret (n=4, 66,7 %) und am zweithäufigsten eine positive Blutkultur (n=2, 33,3 %) gefunden werden.

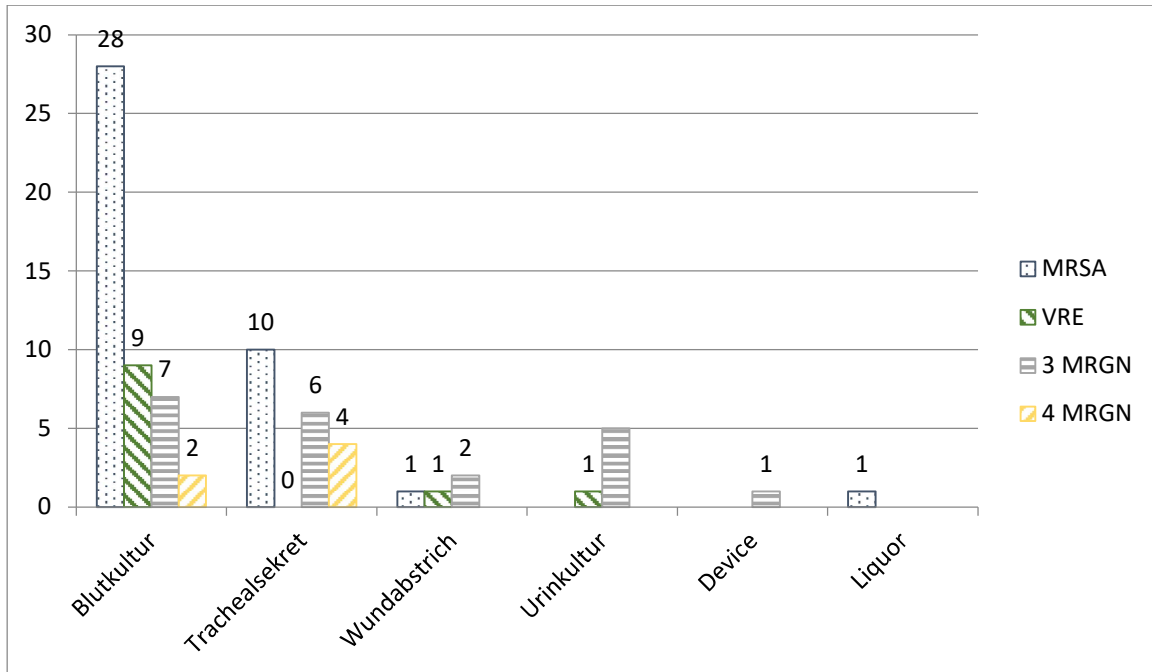


Abbildung 5: Tod durch Infektion mit multiresistenten Erregern

5. Diskussion

5.1 Todesursächlichkeit der jeweiligen multiresistenten Erreger

Infektionen durch multiresistente Erreger und deren Mortalität stehen zunehmend im Fokus der Öffentlichkeit. Denn wenn die Infektion durch einen multiresistenten Erreger entstand, ist die antimikrobielle Therapie deutlich erschwert. Auch ist es epidemiologisch wichtig zu differenzieren, ob die Infektion mitgebracht oder nosokomial erworben ist (15). Eine Differenzierung ob die nosokomiale Infektion mit einem multiresistenten Erreger oder die vorhandene Grunderkrankung todesursächlich ist, fehlt nahezu immer. Jedoch ist genau dies wichtig, um genauer einzugrenzen, ob zum Todeszeitpunkt eine Infektion oder eine Besiedelung mit dem multiresistenten Erreger (11) vorlag und ob diese wirklich todesursächlich war. Selten wird in den Studien auf mögliche andere Todesursachen eingegangen, wie die Grunderkrankung oder schwere Operationen. In der Studie von Decoster et al. sowie in der vorliegenden Studie wird durch zwei Ärzte diese Fragestellung präzise untersucht. Hierbei konnte in der Studie von Decoster et al. festgestellt werden, dass bei 60 % der verstorbenen Patienten bereits die alleinige Grunderkrankung innerhalb kürzester Zeit zum Tode führte (10). Dies bestätigte sich auch in unseren Daten. Wie im Originalartikel beschrieben, versterben zwar viele Patienten an einer Infektion mit einem multiresistenten Erreger, jedoch fast doppelt so viele Patienten versterben an der schwerwiegenden Grunderkrankung und die einer Infektion mit einem multiresistenten Erreger (19 per 100.000 Patienten) ist lediglich ein Begleitumstand. Besonders Grunderkrankungen kardialer, pulmonologischer und onkologischer Genese stehen im Vordergrund. Außerdem gab es eine häufige Übereinstimmung hinsichtlich der Einschätzung der Todesursächlichkeit durch die infektiologischen Experten und der tatsächlich dokumentierten Todesursache laut Leichenschauschein.

Ferner haben Gastmeier et al. 2016 und Cassini et al. 2018 Daten bzgl. der Sterblichkeit durch Infektionen mit multiresistenten Erregern veröffentlicht, welche anhand von Labordaten evaluiert wurden (11) (16). Bei der Studie von Cassini et al. wurden ebenfalls multiresistente Erreger, wie Colistin-resistente, Carbapenem-resistente oder multiresistente *Acinetobacter* ssp., Vancomycin-resistente *Enterococcus faecalis* und *faecium*, Colistin-resistente, Carbapenem-resistente oder 3. Generations Cephalosporin-

resistente *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, Colistin-resistente, Carbapenem-resistente oder multiresistente *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA und Penicillin-resistente bzw. Macrolid-resistente *Streptococcus pneumoniae* eingeschlossen. Dabei erkrankten in 2015 über 34.000 Patienten an einer nosokomial erworbenen Infektion mit einem resistenten Erreger in Deutschland und 1.700 Patienten verstarben daran. Allerdings erfolgte die Datenerhebung anhand von Labordaten und aus Hochrechnungen einzelner Erkrankungen und aus der Recherche vor Ort von Patientendaten. Auch in der Studie von Gastmeier et al. zeigten sich ähnliche Ergebnisse. 30.000-35.000 Patienten litten an einer nosokomial erworbenen Infektion mit einem multiresistenten Erreger in 2013 und 1.000 Patienten verstarben daran. Unsere Daten ergaben ähnliche Ergebnisse, obwohl wir eine komplett differente Methode nutzen, in dem wir im Vier-Augen Prinzip eine vor Ort Recherche durchführten.

Unsere Daten ergaben, dass in den teilnehmenden Krankenhäusern 1,6 pro 1.000 Patienten eine nosokomiale Infektion mit einem multiresistenten Erreger und 0,1 pro 1.000 Patienten an dieser Infektion versterben. Im Jahr 2016 wurden insgesamt 19.519.949 Patienten in Krankenhäusern in Deutschland behandelt (17). Wenn dies in Korrelation zu den oben beschriebenen Daten gezogen wird, wären es ungefähr 31.052 Patienten pro Jahr, welche eine nosokomiale Infektion mit einem multiresistenten Erreger erleiden und 2.132 Patienten (95 % CI 1659-2596) sterben daran (18). Die Herangehensweise durch das Vier-Augen-Prinzip stellt eine weiterführende Evaluation der Todesursächlichkeit bei Infektionen mit multiresistenten Erregern dar und durch die ähnlichen Ergebnisse eine praktikable Methode zur Ermittlung solcher Daten.

Ferner legen unsere Daten nahe, dass häufig Todesfälle mit positiven Blutkulturen vergesellschaftet sind (19). Nicht nur, dass am häufigsten eine MRE Sepsis zum Tode führte, speziell fiel dies bei MRSA auf. Obwohl gleich viele 3 MRGN und MRSA Patienten eingeschlossen wurden und nur eine etwas geringere Anzahl an Patienten mit VRE, verstarben häufiger Patienten an einer Blutstrominfektion mit MRSA als mit 3 MRGN oder VRE. Auch Barrasa-Villar et al. diagnostizierten 2017 in ihrer Studie, dass häufiger Patienten mit einer Infektion mit MRSA die Rettungsstelle aufsuchen mussten sowie Patienten mit einer resistenten *E. coli* Infektion im Vergleich zu anderen Infektionen mit multiresistenten Erregern (20).

