

Aus dem CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Institut für Public Health

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. Tobias Kurth

## **Habilitationsschrift**

# **Verbreitung antibiotikaresistenter Erreger in Deutschland und Europa: Analysen ausgewählter Surveys und Surveillance-Daten**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Public Health mit Schwerpunkt Epidemiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. Jan Walter**

**Eingereicht: März/2023**

**Dekan: Prof. Dr. Joachim Spranger**

- 1. Gutachter/in:** Priv.-Doz. Dr. Walter Zingg, Zürich
- 2. Gutachter/in:** Prof. Dr. Stefanie Kampmeier, Würzburg

## Abkürzungen

AMR	Antimikrobielle Resistenz
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance Netzwerk
CPE	Carbapenemase-produzierende Enterobacterales
DART	Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie
DEMIS	Deutsches Elektronisches Melde- und Informationssystem für den Infektionsschutz
ECDC	Europäisches Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten
ESBL	Extended-Spektrum $\beta$ -Laktamase
ESBL-PE	ESBL-produzierende Enterobacterales
FAO	<i>Food and Agriculture Organization of the United Nations</i>
GLASS	<i>Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System</i>
HAP	nosokomialen Pneumonie
HIV	humanen Immundefizienz-Virus
IFSG	Infektionsschutzgesetz
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
LA	<i>livestock-associated</i>
MRE	multiresistente Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	Methicillin-sensibler <i>Staphylococcus aureus</i>
OIE	<i>World Organisation for Animal Health</i>
PPS	Punktprävalenzsurvey
RKI	Robert Koch-Institut
UI	Unsicherheitsintervall
UNEP	<i>United Nations Environment Programme</i>
VRE	Vancomycin resistente Enterokokken
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung .....	4
1.1.	Die Bedeutung antimikrobieller Resistenzen.....	4
1.2.	Gründe für die erhöhte Sterblichkeit durch AMR .....	6
1.3.	Mechanismen der Verbreitung von AMR.....	6
1.4.	Wichtige Erreger und Resistenzen.....	8
1.5.	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> .....	8
1.6.	Instrumente zur Messung der Verbreitung und Bedeutung resistenter Erreger.....	9
1.7.	Wichtige Definitionen im Bereich der Antibiotikaresistenz.....	11
1.8.	Einführung in die Fragestellung dieser Arbeit.....	12
1.9.	Ziele dieser Arbeit.....	13
2.	Eigene Arbeiten.....	14
2.1.	Auswertung der Meldedaten zu invasiven MRSA-Infektionen, Deutschland 2010-2014 .....	14
2.2.	Evaluation des Meldesystems für invasive MRSA-Infektionen in Deutschland, 2016-2017.....	26
2.3.	Daten des Antibiotika-Resistenz-Surveillance-Netzwerks zu MRSA, Deutschland 2010-2015.....	37
2.4.	Carbapenemase-produzierende Enterobacterales unter Asylbewerbenden, 2016-2017 .....	46
2.5.	Nosokomiale Pneumonien in Krankenhäusern der Akutversorgung, Europa 2011-2012 .....	57
3.	Diskussion .....	71
3.1.	Trends in der Verbreitung antibiotikaresistenter Erreger in Deutschland und Europa .....	71
3.2.	Nützlichkeit und Grenzen von Surveillance und Surveys .....	74
3.3.	Mögliche Interventionen zur Eindämmung der Verbreitung antibiotikaresistenter Erreger .....	75
3.4.	Ausblick .....	77
4.	Zusammenfassung .....	81
5.	Referenzen.....	82
	Danksagung .....	92
	Erklärung nach §4 Abs.3 der HabOMed der Charité .....	92