Aufgrund der geringen Fallzahlen der vier verschiedenen Gruppen mit multiresistenten Erregern (MRSA und 3 MRGN jeweils 72 Patienten, VRE=59 Patienten, 4 MRGN=12 Patienten) erfolgte keine weitere Differenzierung in die Subgruppen multiresistente Enterobacteriaceae (*E. coli*, etc.) sowie non-fermentative gram-negative Bakterien (*Pseudomonas* spp.) und *Acinetobacter* spp..

Folgende weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen wären interessant; wie verteilt sich die Todesursächlichkeit in den Subgruppen der 3 und 4 multiresistenten gram-negativen Stäbchenerreger. Bereits Maechler et al. haben 2014 Daten aus dem KISS veröffentlicht zur Verteilung von MRSA, VRE und 3/ 4 MRGN auf Intensivstationen diverser Krankenhäuser deutschlandweit, wo gezeigt wird, dass am häufigsten Infektionen mit MRGN auf der Intensivstation auftraten, gefolgt von MRSA und VRE. Am häufigsten zeigten sich Infektionen bei den Carbapenem-resistenten Erregern *Pseudomonas* spp., gefolgt von *Acinetobacter* spp. und *Klebsiella pneumoniae*. Hierbei wurde jedoch nicht die Todesursächlichkeit untersucht (21).

Folgende Studien zu ähnlichen Fragestellungen sollten somit größere Patientenzahlen einschließen, wobei ebenfalls mitgebrachte Infektionen mit nosokomialen Infektionen betrachtet werden sollten. Bei der Untersuchung der mitgebrachten Infektionen versus der nosokomial entstandenen Infektionen ist ein interessanter Aspekt, welche multiresistenten Erreger dort im Vordergrund stehen.

5.2 Verbesserungspotential

Ein weiterer Aspekt, welcher in der Studie untersucht wurde, bezog sich auf mögliche Verbesserungsmöglichkeiten. Retrospektiv erfolgte hierfür die Beurteilung, ob eine verbesserte oder früher gegebene antimikrobielle Therapie möglicherweise ein Zugewinn gewesen wäre. 39,7 % der eingeschlossenen Patienten hätten von einer leitliniengerechten bzw. angepassten antimikrobiellen Therapie, sei es eine Eskalation oder eine generelle Anpassung an mögliche Antibiogramme, profitiert. Ähnliche Ergebnisse brachten auch die Daten von Versporten et al., wobei zu 76,9 % der Grund für die

antibiotische Therapie nicht ausreichend dokumentiert war und das nur bei 38,3 % der Absetzten bzw. die Überprüfung dieser Therapie erfolgte (22).

In diesem Zusammenhang zeigte die Studie von Ma et al., welche auf einer ITS zwischen Mai 2010 und Juni 2011 durchgeführt wurde, dass bei einem Antibiotic Stewardship Programm die Verschreibung von Antibiotika und das Auftreten multiresistenter Erreger reduziert werden konnte (23). Die aktuelle Punktprävalenzstudie von 2016 vom Nationalen Referenzzentrum der Charité ergab, dass es eine Zunahme der Gabe von Breitspektrumantibiotika gibt und dass ungünstiger Weise nur zu 68,7 % die Indikation der Antibiotikagabe dokumentiert ist (24).

Die Helios Kliniken als privater Träger haben Arbeitsgruppen etabliert, wozu auch die Arbeitsgruppe Antibiotika Surveillance und Antibiotic Stewardship gehört. Mittlerweile gibt es dazu ein Programm, welches von dieser Arbeitsgruppe entwickelt wurde. Hierbei werden mehrere deutschlandweite Fortbildungen zum Thema Antibiotika für alle ärztlichen Mitarbeiter angeboten. Ein ärztlicher Kollege jeder bettenführenden Abteilung jedes Krankenhauses der Helios Kliniken ist verpflichtet innerhalb der nächsten drei Jahre an einer solchen Fortbildung teilzunehmen. Unter diesem Aspekt wäre eine weiterführende Untersuchung der Verbesserungspotenziale bei der Therapie von multiresistenten Erregern im Verlauf überlegenswert.

5.3 Limitationen

Die Mortalität und Morbidität, welche in dieser Studie berechnet wurde, liegt in den Bereichen früherer Berechnungen (16) (11), so dass die Validität bestätigt wird. Ferner erfolgte in unserer Studie eine retrospektive Beurteilung der Todesursache durch Experten, was neben der multivariaten Analyse zur Untersuchung der Stärke der Assoziation und der gematchten Kohortenstudie zur Bestimmung der „attributable mortality“ als Untersuchungsmethode zum Zusammenhang zwischen MRE und Versterben genutzt werden kann. Wir nutzten zur Evaluierung das Vier-Augenprinzip, sowie die in der Methodik beschriebenen Fragestellungen anhand des Peer Review Verfahrens. Durch das Vier-Augenprinzip sollte die Objektivität erhalten bleiben. Da unsere Datenerhebung nicht direkt Post Mortem durchgeführt wurde, war die präzise Diagnosestellung limitiert. Außerdem wurden aufgrund des Terminus „nosokomiale Infektion“, Patienten ausgeschlossen, die möglicherweise in einem vorherigen Krankenhaus bereits eine nosokomiale Infektion hatten, aber in einem der teilnehmenden Helios Kliniken verstarben.

Obwohl in der vorliegenden Studie Krankenhäuser der Regelversorgung, Maximalversorger, Rehabilitationskliniken und Kliniken mit Spezialisierung teilnahmen, war der Anteil an Krankenhäusern mit > 800 Betten und spezialisierten Bereichen im Vergleich zu allen Krankenhäusern in Deutschland größer (25). Bei den Programmen, welche die antimikrobielle Therapie überwachen, zeigt sich, dass besonders auf spezialisierten bzw. Risikostationen, wie die Intensivstation oder hämato-onkologische Station häufiger Antibiotika gegeben werden (26). Somit könnte der Anteil der Mortalität und Morbidität überschätzt sein, durch Korrelation von nosokomialer Infektion, Anteil an multiresistenten Erregern und antimikrobieller Therapie und teilnehmenden Krankenhäusern mit > 800 Betten und spezialisierten Stationen.

6. Zusammenfassung

Die Studie, welche als multizentrisch, observationale Kohortenstudie angelegt wurde, enthält erste Daten zu Morbidität und Mortalität bei nosokomialen Infektionen mit multiresistenten Erregern in Deutschland, welche als Direktrecherche der Patientendaten erfolgte. Im Gegensatz dazu stehen die Studien, welche anhand von Labordaten erhoben und die dem Krankenhaus zuzuschreibende Mortalität errechnet wurde. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen frühere Berechnungen. In der vorliegenden Studie erfolgte durch ein Vier-Augenprinzip die Datenrecherche vor Ort, bei allen im Jahr 2016 verstorbenen Patienten der 32 teilnehmenden Helios Kliniken in Deutschland.

Im Vorfeld wurden anhand der intranet-basierten Datenband iNOK alle Patienten, welche im Jahr 2016 an einer nosokomialen Infektion mit einem multiresistenten Erreger, wie MRSA, VRE, 3 und 4 MRGN verstarben gefiltert. Bei der Recherche vor Ort durch die zwei infektiologischen Experten, erfolgte die Ermittlung der Mortalität in Bezug, ob der Tod durch die Infektion mit dem multiresistenten Erreger eintrat oder eine schwerwiegende Grunderkrankung ursächlich war. Zusätzlich wurden Verbesserungsmöglichkeiten bzgl. der antimikrobiellen Therapie oder mögliche Hygienemängel und verminderte Best Supportive Care diskutiert.

In Zusammenschau der Daten zeigte sich, dass nur 36,3 % der Patienten an einer Infektion mit einem multiresistenten Erreger verstarben und der Großteil an den schwerwiegenden Grunderkrankungen. Bei den multiresistenten Erregern war besonders auffällig, dass die meisten Patienten an einer Infektion mit einem MRSA verstarben, wobei vorrangig die Blutstrominfektion ursächlich war. Bei Betrachtung der Verbesserungsmöglichkeiten fiel vor allem die unzureichende antimikrobielle Therapie auf. Fast 40 % der Patienten erhielten eine unzureichende antimikrobielle Therapie.

7. Selbsterbrachte Leistungen

- Durch mich wurde das Gesamtkonzept zusammen mit Frau PD Dr. Nachtigall erstellt, inklusive der Erstellung des Erhebungsbogens, der Festlegung der zu erhebenden Daten, der Erstellung des Konzeptes bzgl. der personellen Ausstattung, welche für die Erhebung der Daten benötigt wurde, angepasst an die Fälle pro Krankenhaus.
- Gemeinsam mit Frau PD Dr. Nachtigall erfolgte der Antrag bzgl. der Finanzierung der Studienarbeit über das Helios Center for Research and Innovation.
- Ebenso war ich in die Projektadministration und Softwaregestaltung involviert.
- Es erfolgte die gemeinsame Verteidigung der Studie bei der Ethikkommission des Landes Berlin mit Frau PD Dr. Nachtigall.
- Eigenständiger Eintrag und Pflege des Eintrages der Studie im Studienregister DRKS00013768.
- Exemplarische Datenerhebung in einem Krankenhaus zur Überprüfung der Machbarkeit, danach Datenerhebung in weiteren 3 von 32 Krankenhäusern mit einem weiteren Kollegen zur Bewahrung des Vier-Augenprinzips
- Koordinierung der Datenerhebung in den anderen Krankenhäusern, Koordinierung der Einteilung der Kollegen in Zweiergruppen zur Datenerhebung vor Ort
- Telefonische Beratung der Kollegen vor Ort bei der Datenerhebung bei Fragen diesbezüglich
- Erstellen der Tabelle für den Eintrag der Daten und Verwaltung dieser Tabelle. Hierbei erfolgte durch mich die primäre Validierung und Visualisierung der Daten.
- Außerdem habe ich die primäre Koordination mit dem Administrator für das iNOK (Intranet basierte Erfassung von nosokomialen und mitgebrachten multi-/panresistenten und weiteren infektionsrelevanten Erregern) von den Helios-Kliniken bzgl. des Abgleiches der Daten durchgeführt.
- Bei der Selektion der letztlich genutzten Daten war ich maßgeblich beteiligt. Hierbei erfolgte ein Austausch mit Frau Dr. med. M. Bonsignore und Frau PD Dr. med. I. Nachtigall. Die Erstellung des Einschlussbaumes auf Seite 205 erfolgte durch mich gemeinsam mit Frau PD Dr. Nachtigall.
- Zusammen mit Frau Dr. Marzia Bonsignore erfolgte Schreiben der Originalversion des Artikels, mit Recherche der passenden Literaturquellen sowie das Erstellen bzw.

die Berechnung der Primärdaten für die Figure 3. auf Seite 207 und Table 1 auf Seite 208 des Artikels.

- Beim Review des Artikels war ich beteiligt und bei den erwünschten Korrekturen im Rahmen der Revision nach Einreichen der Studie beim Journal habe ich mitgearbeitet und wie bereits oben beschrieben die Daten für die Erstellung der Figure 3 auf Seite 207 des Artikels geliefert.

8. Literaturverzeichnis

1. **Maechler F, Geffers C, Schwab F, Pena Diaz LA, Behnke M, Gastmeier P.** (2017): *Entwicklung der Resistenzsituation in Deutschland*, Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin, 112 (3), S 186–191.
2. World Health Organization (2015), *Global action plan on antimicrobial resistance*. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1 [11.01.2020]
3. **Gudnadottir U, Fritz J, Zerbel S, Bernardo A, Sethi AK, Safdar N.** (2013): *Reducing health care-associated infections: patients want to be engaged and learn about infection prevention*. American Journal of Infection Control, 41 (1), S 955-958. doi: 10.1016/j.ajic.2013.03.310. Epub 2013 Jul 1.
4. **Klevens RM, Edwards JR, Gaynes RP** (2008): *National Nosocomial Infections Surveillance System. The impact of antimicrobial-resistant, health care-associated infections on mortality in the United States.*, Clinical Infectious Diseases, 47, S: 927-930.
5. **Meyer E, Schröder C, Gastmeier P, Geffers C** (2014): *The reduction of nosocomial MRSA infection in Germany: an analysis of data from the Hospital Infection Surveillance System (KISS) between 2007 and 2012.*. Deutsches Aerzteblatt International, 111 (19), S 331-336. doi: 10.3238/arztebl.2014.0331.
6. European Center of Disease Prevention und Control (2016): *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe*, <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AMR-surveillance-Europe-2016.pdf> [11.01.2020]
7. Robert-Koch-Institut (21.10.2005): *Zum Management des MRSA Screenings.*, Epidemiologisches Bulletin, Nr. 42, S 385-391.
8. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention des Robert Koch Institutes (2012): *Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen.*, 55, S: 1311–1354, Springer Verlag-Bundesgesundheitsblatt. DOI 10.1007/s00103-012-1549-5.
9. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention des Robert Koch Institutes (2018): *Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen.*, 61, S: 1310–1361, Springer-Verlag-Bundesgesundheitsblatt. <https://doi.org/10.1007/s00103-018-2811-2>.
10. **Decoster A, Grandbastien B, Demory M-F, Leclercq V, Alfandari S, Regional Network 'Review of nosocomial infection-related mortality'** (2012): *A prospective study of nosocomial-infection-related mortality assessed through mortality reviews in 14 hospitals in Northern France.*, Journal of Hospital Infection, 80 (4), S: 310-315.
11. **Gastmeier P, Geffers C, Herrmann M, Lemmen S, Salzberger B, Seifert H, Kern W, Fätkenheuer G.** (2016): *Nosokomiale Infektionen und Infektionen mit*

multiresistenten Erregern – Häufigkeit und Sterblichkeit., Deutsche medizinische Wochenschrift, 141 (06), S: 421-426.

12. Robert Koch-Institut, Berlin (2011): *Definitionen nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen)*.. 7. Auflage, ISBN 978-3-89606-117-8.

13. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (2017): *Definitionen nosokomialer Infektionen für die Surveillance im Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS-Definitionen)*., S 5-6, ISBN: 978-3-89606-287-1.,

https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Nosokomiale_Infektionen/Downloads/RKI_Definitionen_nosokomialer_Infektionen_E-Book.pdf?__blob=publicationFile [22.01.2020]

14. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (07.04.2016): *EUPPS2016DE Codiertabellen Version 4.9 der Europäischen Prävalenzerhebung zum Vorkommen von nosokomialen Infektionen und zur Anwendung von Antibiotika.*, https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/download/ppps2016/EUPPS2016DE_Codiertabellen_Version_4.9.pdf [08.11.2019]

15. Robert-Koch Institut (2008): *Nosokomiale Infektionen in Deutschland: Wie viele gibt es wirklich? Eine Schätzung für das Jahr 2006.*.. Deutsche medizinische Wochenschrift 133, S: 1111-1115.

16. **Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, Colomb-Cotinat M, Kretzschmar ME, Devleeschauwer B, Cecchini M, Ouakrim DA, Oliveira TC, Struelens MJ, Suetens C, Monnet DL und Group., Burden of AMR Collaborative** (2019): *Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the Europe Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis*, Lancet Infectious Disease, 19 (1), S: 56-66. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4. Epub 2018 Nov 5.

17. **Krahwinkel W, Schuler E, Liebetrau M, Meier-Hellmann A, Zacher J, Kuhlen R.** (2016): *The effect of peer review on mortality rates*. International Journal for Quality in Health Care, 28 (5), S 594–600. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzw072>;

18. **Neubeiser A, Bonsignore M, Tafelski S, Alefeder C, Schwegmann K, Rüden H, Geffers C, Nachtigall I.** 2019: *Mortality attributable to hospital acquired infections with multidrug-resistant bacteria in a large group of German hospitals*. Journal of Infection and Public Health., 13, S 204-210

19. **Timsit JF, Laupland KB.** (2012): *Update on bloodstream infections in ICUs.*, Current Opinion in Critical Care, 18 (5), S: 479–486. Epub 2012/07/24.

20. **Barrasa-Villar JI, Aibar-Remón C, Prieto-Andrés P, Mareca-Doñate R, Moliner-Lahoz J.** (2017): *Impact on Morbidity, Mortality, and Length of Stay of Hospital-Acquired Infections by Resistant Microorganisms.*, Clinical of Infection Disease, 65 (4), S :644-652. doi: 10.1093/cid/cix411.

21. **Maechler F, Peña Diaz LA, Schröder C, Geffers C, Behnke M, Gastmeier P.** (2015): *Prevalence of carbapenem-resistant organisms and other Gram-negative*

MDRO in German ICUs: first results from the national nosocomial infection surveillance system (KISS). Infection, 43, S:163–168.