# 1. Einleitung

## 1.1. Die Bedeutung antimikrobieller Resistenzen

### 1.1.1. Politische Anerkennung des Problems

Das Problem der Ausbreitung von antimikrobiellen Resistenzen (AMR) wird als eins der größten Public Health Probleme unserer Zeit bezeichnet (1-4). So findet sich z.B. die Bekämpfung der Ausbreitung der Antibiotikaresistenz in der Abschlusserklärung des von Deutschland organisierten G7 Gipfels im Jahr 2015 wieder (4). Auch die Vereinten Nationen (UN) haben sich dem Thema angenommen und ein Treffen auf hoher politischer Ebene („*high level meeting*“) durchgeführt. Zu bemerken ist dabei, dass es sehr selten vorkommt, dass die UN sich einem Gesundheitsthema in dieser Form widmet. Das geschah zuvor erst drei Mal (zu Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV), Ebola und zu nicht übertragbaren Krankheiten). (2)

Im Jahr 2020 wurden zwei AMR Indikatoren zur Beschreibung der UN Nachhaltigkeitsziele („*sustainable development goals*“) neu aufgenommen. Diese betreffen das Gesundheitsziel 3.d („Stärkung der Kapazitäten aller Länder, insbesondere der Entwicklungsländer, für Frühwarnung, Risikominderung und Management nationaler und globaler Gesundheitsrisiken“) (5) und deuten somit auf die globale Bedeutung der AMR hin. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schreibt aber noch konkreter: „Die antimikrobielle Resistenz (AMR) stellt eine globale Bedrohung weitreichenden Ausmaßes dar.“ (6)

Bei der antimikrobiellen Resistenz handelt es sich ein „*One Health*“ Problem, das also nicht nur die Humanmedizin, sondern ebenso die Tiermedizin, die Landwirtschaft und den Umweltschutz betrifft (7). So arbeiten auf UN Ebene vier Organisationen bei der Bekämpfung der antimikrobiellen Resistenz zusammen (die sogenannte „*Quadripartite*“), nämlich die „*Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO)*“, die „*World Organisation for Animal Health (OIE)*“, die WHO und seit 2022 das „*United Nations Environment Programme (UNEP)*“. (8) Im Zentrum dieser Habilitationsschrift stehen jedoch die Auswirkungen auf den Menschen.

### 1.1.2. Die durch AMR verursachte Krankheitslast unter Menschen

Die globale Krankheitslast der AMR unter Menschen wurde erstmalig detailliert im Jahr 2022 beschreiben. Die Autoren dieser Arbeit schätzen, dass im Jahr 2019 4,95 (95% Unsicherheitsintervall (UI): 3,62–6,57 Millionen) Menschen im Zusammenhang mit AMR starben, 1,27 (95% UI: 9,11-1,71) Millionen direkt aufgrund bakterieller Resistenz. D.h. sie

benutzen zwei mögliche kontrafaktische Vergleichsgruppen, die ohne Infektionen und die zweite mit einer Infektion mit dem entsprechenden sensiblen Erreger, was die zwei verschiedenen Mortalitätsdaten erklärt. Dies ist ein großer methodischer Fortschritt gegenüber älter Publikationen. (9)

*„AMR ist eine der führenden Todesursachen weltweit, die nicht nur Industrienationen, sondern die Länder aller Einkommensniveaus betrifft und nach der oben genannten höheren Schätzung die dritthäufigste Todesursache nach einem Herzinfarkt und Schlaganfall ist. Nur 6 Erreger spielen dabei die Hauptrolle: Escherichia coli, gefolgt von Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pneumoniae, Acinetobacter baumannii, and Pseudomonas aeruginosa. Methicillin-resistentem Staphylococcus aureus (MRSA) verursachte schätzungsweise über 100 000 Todesfälle in 2019“.* (9)

Vorherige Schätzungen der Krankheitslast gingen weit auseinander. Eine häufig zitierte Studie geht von möglichen 10 Millionen Toten pro Jahr im Jahr 2050 aufgrund antimikrobieller Resistenzen aus (10). Diese Schätzung beruht unter anderem auf der Annahme, dass der Anteil resistenter Erreger für alle Erregern um 40% zunimmt, was nicht unbedingt zutreffen muss. Insgesamt wurde diese Studie aufgrund vieler Vereinfachungen stark kritisiert (11).