22. **Versporten A, Zarb P, Canieaux I, Gros MF, Drapier N, Miller M, Jarlier V, Nathwani D, Gossens H.** (2018): *Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey*. Lancet Global Health, 6 (6), S: e619-e629. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30186-4. Epub 2018 Apr 23.

23. **Ma X, Xie J, Yang Y, Guo F, Gao Z, Shao H, Huang Y, Yang C, Qiu H.** (2016): *Antimicrobial stewardship of Chinese ministry of health reduces multidrug-resistant organism isolates in critically ill patients: a pre-post study from a single center.*, BMC Infection Diseases, 16(1), S:74.

24. **Aghdassi SJS, Gastmeier P, Piening BC, Behnke M, Peña Diaz LA, Gropmann A, Rosenbusch ML, Kramer TS, Hansen S** (2018): *Antimicrobial usage in German acute care hospitals: results of the third national point prevalence survey and comparison with previous national point prevalence surveys.*, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 73 (4), S:1077-1083.

25. *Gesundheit, Grunddaten der Krankenhäuser, Fachserie 12, Reihe 6.1.1. Statistisches Bundesamt.* 2017 [Assessed 14 September 2018] https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/GrunddatenKrankenhaeuser2120611177004.pdf?__blob=publicationFile.

26. **Kern W, Fellhauer M, Hug M, Hoppe-Tichy T, Först G, Steib-Bauert M** (2015): *Recent antibiotic use in German acute care hospitals-from benchmarking to improved prescribing and quality care.*, Deutsche medizinische Wochenschrift, 140 (23), S: e237-46.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Alicia Neubeiser, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Retrospektive Untersuchung der Todesursache bei Patienten mit nosokomialen Infektionen mit multiresistenten Erregern, in einigen deutschen Krankenhäusern/
Retrospective examination of the cause of death in patients with hospital acquired infections with multidrug-resistant bacteria in different German hospitals

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Die Datenakquirierung erfolgte vor Ort anhand eines Vier-Augen Prinzips, wobei im Originalartikel ein spezieller Dank an alle namentlich genannten Beteiligten hinterlegt ist.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Erstbetreuerin, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation: Alicia Neubeiser, Marzia Bonsignore, Sascha Tafelski, Christof Alefelder, Karin Schwegmann, Henning Rüden, Christine Geffers, Irit Nachtigall, Mortality Attributable to hospital acquired infections with multidrug-resistant bacteria in a large group of German hospitals, Journal of Infection and Public Health, August 2019

- Durch mich wurde das Gesamtkonzept zusammen mit Frau PD Dr. Nachtigall erstellt, inklusive der Erstellung des Erhebungsbogens, der Festlegung der zu erhebenden Daten, der Erstellung des Konzeptes bzgl. der personellen Ausstattung, welche für die Erhebung der Daten benötigt wurde, angepasst an die Fälle pro Krankenhaus.
- Gemeinsam mit Frau PD Dr. Nachtigall erfolgte der Antrag bzgl. der Finanzierung der Studienarbeit über das Helios Center for Research and Innovation.
- Ebenso war ich in die Projektadministration und Softwaregestaltung involviert.
- Es erfolgte die gemeinsame Verteidigung der Studie bei der Ethikkommission des Landes Berlin mit Frau PD Dr. Nachtigall.
- Eigenständiger Eintrag und Pflege des Eintrages der Studie im Studienregister DRKS00013768.
- Exemplarische Datenerhebung in einem Krankenhaus zur Überprüfung der Machbarkeit, danach Datenerhebung in weiteren 3 von 32 Krankenhäusern mit einem weiteren Kollegen zur Bewahrung des Vier-Augenprinzips
- Koordinierung der Datenerhebung in den anderen Krankenhäusern, Koordinierung der Einteilung der Kollegen in Zweiergruppen zur Datenerhebung vor Ort
- Telefonische Beratung der Kollegen vor Ort bei der Datenerhebung bei Fragen diesbezüglich
- Erstellen der Tabelle für den Eintrag der Daten und Verwaltung dieser Tabelle. Hierbei erfolgte durch mich die primäre Validierung und Visualisierung der Daten. Außerdem habe ich die primäre Koordination mit dem Administrator für das iNOK (Intranet basierte Erfassung von nosokomialen und mitgebrachten multi-/panresistenten und weiteren infektionsrelevanten Erregern) von den Helios-Kliniken bzgl. des Abgleiches der Daten durchgeführt.

- Bei der Selektion der letztlich genutzten Daten war ich maßgeblich beteiligt. Hierbei erfolgte ein Austausch mit Frau Dr. med. M. Bonsignore und Frau PD Dr. med. I. Nachtigall. Die Erstellung des Einschlussbaumes auf Seite 205 erfolgte durch mich gemeinsam mit Frau PD Dr. Nachtigall.
- Zusammen mit Frau Dr. Marzia Bonsignore erfolgte Schreiben der Originalversion des Artikels, mit Recherche der passenden Literaturquellen sowie das Erstellen bzw. die Berechnung der Primärdaten für die Figure 3. auf Seite 207 und Table 1 auf Seite 208 des Artikels.
- Beim Review des Artikels war ich beteiligt und bei den erwünschten Korrekturen im Rahmen der Revision nach Einreichen der Studie beim Journal habe ich mitgearbeitet und wie bereits oben beschrieben die Daten für die Erstellung der Figure. 3 auf Seite 207 des Artikels geliefert.

Unterschrift der Doktorandin

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"INFECTIOUS DISEASES"** Selected Category
 Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 88 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	LANCET INFECTIOUS DISEASES	20,494	25.148	0.067280
2	Lancet HIV	1,476	11.355	0.007950
3	CLINICAL INFECTIOUS DISEASES	61,618	9.117	0.120010
4	EMERGING INFECTIOUS DISEASES	29,657	7.422	0.057980
5	Eurosurveillance	8,482	7.127	0.031200
6	INFECTIOUS DISEASE CLINICS OF NORTH AMERICA	2,503	5.449	0.005170
7	CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTION	15,983	5.394	0.039650
8	JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY	29,292	5.217	0.050730
9	JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES	45,662	5.186	0.075270
10	Journal of the International AIDS Society	3,638	5.131	0.013920
11	AIDS	20,578	4.914	0.038030
12	INTERNATIONAL JOURNAL OF HYGIENE AND ENVIRONMENTAL HEALTH	4,282	4.848	0.006360
13	Current HIV/AIDS Reports	1,490	4.710	0.004890
14	JOURNAL OF INFECTION	6,636	4.603	0.014730
15	Travel Medicine and Infectious Disease	1,230	4.450	0.003610
16	Current Opinion in HIV and AIDS	2,266	4.409	0.008060
17	ACS Infectious Diseases	749	4.325	0.003090
18	INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS	10,395	4.253	0.016630

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
19	JOURNAL OF VIRAL HEPATITIS	4,846	4.237	0.010070
20	JAIDS-JOURNAL OF ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROMES	14,668	4.116	0.033010
21	AIDS PATIENT CARE AND STDS	3,622	4.041	0.006760
22	Virulence	2,944	3.947	0.008450
23	CURRENT OPINION IN INFECTIOUS DISEASES	3,582	3.782	0.008230
24	Antimicrobial Resistance and Infection Control	820	3.568	0.003260
25	Transboundary and Emerging Diseases	2,441	3.504	0.005680
26	Infection and Drug Resistance	640	3.443	0.002160
27	Epidemics	576	3.364	0.002410
28	JOURNAL OF HOSPITAL INFECTION	7,523	3.354	0.010450
29	SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS	4,769	3.346	0.009050
30	INFECTION AND IMMUNITY	46,798	3.256	0.034450
31	Open Forum Infectious Diseases	1,598	3.240	0.009070
32	INTERNATIONAL JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES	6,424	3.202	0.015340
33	INFECTION CONTROL AND HOSPITAL EPIDEMIOLOGY	10,374	3.084	0.019450
34	Influenza and Other Respiratory Viruses	1,589	2.954	0.006130
35	HIV MEDICINE	2,581	2.932	0.006230
36	MICROBES AND INFECTION	6,655	2.924	0.006120
37	Clinical and Vaccine Immunology	5,741	2.872	0.011440
38	MALARIA JOURNAL	12,743	2.845	0.029220
39	MEDICAL MYCOLOGY	4,078	2.799	0.005660
40	AIDS REVIEWS	651	2.775	0.001430

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
41	INFECTION	3,437	2.773	0.006150
42	Infectious Diseases of Poverty	869	2.708	0.002980
43	Zoonoses and Public Health	1,724	2.688	0.004100
44	BMC INFECTIOUS DISEASES	13,612	2.620	0.041090
45	Ticks and Tick-Borne Diseases	2,243	2.612	0.007310
46	INFECTION GENETICS AND EVOLUTION	7,542	2.545	0.019300
47	EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY & INFECTIOUS DISEASES	7,912	2.537	0.015950
48	Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society	725	2.456	0.004030
49	INTERNATIONAL JOURNAL OF TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASE	7,968	2.392	0.015060
50	AIDS Research and Therapy	729	2.357	0.001980
51	Microbial Drug Resistance	2,189	2.344	0.003810
52	DIAGNOSTIC MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASE	6,595	2.341	0.013070
53	Pathogens and Disease	1,265	2.337	0.005200
54	PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASE JOURNAL	11,929	2.305	0.021510
55	VECTOR-BORNE AND ZOO NOTIC DISEASES	3,711	2.171	0.007700
56	ANTIVIRAL THERAPY	2,993	2.146	0.005750
57	Journal of Infection and Public Health	896	2.118	0.002430
58	MICROBIOLOGY IMMUNOLOGY AND INFECTION	1,861	2.094	0.003400
59	Current Infectious Disease Reports	1,112	2.085	0.002260
60	Brazilian Journal of Infectious Diseases	1,899	2.083	0.003430
61	EPIDEMIOLOGY AND INFECTION	8,424	2.044	0.016570
62	Journal of Global Antimicrobial Resistance	467	2.022	0.001550

Selected JCR Year: 2017; Selected Categories: "INFECTIOUS DISEASES"



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Infection and Public Health

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/jiph>

Mortality attributable to hospital acquired infections with multidrug-resistant bacteria in a large group of German hospitals



Alicia Neubeiser^{a,1}, Marzia Bonsignore^{b,1}, Sascha Tafelski^c, Christof Alefelder^d, Karin Schwegmann^e, Henning Rüden^f, Christine Geffers^g, Irit Nachtigall^{c,h,*}

^a Department for Hygiene, Helios Klinikum Berlin-Buch, Schwanebecker Chaussee 50, 13125 Berlin, Germany

^b Zentrum für Hygiene, Evangelische Kliniken Gelsenkirchen GmbH, Munckelstr. 27, 45879 Gelsenkirchen, Germany

^c Charité – Universitätsmedizin Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Campus Charité Mitte, Charitéplatz 1, 10115 Berlin, Germany

^d Department for Hygiene, Helios Kliniken West, Universitätsklinik Wuppertal, Heusnerstr. 40, 42283 Wuppertal, Germany

^e Centrale Department for Hygiene, Helios Kliniken, Senator-Braun-Allee 33, 31135 Hildesheim, Germany

^f Charité – Universitätsmedizin Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Germany

^g Charité – Universitätsmedizin Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Hindenburgdamm 27, 12203 Berlin, Germany

^h Department for Hygiene, Helios Kliniken Ost and Bad Saarow, Pieskower Str. 33, 15526 Bad Saarow, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 12 April 2019

Received in revised form 8 July 2019

Accepted 27 July 2019

Keywords:

Mortality
Multi drug resistant organism
Antibiotics
Expert review
Hospital acquired infection

ABSTRACT

Background: According to extrapolations, around 35,000 patients in Germany develop hospital acquired infections (HAI) with a multidrug-resistant organism (MDRO) every year, and about 1500 of them die. Previous estimations were based on laboratory data and prevalence studies. Aim of this study was to establish the incidences of hospital acquired MDRO infections and the resulting deaths by expert review. **Methods:** Data on patients suffering from a hospital acquired MDRO infection were collected from 32 hospitals from all care levels. Records of patients with MDRO infection who died in the year 2016 underwent an onsite review by two experts to determine the impact of the infection, if any, on the cause of death. **Results:** A total of 714,108 in-patients were treated in 32 hospitals participating in the study. Of these patients, 1136 suffered a hospital acquired MDRO infection (1.59 per 1000 patients). 215 patients with an MDRO infection died [0.301 per 1000, (95% CI 0.261–0.341)], but only in 78 cases this was estimated as the cause of death [0.109 per 1000 patients (95% CI 0.085–0.133)].

Conclusion: By putting the above rates in relation to the total number of in-patients in Germany, it can be rated that around 31,052 patients per year suffer a hospital acquired MDRO infection, and 2132 patients die from it. These results from our reviewer investigation confirm earlier extrapolations.

© 2019 The Authors. Published by Elsevier Limited on behalf of King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

The increase in multiple resistance among pathogenic bacteria poses a global threat. In the last 15 years, the number of infections due to multidrug-resistant organisms (MDRO) has doubled in Germany [1]. Nowadays, about 55,000 patients develop an infection with antibiotic resistant bacteria every year. More than half (52.1%) of this infections are caused by Third-generation cephalosporin

resistant *Escherichia coli* (3-GCR-*E.coli*) and a quarter (25.1%) by Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, (MRSA). Carbapenem-resistant or colistin-resistant bacteria, which are a great burden in other European countries such as Italy and Greece, are still relatively rare in Germany (11.1%) [2].

Hospital acquired infections (HAI) with multidrug-resistant organisms (MDRO) count for 65% of all infections with MRDO [2]. They are a danger for patients as they increase morbidity and mortality and are a burden for the health care, as they increase costs [3,4]. To correctly assess the dimension of the problem, reliable epidemiological numbers are needed. Chief studies on morbidity and mortality so far followed a similar pathway. First, the prevalence and incidence of HAIs were calculated based on cross-sectional surveys in selected hospitals; second, the ratio of HAI due to MDRO was

* Corresponding author at: Department for Hygiene, Helios Kliniken Ost and Bad Saarow, Pieskower Str. 33, 15526 Bad Saarow, Germany.

E-mail address: irit.nachtigall@helios-gesundheit.de (I. Nachtigall).

¹ These authors contributed equally to this work

<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.07.025>

1876-0341/© 2019 The Authors. Published by Elsevier Limited on behalf of King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

deduced from resistance rates reported by laboratories; and finally, the mortality was estimated by applying factors representing the increase in mortality attributable to antibiotic resistance [5,2,6]. This method has several pitfalls, including restrictions in the considered type of infections and organisms. Quantifying the risk of death following an infection with an antibiotic-resistant bacterium, commonly occurring in already severely ill patients, is problematic and an ongoing scientific debate.

A direct measurement of morbidity and mortality (i.e., by counting the observed cases per year) is considered an enormous effort in time and costs; to the best of our knowledge no study so far has approached this. The aim of our study was to establish the number of cases of HAI with MDRO and consequent deaths within a year in a large population from 32 hospitals. The focus was on determining mortality by retrospectively analysing the charts of deceased patients and differentiating between those who died from the infection and those who died with it.

Methods

The study took part in 32 out of 88 Helios Kliniken in Germany; a private company with hospitals spread throughout the country, and one of the largest providers of in-patient and out-patient care in Germany. In each of these hospitals, detected MDRO are documented daily by infection control nurses (ICNs) in a specially programmed intranet-based database (iNOK). Screening policy in Helios Kliniken is based on the recommendations by the Commission for Hospital Hygiene and Infection Prevention (KRINKO in the German acronym) at the Robert Koch Institute (RKI) [7,8]; patients are usually screened at the time of admission and only when they have risk factors for the special pathogen. All other microbiological samples are taken whenever an infection is suspected.

The multidrug-resistant bacteria being monitored are:

- *S. aureus*, methicillin resistance (MRSA)
- *Enterococcus* spp. (e.g., *Enterococcus faecium*), vancomycin resistance (VRE)
- *Enterobacteriaceae* (e.g., *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*) and Non-fermentative Gram-negative bacteria (eg., *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) with multidrug resistance according to the definition of the KRINKO. The KRINKO definition [7] classifies multidrug resistant gram-negative bacilli (MRGN) based on their resistance to four groups of antibiotics: penicillin's, cephalosporins, fluoroquinolones and carbapenems. Bacteria resistant to three of the four antibiotic groups are classified as 3-MRGN, those resistant to all four groups as 4-MRGN.