Verlässlicher ist eine Schätzung zur Krankheitslast durch Antibiotikaresistenzen, die am europäischen Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) durchgeführt wurde. Die Autoren haben dabei die Krankheitslast für 16 Resistenzkombinationen von Bakterien und Antibiotika für fünf verschiedene Infektionen errechnet. Diese liegt höher als die der drei Infektionskrankheiten, Influenza, Tuberkulose und HIV-Infektionen zusammen, und resultiert in geschätzten 33 000 Todesfällen pro Jahr in Europa. Die oben beschriebene, methodisch stringendere Studie erzielte Ergebnisse in einer ähnlichen Größenordnung mit 23 100 Toten pro Jahr (9) oder 49 350 Toten für die WHO Euro Region (12). Zu bemerken ist hierbei, dass ca. drei Viertel dieser Krankheitslast nosokomialen Ursprungs ist (13). Das zeigt, dass hier ein großes Potential der Reduktion der Krankheitslast insbesondere im Krankenhaus besteht, auch wenn nie alle nosokomialen Infektionen vermieden werden können (14).

Einfachere Berechnungen zur Krankheitslast ausgewählter nosokomialer Infektionen mit antibiotikaresistenten Erregern in Deutschland kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Eine Studie geht z. B. von ca. 30 000 nosokomialen Infektionen mit multiresistenten Erregern aus, an denen geschätzte eintausend Patienten pro Jahr sterben (15). Dies deckt sich in der Größenordnung

mit der oben zitierten europäischen Studie, die für Deutschland über 54 000 Infektionen und über 2 300 Todesfälle für ausgewählte Antibiotikaresistenzen und Bakterien in der deutschen Gesamtbevölkerung errechnet (13), auch wenn die erfassten Erreger nicht identisch waren.

### **1.2. Gründe für die erhöhte Sterblichkeit durch AMR**

Die Gründe für die hohe Sterblichkeit bei Infektionen mit resistenten Erregern im Vergleich zu Infektionen mit den entsprechenden Erregern ohne diese Resistenzen liegen vor allem in einer verzögerten und eventuell erschwerten Behandlung der betroffenen Patienten. So kann es sein, dass die initiale Therapie nicht wirkt und Zeit vergeht bis weitere Untersuchung das Resistenzprofil des Erregers aufzeigen. So kann es zu einer verzögerten Behandlung mit einem wirksamen Antibiotikum kommen, eventuell den Einsatz eines nicht gut verträglichen Antibiotikums mit starken Nebenwirkungen erfordern oder im schlimmsten Fall sogar dazu führen, dass eine Infektion nicht mehr effektiv behandelbar ist. (16, 17) Beispiele, die hier genannt werden können, sind die Infektion mit *extensively drug resistant* Gonokokken oder Tuberkulose sowie eine Infektion mit Colistin-resistenter *Klebsiella pneumoniae* (18-20).

Des Weiteren neigen antibiotikaresistente Erreger zu nosokomialen Ausbrüchen, da diese Erreger durch prophylaktische Antibiotikagaben häufig nicht effektiv bekämpft werden können. So wurden z. B. zwischen November 2011 und November 2012 54 Ausbrüche mit multiresistenten Erregern mit insgesamt 349 Fällen, von denen 39 an dieser Infektion verstorben sind, an das Robert Koch-Institut übermittelt (21). Hierbei handelt es sich sicherlich um eine Unterfassung. Aber auch so zeigen diese Daten, dass es sich um ein größeres Problem handelt, da einzelne Ausbrüche nicht nur für betroffene Patienten gefährlich sind, sondern auch für deren Einrichtungen (z. B. Krankenhäuser) ein großes Problem darstellen können. Das zeigte sich z. B. bei einem Ausbruch in einem Krankenhaus in Leipzig mit über 100 Fällen, die mit einer Carbapenem-resistenten Klebsielle besiedelt oder infiziert waren, und der mehre Todesfälle aufgrund dieser Erreger verursachte. (22) Auch können größere Ausbrüche schnell zu einer weiteren und dauerhaften Verbreitung der Resistenzen führen. Ein Beispiel dafür ist die Ausbreitung Carbapenem-resistente Erreger in Italien. Diese haben sich dort nach 2010 schnell über das gesamte Land verbreitet (23), sodass Italien dauerhaft deutlich erhöhte Anteile von Carbapenem-resistenten Erregern aufweist, wie dass das EARS-Net belegt (24).