ICNs view the microbiological findings of the MDRO daily. Differentiation between colonisation and infection is done according to the German Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (hospital infection surveillance system, KISS) criteria [9], which is based on the definitions of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [10]. In case of doubt, a consultation with the treating physicians and an infection control specialist is requested. Additionally, ICNs document whether colonisation or infection is hospital or community acquired according to the KISS definitions. If a colonisation with a pathogen becomes an infection during the hospital stay, the record is adjusted accordingly.

This leads to 6 groups of cases, with the MDRO being either:

- 1) a brought-in colonisation
- 2) a brought-in infection
- 3) a hospital acquired colonisation

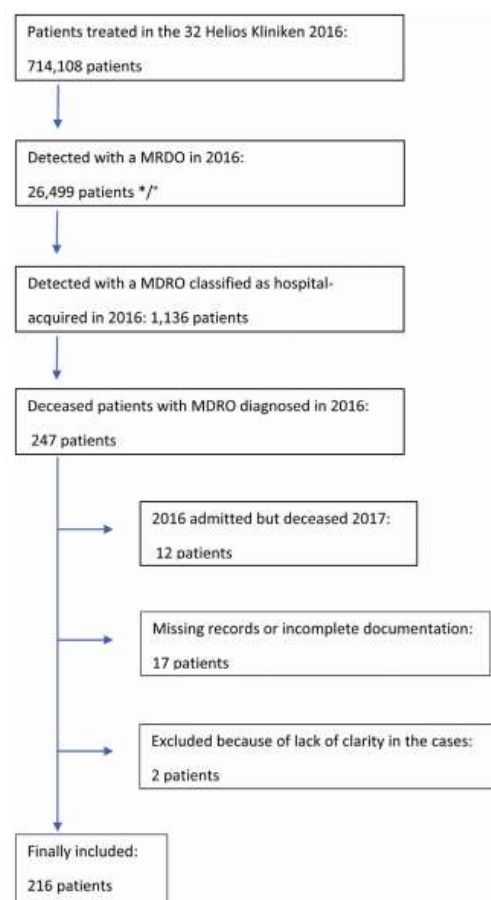


Fig. 1. Selection of the study population.
 (*) Patients with two or more pathogens were scored once per pathogen.
 (**) Patients with two or more pathogens were scored only for the dominating one.

- 4) a brought-in colonisation, that developed into a hospital acquired infection
- 5) a hospital acquired colonisation, that developed into a hospital acquired infection
- 6) a hospital acquired infection with no prior colonisation.

The selection of the hospitals was due to data protection laws that differ throughout Germany; only some federal states allow the review of patient files including Brandenburg, Berlin, Mecklenburg Western Pomeria, North Rhine-Westphalia, Hessen, Baden-Wuerttemberg, Thuringia and Saxony; all Helios Kliniken from these federal states participated. The included hospitals represented all types of care: 17 small hospitals for primary care, 8 hospitals with specialised medical service, 6 maximum care hospitals and 1 university hospital. All hospitals included in this study had an intensive care unit under anaesthesiologic guidance. The KRINKO classifies medical departments according to their risk for patients for hospital acquired infections and divides them into 3

categories [11]. Beds from the participating hospitals were classified according to this.

From the iNOK database, all patients from participating hospitals with a hospital acquired MDRO infection in the year 2016 were derived (group 4–6). Those who died within the same hospital stay were further analysed. The selection of the study population is described in Fig. 1. From July to November 2017 teams of 2 infection control specialists each carried out a review on-site of the medical records of the study population completing a structured questionnaire (Fig. 2). The key question was whether the MDRO infection had caused the death, i.e., whether the patient died from the MDRO infection or with it. The decision criteria had been discussed in meetings of the involved infection control specialists preceding the on-site evaluation. Indications for the impact of the infection were to be searched in the course of inflammation and sepsis parameters and in the presence of other life-threatening diagnoses. Helios Kliniken have a long tradition in peer reviewing patients treatments in a structured process, which was developed together with the German Medical Council [12]. This study followed the principles of Helios peer reviews. This is as follows: peers are recognized leading physicians with an extensive clinical experience. They retrospectively compared patient management with the established standard of care. For each analysis, the peers examined special issues:

- suitable and timely diagnostic and therapeutic measures,
- early critical assessment of working diagnosis and treatment effects,
- correct indication and timing of operations, interventions, and intensive care,
- consideration of established guidelines
- monitoring of the treatment process,
- interdisciplinary cooperation
- and correct documentation of patient management.

Following the published descriptions for peer reviews [13].

Also included in the investigation by the experts as an additional parameter was whether the antibiotic therapy had been suitable for the specific MDRO infection, i.e. missing attention to prior antibiotic regimen, insufficient diagnostic proceedings, unsuitable combinations and the neglect of de-escalation strategies as described before [14].

As further parameters, it was ascertained whether the assessment by the infection control specialists coincided with the cause of death as recorded in the death certificate by the attending physician.

The study was approved by the Ethics board by the Aertzekammer Berlin Eth: 34/17 and registered at the German study registration DRKS00013768

Statistical analysis

Descriptive data analyses were performed with SPSS 25.0 (International Business Machines Corp., Armonk, USA). Dichotomous data are presented as absolute numbers with percentage or incidence-density per 1000 patients, as described. Additionally, 95% confidence intervals for incidence-density were explored by bootstrapping distributions of observed incidence-density. For comparing MDRO pathogens as explorative analyses, incidence rate ratios were calculated with a ratio of >1 indicating higher risk for probable mortality in a population with 4-MRGN diagnosis compared with a population with MRSA detection. To include an assessment of attributable mortality, the absolute number of patients probably deceased due to MDRO pathogen were divided by the total number of deceased patients with MDRO pathogen

detected. Data were analysed with Chi² test for statistical significance in dichotomous data. A two-sided p-value of 0.05 was defined as significance level.

Results

In 2016, a total of 714,108 patients were treated in the 32 hospitals of Helios Kliniken involved. The total beds in the 32 hospitals amount to 3,2% of all hospital beds in Germany. Fig. 3 compares sizes and risk categories of the 32 hospitals to all hospitals in Germany. MDRO were detected in 26,499 of all in-patients [37.1 per 1000 in-patients (95% CI 36.7–37.5)]. 1136 of the microbiologically detected pathogens were classified as hospital acquired MDRO infection (group 4–6 as described in methods, 1.6 per 1000 in-patients). Of all infections caused by MDRO, 3-MRGN were the most common pathogens (42.4%), followed by MRSA (32.7%), VRE (20.4%) and 4-MRGN (4.5%) (table 1).

Of all patients with a hospital acquired MDRO infection, 235 died; 215 of these were included in the further examination (Fig. 1).

The evaluation by the infection control specialists delivered the following results: the MDRO infection was the secure cause of death in 38 patients, probable in 40, improbable in 76 and definitely not the cause in 61 patients. In total, in 78 out of the 215 examined patients (36.3%) the MDRO infection was the confirmed, or at least the likely cause of death. This indicates that 0.109 per 1000 patients died from a hospital acquired MDRO infection (95% CI 0.085–0.133 per 1000 patients) and 0.192 per 1000 in-patients died with it (95% CI 0.160–0.224, see Table 1). Although 3-MRGN were the most common MRDO in infected patients, MRSA was more often the probable cause of death (MRSA: probable cause of death in 51,3% of deceased patients, 3-MRGN 26,9%, Table 1).

There tended to be more men than women with a HAI due to an MDRO (58.1%) and more men who died as consequence (65.4%), but this distinction did not reach statistical significance (females versus males OR 0.718 95% CI 0.443–1.163). The median age of patients dying from the MDRO was 76 years (Interquartile range: 69–81).

The assessment of the experts coincided in 88.4% of the examined charts with the cause of death as stated by the attending physician in the death certificate. There were 15 patients for whom the official cause of death was an MDRO, which was not confirmed by the expert and 8 patients for whom the expert found the MDRO infection to be the death cause, which had been stated differently in the death certificate. The MDRO were mainly detected in invasive isolates (blood cultures and liquor, 46 patients, 59%), followed by respiratory secretions (21 patients, 27%), wounds (5 patients, 6%) and urine (4 patients, 5%). Incidence rate ratios of probable mortality due to MDRO pathogen based on incidence rates given in Table 1 calculating row/line are shown in Table 2. A further analysis of the distribution of MDRO and infection site was not possible due to small numbers.

For 39.7% of patients that died from the MDRO infection, the experts rated the antibiotic therapy as not suitable.