### **1.3. Mechanismen der Verbreitung von AMR**

Antimikrobielle Resistenzen kommen natürlich vor (25). Der Mensch bewirkt aber deren Anreicherung und Verbreitung. (26) So ist z.B. die vorausgehende Behandlung mit Antibiotika ein Risikofaktor für eine Infektion mit Bakterien, die gegen dieses Antibiotikum resistent sind

(27, 28). Selbst wenn diese Personen nicht erkranken, können sie die resistenten Erreger übertragen und somit andere Personen in ihrer Umgebung gefährden. Daher gibt es eine positive Assoziation zwischen Antibiotikaverbrauch und der Häufigkeit von Infektion mit resistenten Erregern (29)

Im Krankenhaus sind Antibiotikaresistenzen nicht völlig vermeidbar. Z.B. kommen viele der nosokomialen Erreger schon in der normalen Flora gesunder Menschen vor. Eine Verbreitung im Krankenhaus zwischen Patienten und zwischen Patienten und Personal sollte jedoch weitestgehend vermieden werden. Gute Basishygiene (z. B. bei der Händedesinfektion) ist daher ein wichtiger Faktor, der zur Einschränkung der Verbreitung dieser Erreger im nosokomialen Bereich beitragen kann. Durch eine gute Hygiene können nicht nur größere Ausbrüche verhindert werden, sondern insgesamt schätzungsweise sogar 20-30% aller nosokomialen Infektionen in Deutschland. (30-33).

Verschiedene Mechanismen erlauben die Übertragung von resistenten Erregern zwischen Menschen, Tieren und der Umwelt (34-37). Ein Beispiel für die Verbreitung von Resistenzen im Tierreich mit Bedeutung für die Humanmedizin ist die der plasmidgebundenen Resistenz gegen Colistin, einem humanen Reserveantibiotikum der Gruppe der Polymyxine, das in der Tierzucht eingesetzt wird. Genetisch verwandte Resistenzen wurden dabei bei Hühnern in China, als nun auch in Isolaten von Patienten in China und Europa identifiziert. (38, 39)

Ein anderes gut untersuchtes Beispiel für die Übertragung von antibiotikaresistenten Erregern aus der Landwirtschaft auf den Menschen, ist die Verbreitung eines MRSA Subtyps, der sich durch einen speziellen genetischen Hintergrund von anderen MRSA Typen unterscheidet, der sogenannte „*livestock-associated*“ (LA) MRSA (40-42). Dieser konnten bei exponierten Personen, wie z. B. Tierärzt:innen und Landwirt:innen, isoliert werden. In Regionen mit intensiver Schweinezucht wurde LA-MRSA in bis zu 8 % aller MRSA positiven Blutkulturen identifiziert und kann somit einen bedeutenden Anteil der antibiotikaresistenten humanen Infektionen ausmachen (43).

Neben der Landwirtschaft, sind aber auch Abwässer aus privaten Haushalten und der Industrie ein möglicher Verbreitungsweg, über denen Antibiotika verbreitet und so zur Resistenzentwicklung beitragen können (44, 45).

Ein weiterer Faktor, der zur Verbreitung von AMR beiträgt, ist unsere Mobilität und globale Vernetzung. Es gibt viele Beispiele, wie resistente Erreger durch den Menschen (Reisen,

Migration) verbreitet werden (46-48). Aber auch Tiere, z. B. Zugvögel, können als Überträger dienen (49), ebenso der Gütertransport, z.B. von kontaminierten Lebensmitteln (50).

Auch die genetische Lokalisation der Resistenzgene spielt eine Rolle. Besonders leicht verbreiten sich Gene, die sich auf mobilen genetischen Elementen, z. B. Plasmiden, befinden, da diese u.a. horizontal zwischen Bakterienspezies übertragen werden können. (49)

#### **1.4. Wichtige Erreger und Resistenzen**

Es gibt mehrere Möglichkeiten der Priorisierung der verschiedenen Kombinationen aus Resistenzen und Erregern. Eine ist nach der Krankheitslast wie oben beschreiben (9). Eine andere ist eine, die das Fehlen von alternativen Behandlungsoptionen miteinbezieht. Die WHO hat eine Prioritätenliste für bakterielle Erreger und Resistenzkombinationen, für die neue Antibiotika am dringendsten entwickelt werden müssen, erstellt (51) (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1 „*WHO priority pathogens list for R&D of new antibiotics*“ (modifiziert nach: (51))

##### Priority 1: CRITICAL

- *Acinetobacter baumannii*, carbapenem-resistent
- *Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem-resistent
- *Enterobacteriaceae*, carbapenem-resistent, ESBL-producing

##### Priority 2: HIGH

- *Enterococcus faecium*, vancomycin-resistent
- *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistent, vancomycin-intermediate and resistant
- *Helicobacter pylori*, clarithromycin-resistent
- *Campylobacter* spp., fluoroquinolone-resistent
- *Salmonellae*, fluoroquinolone-resistent
- *Neisseria gonorrhoeae*, cephalosporin-resistent, fluoroquinolone-resistent

##### Priority 3: MEDIUM

- *Streptococcus pneumoniae*, penicillin-non-susceptible
- *Haemophilus influenzae*, ampicillin-resistent
- *Shigella* spp., fluoroquinolone-resistent

#### **1.5. Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus***

Im Zentrum der ersten hier enthaltenden eigenen Arbeiten steht MRSA. *Staphylococcus aureus* ist ein grampositives Bakterium und normaler Bestandteil des humanen Mikrobioms. Bei 20% bis 30% der Bevölkerung kann *S. aureus* in Abstrichen der Nasenvorhöfe nachgewiesen werden. Ca. 1% der Bevölkerung ist mit MRSA besiedelt, der sich von anderen *S. aureus* Klonen durch die Gegenwart von Resistenzgenen abgrenzt, die eine Resistenz gegen Methicillin vermitteln. (52)



Methicillin, ein synthetisches Penizillinderivat, wurde bereits Ende der 1950iger Jahre entwickelt. Schon 6 Monate nach seiner Markteinführung konnten Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* Isolate nachgewiesen werden. Über die Jahre verbreiteten sich weltweit verschiedene *S. aureus* Klone mit Multiresistenzen zu Methicillin und verschiedenen anderen Antibiotika. (53)

Wie in großen Teilen Europas, kommt es auch in Deutschland ständig zu Verschiebungen der Anteile der wichtigsten antibiotikaresistenten Keime. Bis ins erste Jahrzehnt dieses Jahrtausends stand MRSA im Zentrum der Aufmerksamkeit, wenn es um AMR ging. Dabei gab es verschiedene Wellen unterschiedlicher MRSA Subtypen, die sich seit den 1960iger Jahren in Krankenhäusern und in den 1990iger Jahren auch außerhalb davon verbreitet haben (54-56). Um die Jahrtausendwende kam es in einigen europäischen Ländern zu einem Anstieg von Infektionen mit MRSA in einigen europäischen Ländern, so auch in Deutschland (57). So nahm der Anteil von MRSA an *S. aureus* Isolaten aus Blutkultur von 11% im Jahr 2000 auf 21% im Jahr 2005 zu und stagnierte in den folgenden Jahren bis 2010 zwischen 16 und 21% (24).

## **1.6. Instrumente zur Messung der Verbreitung und Bedeutung resistenter Erreger**

Es gibt verschiedene Methoden zur Messung der Verbreitung von AMR. Im Humanbereich und insbesondere für diese Arbeit spielen die Surveillance von Infektionskrankheiten und Surveys in ausgewählten Populationen in eine zentrale Rolle.