Discussion

Assessing the burden of infections due to MDRO is essential to understand the need for specific countermeasures. We found that in 2016, in the participating hospitals 1.6 per 1000 patients suffered a HAI with an MDRO and 0.1 per 1000 patients died as a result of it. In the same year, 19,519,949 patients were hospitalised in all of Germany [12]. By putting the above rates in relation to the total number of in-patients in Germany, it can be estimated that around 31,052 patients per year suffer a hospital acquired MDRO infection, and 2132 patients (95% CI 1659–2596) die from it.

Hospital code: _____

Peer Review-Peers: _____

Patient code: _____

Age: _____ years

Sex: male female

Acquisition of MDRO infection:

- community acquired colonisation, that developed into a hospital acquired infection
- hospital acquired colonisation, that developed into a hospital acquired infection
- hospital acquired infection with no prior colonisation

Type of MDRO (multiple answers possible):

MRSA 3MRGN 4MRGN VRE

Principal diagnoses:

Secondary diagnoses:

Cause of death:

Focus of MRDO infection:

Impact of MDRO infection on death:
(according to course of inflammation parameters, sepsis criterias and presence of other life-threatening diagnoses)

- secured cause of death
- probable cause of death
- improbable cause of death
- secured other cause of death

Antibiotic therapy of MDRO infection adequate: yes no

Assessed cause of death matches cause of death in death certificate:
 yes no

Fig. 2. Structured Questionnaire.

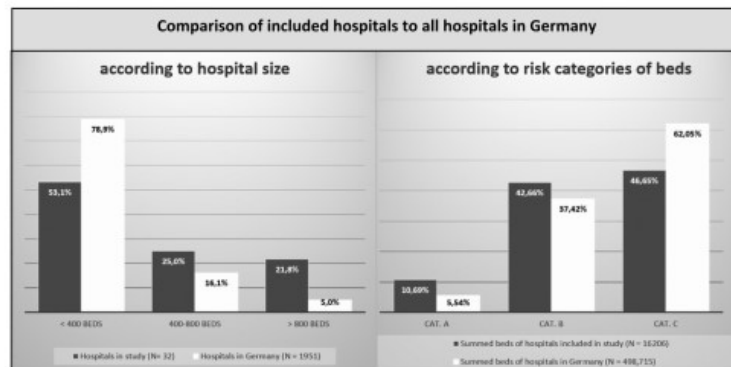


Fig. 3. Comparison of included hospitals to all hospitals according to hospital size and to risk categories of beds as defined by the German Commission for Hospital Hygiene and Infection Prevention (KRINKO).

Table 1
Patients with multidrug resistant bacteria in 2016.

	All cases with MDRO (colonization and/or infection) ^a	Cases with hospital acquired MDRO infection ^a	Deceased patients with hospital acquired MDRO infection ^b Number	Deceased patients with MDRO probable cause of death ^b	Attributable risk fraction (ARF) Ratio between deceased patients with MDRO probable cause of death to deceased with hospital acquired MDRO infection
MRSA	11,768 16.5/1000 patients	371 0.5/1000 patients	72 6.11/1000 MRSA patients	40 3.4/1000 MRSA patients	0.55
VRE	4,517 6.3/1000 patients	232 0.3/1000 patients	59 131/1000 VRE patients	11 2.4/1000 VRE patients	0.19
3 MRGN	9,415 13.2/1000 patients	482 0.67/1000 patients	72 7.6/1000 3MRGN patients	21 2.2/1000 3MRGN patients	0.29
4 MRGN	799 1.1/1000 patients	51 0.07/1000 patients	12 15.0/1000 4MRGN patients	6 7.5/1000 4 MRGN patients	0.5

^a Patients with two or more pathogens were scored once per pathogen.
^b Patients with two or more pathogens were scored only for the dominating one.

Table 2
Incidence rate ratios of probable mortality due to MDRO pathogen.

	MRSA	VRE	3MRGN	4MRGN
MRSA		1.42	1.55	0.45
VRE	0.71		1.0	0.32
3MRGN	0.65	0.92		0.29
4MRGN	2.21	0.19	0.29	

This result is consistent with earlier estimations. The most recent investigation detected that in 2015, about 34,000 patients developed a health care associated infection with antibiotic resistant bacteria in Germany and about 1700 died from it [2].

The mentioned investigation was based on the antibiotic resistance detected in blood cultures and cerebrospinal fluids as reported by participating laboratories in Germany to the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) for the year 2015 [15], and on results from the European Point Prevalence Survey of healthcare-associated infections (PPS 2011–2012) [16]. The deaths from those infections were determined using the attributable mortality. This model required many estimates. As stated by the authors, it has many limitations, ranging from the representativeness of participating laboratories to the heterogenous quality of the included literature.

Using a similar calculation method, an earlier extrapolation for Germany based on national resistance rates from 2013 also resulted in 30,000 to 35,000 hospital acquired MDRO infections per year and 1000 attributable deaths [5].

We used the completely different approach of a direct incidence measurement and obtained comparable numbers to the estimations done before.

The proportion of MRDO was also similar to the mentioned publications, with 3-MRGN as the most common pathogens (42.4%), followed by MRSA (32.7%). Interestingly, this proportion shifted in the deceased patients, where MRSA were the main death causing bacteria. This indicates a different virulence within the MRDO. Although the prevalence of MRSA infections is slightly declining in Germany [1] and several new therapeutic options have been developed in the last years, our data show that hospital acquired infections with MRSA are still the major life threat for patients in Germany caused by MRDO. Necessary countermeasures are known like basic hygiene, decolonisation and antibiotic stewardship.

Secondary, we found that although the number of patients dying from an MDRO infection is already quite high, there are nearly twice as many patients who die with the infection (19

per 100,000 patients). Infections with multidrug-resistant bacteria typically occur in patients with severe morbidities, long hospitalisation, intensive care and multiple antibiotic therapies [17–21]. Our data indicates that they are more often the companion of the imminent death, rather than its actual cause. In addition, we found that although the evaluation by the experts coincided for the most part with the attending physician's perception of the impact of the MDRO infection in the patients' deaths, in those cases where the reviewers came to a different conclusion, the MDRO had been previously more likely overrated than underrated. Understanding the difference between cause and concomitance is essential for the treating medical staff, for their own reflections on avoidability and possible improvements, as well as in the communication with the relatives of the deceased.

The experts concluded that in nearly 40% of the deaths, the antibiotic therapy as applied was not ideal. Optimised therapy might have produced a better outcome. Treating multidrug-resistant infections, when there are few effective substances left, remains outside of standardised treatment pathways and requires the support of experts. An infectious diseases consultation service has shown to be beneficial in several studies [22]. While trained infectious diseases specialists are regularly involved in in-patient care in the United States and Canada, these specialised services are only rarely established in Germany.

Our study has several limitations. The mortality and morbidity established in this study lay within the range of the earlier extrapolations [5,2] and therefore confirm their validity. However, they are not completely comparable. The European study included more bacteria; in Germany, gram negative bacteria are defined as multidrug resistant only when susceptibility is lost to a minimum of 3 out of the 4 antibiotic classes used for therapy. Therefore, third-generation cephalosporin-resistant (3GCR) gram-negative bacteria with maintained susceptibility to quinolones and carbapenems were not considered in our study. According to the German data bank for the surveillance of antibiotic resistance (ARS), only 80% of 3GCR *E. coli* and 75% of 3GCR *Klebsiella pneumoniae* are also quinolones resistant [23], which means that gram negative bacteria with antibiotic resistance are underreported in this study compared to the European definition.

There are no specific criteria to determine whether a patient's death was primarily attributable to an infection with antibiotic-resistant bacteria or to co-existing illnesses. The distinction between patients who died due to an antibiotic-resistant infection and those who died with it were subjective judgements made based

on available clinical information. By using the “four-eye-principle” in the reviews (the experts having come to a common decision), we attempted to increase objectivity. However, post-mortem examination was not performed, thus limiting the precision of diagnoses. The adopted definition for “hospital acquired infection” excluded patients from this study that might have acquired an infection with an MDRO in another hospital and died in the hospital of our study. This might have led to an underestimation of the mortality.