### **1.6.1. Surveillance von Infektionen mit resistenten Erregern**

Die Surveillance von Infektionskrankheiten hat u.a. das Ziele, Ausbrüche zu erkennen, Prävalenzen oder Inzidenzen abzuschätzen und epidemiologische Trends zu beschreiben (58, 59). Surveillance ist auf allen Ebenen des Gesundheitssystems etabliert: Weltweit durch die WHO und die internationalen Gesundheitsvorschriften (60), in Europa durch das ECDC (61), in Deutschland durch den öffentlichen Gesundheitsdienst (ÖGD) (62), und nicht zuletzt durch Labore, Ärzte und Krankenhäuser, die häufig eigenständig eine Surveillance durchführen und auf deren Signale reagieren.

In Deutschland ist die Surveillance auf Bundes-, Landesebene und für Gesundheitseinrichtungen durch Gesetze, insbesondere das Infektionsschutzgesetz (IfSG) geregelt. In §6 und §7 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) sind die Erreger und Krankheiten festgelegt, die Ärzte, Laboranten und Leiter von Einrichtungen, wie Krankenhäuser, aber auch

Kindergärten, Altersheimen, Flüchtlingsunterkünften, etc. melden müssen. Die Meldung erfolgt in den meisten Fällen namentlich an das zuständige Gesundheitsamt, das die Meldung elektronisch erfasst und an die zuständige Behörde des Bundeslandes und diese dann an das Robert Koch-Institut (RKI) weiterleitet. (62)

So werden antibiotikaresistente Erreger im deutschen Surveillancesystem an verschiedenen Stellen erfasst: Drei der gesetzlichen Meldepflichten sind für die Bekämpfung nosokomialer Ausbrüche und zur Messung der Ausbreitung der Antibiotikaresistenz von zentraler Bedeutung. Das ist zum einen die Meldepflicht für Nachweise von invasiven Infektionen (d.h. im Blut oder Liquor) mit MRSA, sowie die Besiedlung oder Kolonisation mit Carbapenem-minderempfindlichen Enterobacteriales und *Acinetobacter spp.* Diese sind Erreger und Erregergruppen, die aufgrund ihrer Resistenz meldepflichtig sind. Hinzu kommt die Meldepflicht für nosokomiale Ausbrüche (vergl. IfSG §6Abs.3), die häufig auch antibiotikaresistente Erreger betrifft. (21, 63, 64) Des Weiteren werden Resistenzen zu verschiedensten Erregern, z. B. der Tuberkulose, erfasst und regelmäßig ausgewertet. (65)

Als ein weiteres Surveillancesystem für nosokomiale Infektionen ist das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) zu nennen, das vom Nationalen Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen organisiert wird und Krankenhäusern die Möglichkeit bietet, freiwillig Surveillance zur Inzidenz bestimmter nosokomialer Infektionen und resistenter Erreger zu betreiben. Jede teilnehmende Station wird im Vergleich zu Referenzdaten bewertet und erhält einen vertraulichen Bericht. Lediglich aggregierte Daten werden veröffentlicht. (66)

Die mit am wenigsten Aufwand verbundenen, und daher vielleicht elegantesten Surveillancesysteme zur Erfassung der Ausbreitung antibiotikaresistenter Erreger sind die Erhebung und Auswertungen von Routinelaborergebnissen zur Antibiotikaresistenztestung. In Deutschland ist dafür das „Antibiotika-Resistenz-Surveillance-Netzwerk (ARS)“ am Robert Koch-Institut (RKI) etabliert worden. Auf freiwilliger Basis übermitteln Labore Daten ihrer Resistenztestung an das RKI, das diese auswertet, Auswertungen für das einsendende Krankenhaus zur Verfügung stellt und aggregierte Daten veröffentlicht. Im Jahr, 2021 wurden an ARS Befunde von über 24 000 Arztpraxen und von knapp 600 Krankenhäusern übermittelt (67). Daten von ARS werden auch an das ECDC übermittelt und stellen dort den deutschen Beitrag des europaweiten Laborsurveillancesystems EARS-NET dar. (68)

Des Weiteren sind Krankenhäuser und andere Einrichtungen des Gesundheitswesens nach § 23 IfSG dazu verpflichtet, Statistiken über das Auftreten bestimmter resistenter Erreger zu führen. Die zu erfassenden Erreger werden dabei vom RKI festgelegt. Die Krankenhäuser sollen so in die Lage versetzt werden, Probleme selbst zu erkennen und zu beseitigen. Das zuständige Gesundheitsamt kann sich diese Statistik ebenfalls vorlegen lassen (vergl. IfSG).

### ***1.6.2. Surveys zur Messung der Prävalenz der Antibiotikaresistenz in ausgewählten Populationen***

Surveys sind hilfreich, um Informationen über Populationen mit möglicherweise erhöhtem Risiko zu erfassen, die in der Surveillance nicht gut abgedeckt werden, oder um Faktoren zu messen, die dort nicht gut oder gar nicht erfasst werden (wie z. B. die asymptomatische Kolonisierungsprävalenz in der Allgemeinbevölkerung). Für die Messung der Prävalenz der Antibiotikaresistenz sind Punktprävalenzsurveys (PPS) in Krankenhäusern an erster Stelle zu nennen. Diese sind weniger arbeitsaufwendig als eine Inzidenzsurveillance, liefern aber stichprobenartig Daten, die eine Abschätzung der Prävalenz und sogar der Inzidenz nosokomialer Infektionen ermöglichen. (69-71)

Beispiele weiterer hier relevanter Fragestellungen, die typischerweise durch Surveys untersucht werden, sind der Einfluss beruflicher Expositionen auf die Besiedlung mit antibiotikaresistenten Erregern, wie z. B. bei Personen die in der Viehzucht arbeiten (Landwirte, Tierärzte) und unter Umständen z. B. mit MRSA besiedelt sein können (37, 72-75), oder aber auch das Besiedlungsrisiko auf Fernreisenden, da insbesondere Reisende ins südöstliche Asien mit einer Besiedlung mit Bakterien, die eine sogenannte „Extended-Spektrum  $\beta$ -Laktamase“ (ESBL) exprimieren, zurückkehren können (46, 47, 76, 77).

## **1.7. Wichtige Definitionen im Bereich der Antibiotikaresistenz**

### ***1.7.1. Kolonisierung versus Infektion***

Unterschieden werden muss grundsätzlich immer zwischen einer Kolonisierung der Haut oder Schleimhäute (z. B. des Darms oder der Lunge) mit Bakterien und der Infektion mit denselben. Manchmal kann die Unterscheidung schwierig sein (z. B. bei Nachweis eines typischen Hautkeims in einer normalerweise sterilen Probe, wie z. B. in Blut oder Urin, bei der nicht immer leicht zwischen einer Kontamination und Infektion unterschieden werden kann). Hierzu sind jedoch detaillierte epidemiologische Definitionen ausgearbeitet worden. (78)

### **1.7.2. Erworben oder mitgebracht**

Unterschieden wird im Krankenhaus außerdem der Ursprung der Erreger als entweder mitgebracht (z. B. im Darm oder auf der Haut) (häufig) und im Krankenhaus erworben (selten), und dann nochmals der Zeitpunkt des Beginns der Infektion (oder der Kolonisierung) entweder während des Krankenhaus-, Reha-Aufenthalts oder ähnlichem (nosokomial, „hospital-acquired“, „“) oder außerhalb medizinischer Einrichtungen („community-acquired“) (15, 78). Häufig werden zu Unterscheidung pragmatische Definition herangezogen, wie z. B. ein Krankheitsbeginn am dritten Tag oder später während eines Krankenhausaufenthalts zur Definition einer nosokomialen Infektion (71).