The hospitals included in this study covered the whole range of health care institutions from basic to university hospital. Though compared to all hospitals in Germany [24], the hospitals included in the study had a higher share of high and medium risk departments and a higher share of hospitals >800 beds. Analyses of the occurrence of multidrug resistance according to risk category or hospital size are currently not available. Programs surveying antibiotic consumption show highest consumptions in departments that belong to the risk category A, like intensive care and haemato-oncologic wards [25]. By assuming a correlation between risk category for HAI, antibiotic consumption and multidrug resistance, the overrepresentation in this study of high and medium risk departments and of hospitals >800 bed like university hospitals may have led to an overestimation of the resulting morbidity and mortality.

The circumstance that Helios Kliniken are privately-owned hospitals has probably had no influence on the incidence of HAI [26].

Conclusion

This large, multicentre observative cohort study provides first data on the morbidity and mortality of HAIs with multidrug resistant bacteria in Germany, that result from a direct incidence measurement, as opposed to resulting from laboratory data and a calculated attributable mortality. The outcome confirms earlier extrapolations. Investigations on the burden of MDRO in hospitals should be done on a regular basis to monitor the development of multiple resistance.

Conflicts of interest

None declared.

Funding

The research was supported by an internal Helios Grand HRC (050013).

Contributions of the respective authors

Alicia Neubeiser: Conceptualization, Data curation, Funding acquisition, Investigation, Project Administration, Software, Validation, Visualization, Writing - original draft, Marzia Bonsignore: Conceptualization, Formal analysis, Investigation, Methodology, Software, Supervision, Validation, Visualization, Writing - review & editing Sascha Tafelski: Data curation, Formal analysis, Investigation, Methodology, Project administration, Supervision, Validation, Visualization, Writing - review & editing, Christof Alefelder: Conceptualization, Data curation, Funding acquisition, Investigation, Methodology, Writing - review & editing, Karin Schwegmann: Conceptualization, Data curation, Investigation, Methodology, Project administration, Supervision, Writing - review & editing, Henning Rüden: Conceptualization, Data curation, Funding acquisition, Investigation, Methodology, Project administration, Supervision, Writing - review & editing, Christine Geffers: Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Investigation, Methodology, Supervision, Validation, Visualization, Writing - review & editing,

Irit Nachtigall: Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Funding acquisition, Investigation, Methodology, Project administration, Resources, Supervision, Validation, Visualization, Writing - review & editing.

Acknowledgment

We would like to thank for their assistance with data acquisition: A.Berger, K.Biedermann, M.Borg, T.Deiseroth, B.Franke, F.Giebel, C.Halter, C.Höpner, N.Jensen, T.Kämmer, I.Klempien, J.Lauckner, K.Mrugalla, J.Oeltze, V.Schenk, C.Schindel, N.Tiedt, K.Trülsch, C.Wetzel and U.Zöllner.

References

- [1] Remschmidt C, Schneider S, Meyer E, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P, Schwab F. Surveillance of antibiotic use and resistance in intensive care units (SARI): a 15-year cohort study. *Deutsches Ärzteblatt Int* 2017;114(50): 858.
- [2] Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2018;S1473-3099(18), [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30605-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-3), 30605-4.
- [3] Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302(21):2323-9.
- [4] Scott RD. The direct medical costs of healthcare-associated infections in US hospitals and the benefits of prevention; 2009 [Accessed 1 February 2019] https://www.cdc.gov/hai/pdfs/hai/scott_costpaper.pdf.
- [5] Gastmeier P, Geffers C, Herrmann M, Lemmen S, Salzberger B, Seifert H, et al. Nosokomiale Infektionen und Infektionen mit multiresistenten Erregern - Häufigkeit und Sterblichkeit. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2016;141(06):421-6.
- [6] Colomb-Cotinat M, Lacoste J, Brun-Buisson C, Jarlier V, Coignard B, Vaux S. Estimating the morbidity and mortality associated with infections due to multidrug-resistant bacteria (MDRB), France, 2012. *Antimicrob Resist Infect Control* 2016;5(1):56.
- [7] Commission for hospital hygiene and infection prevention (KRINKO) at the Robert Koch Institute. Hygiene measures for infection or colonization with multidrug-resistant Gram-negative bacilli. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012;55:1311-54.
- [8] Ruscher C. Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 2014;57(6):695-732.
- [9] Koch-Institut Robert [Accessed 1 February 2019] https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/KISS_Definitionen_E-Book_Neuaufgabe_06_2017.pdf.
- [10] Centers of Disease Control and Prevention. CDC/NHSN surveillance definitions for specific types of infections; 2014 [Accessed 11 July 2018] http://www.socinorte.com/wp-content/uploads/2014/06/17pscNosIntDef_current.pdf.
- [11] Exner M, Just H-M. Personelle und organisatorische Voraussetzung zur Prävention und Kontrolle nosokomialer Infektionen. Springer; 2009.
- [12] Krahwinkel W, Rink O, Liebetrau M, Günther M, Schuler E, Kuhlen R. 10 years of Peer reviewing: improving treatment by quality indicators from administrative data. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946) 2011;136(41): 2083-8.
- [13] Krahwinkel W, Schuler E, Liebetrau M, Meier-Hellmann A, Zacher J, Kuhlen R, et al. The effect of peer review on mortality rates. *Int J Qual Health Care* 2016;28(5):594-600.
- [14] Nachtigall I, Tamarkin A, Tafelski S, Deja M, Halle E, Gastmeier P, et al. Impact of adherence to standard operating procedures for pneumonia on outcome of intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2009;37(1):159-66.
- [15] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe; 2015 [Accessed 1 February 2019] <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2015>.
- [16] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). ECDC point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in acute care hospitals 2011-2012. <https://ecdc.europa.eu/en/healthcare-associated-infections-acute-care-hospitals>; [Accessed 1 February 2019].
- [17] Graffunder EM, Venezia RA. Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. *J Antimicrob Chemother* 2002;49(6): 999-1005.
- [18] Coello R, Glynn J, Gaspar C, Picazo J, Fereres J. Risk factors for developing clinical infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) amongst hospital patients initially only colonized with MRSA. *J Hosp Infect* 1997;37(1):39-46.

- [19] Lynch III JP. Hospital acquired pneumonia: risk factors, microbiology, and treatment. *Chest* 2001;119(2):373S–84S.
- [20] Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(1):43–8.
- [21] Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, enterococcus, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med* 2002;136(11):834–44.
- [22] Rieg S, Küpper MF. Impact of an infectious diseases consultation service on the quality of care and the survival of patients with infectious diseases. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2015;109(7):500–10.
- [23] Crabtree TD, Pelletier SJ, Gleason TG, Pruett TL, Sawyer RG. Gender-dependent differences in outcome after the treatment of infection in hospitalized patients. *JAMA* 1999;282(22):2143–8.
- [24] Statistisches Bundesamt. *Gesundheit, Grunddaten der Krankenhäuser, Fachserie 12 Reihe 6.1.1*; 2017 [Accessed 14 September 2018] https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/GrunddatenKrankenhaeuser2120611177004.pdf?__blob=publicationFile.
- [25] Kern W, Fellhauer M, Hug M, Hoppe-Tichy T, Först G, Steib-Bauert M. Recent antibiotic use in German acute care hospitals—from benchmarking to improved prescribing and quality care. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 2015;140(23):e237–46.
- [26] Schröder C, Behnke M, Geffers C, Gastmeier P. Hospital ownership: a risk factor for nosocomial infection rates? *J Hosp Infect* 2018;100(September (1)):76–82.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Neubeiser A, Bonsignore M, Tafelski S, Alefelder C, Schwegmann K, Rüden H, Geffers C, Nachtigall I, J Infect Public Health. 2019 Aug 13. pii: S1876-0341(19)30260-6. doi: 10.1016/j.jiph.2019.07.025., Mortality attributable to hospital acquired infections with multidrug-resistant bacteria in a large group of German hospitals.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, vor allem für den ständigen Zuspruch:

Als erstes gilt der Dank an meine Hochschulbetreuerin Frau PD Dr. med. Irit Nachtigall für die stetige Unterstützung und die ganzen guten Ratschläge.

Ferner danke ich Frau Dr. med. Marzia Bonsignore für den kritischen Diskurs und die tatkräftige Unterstützung und Herrn PD Dr. med. Sascha Tafelski für die Unterstützung bei den statistischen Berechnungen. Außerdem danke ich Frau Prof. Dr. Geffers für die hilfreichen Ratschläge.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. med. Rüden für die gute Zusammenarbeit in der Krankenhaushygiene.

Meiner Familie danke ich für die Freistunden die mir gegeben wurden, um die Arbeit zu vollenden.