### **1.7.3. Multiresistenz**

Des Weiteren gibt es verschiedene Klassifikationen zur Beschreibung der Antibiotikaresistenz. Während weltweit die Beschreibung von Resistenzen gegen ausgewählte Leitantibiotika verschiedener Antibiotikaklassen vorherrscht, hat sich in Deutschland außerdem die von der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) entwickelte Definition für gramnegative Bakterien durchgesetzt. Diese unterteilt Multiresistenzen nach der Anzahl der Resistenzen zu vier zuvor festgelegten Antibiotikaklassen, z. B. 3MRGN für multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikaklassen. Diese Nomenklatur ist vor allem für die Krankenhaushygiene von Bedeutung (33), aber für die Behandlung und weitergehende epidemiologische Analyse häufig unbrauchbar, da die Angabe zu den Resistenzen meist erforderlich ist, um sich für eine bestimmte Behandlung zu entscheiden und eine detaillierte epidemiologische Analyse durchzuführen.

### **1.1.1. Taxonomie der Enterobacterales**

Im Jahr 2016 führte eine phylogenetische Analyse zur Aufspaltung der Familie der Enterobacteriaceae in mehrere Familien. So wurden die neu definierten Familien der Yersiniaceae, Morganellaceae und 4 weiterer Familien von den Enterobacteriaceae abgespalten. Die ebenfalls neu benannte Ordnung der Enterobacterales entspricht im Umfang der alten Familie der Enterobacteriaceae und wird im Manteltext dieser Arbeit bevorzugt benutzt. (79)

## **1.8. Einführung in die Fragestellung dieser Arbeit**

Die hier zusammengefassten Arbeiten betreffen Analysen von Daten aus den Jahren 2010 bis 2017. In 2010 war die Ausbreitung von MRSA in Deutschland auf einem Höhepunkt angelangt, wie z.B. Daten aus Labornetzwerken aufzeigten (24). Zur Bekämpfung der Ausbreitung von MRSA wurden vielzählige Netzwerke zu multiresistenten Erregern (MRE-Netzwerke) in

Deutschland gegründet, die die Zusammenarbeit bei der Bekämpfung der Ausbreitung von multiresistenten Erregern auf lokaler Ebene fördern sollten (80), und die Bundesregierung hat die Deutsche Antibiotika Resistenz Strategie (DART) erarbeitet (81). Im Jahr 2009 wurde die Labormeldepflicht für invasive MRSA-Infektionen eingeführt (82). Daher ergaben sich die wichtigen **Fragestellungen**, ob diese Maßnahmen einen Effekt auf die Inzidenz von MRSA-Infektionen haben könnten und insbesondere wie die Meldepflicht angenommen wird.

Die im Jahr 2015 stark gestiegene Immigration von Flüchtlingen führte zu Befürchtungen, dass diese zu einer Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen in Deutschland führen könnte (83), sodass eine Notwendigkeit bestand, das genauer zu untersuchen, um gegebenenfalls geeignete Hygienemaßnahmen zu empfehlen oder einer möglichen Stigmatisierung entgegen zu wirken.

Letztlich liegt ein Hauptproblem bei der Bekämpfung der Antibiotikaresistenz in der Vermeidung einer Ausbreitung im Krankenhaus. Daher möchte ich als letzte Arbeit hier eine Analyse von Krankenhausdaten einfügen. Konkret geht es um die Frage, wie die Prävalenz einer der häufigsten nosokomialen Infektionen (84), die der Pneumonie, in Krankenhäusern der Akutversorgung in Europa verteilt ist, und wieviel davon auf antibiotikaresistente Erreger zurückzuführen ist.

### **1.9. Ziele dieser Arbeit**

Die Fragen der in dieser Habilitationsschrift zusammengefassten Arbeiten lassen sich konkret wie folgt formulieren:

- Wie entwickelte sich die Inzidenz der invasiven MRSA-Infektionen in Deutschland zwischen 2010 und 2014?
- Wie wird die 2009 eingeführte Meldepflicht der invasiven MRSA-Infektionen von den Mitarbeitenden der Gesundheitsämter aufgenommen?
- Wie entwickelte sich der Anteil von MRSA an *S. aureus* positiven klinischen Proben in Deutschland zwischen 2010 und 2015?
- Wie hoch ist die Prävalenz von Carbapenemase-produzierenden Enterobacterales in Stuhlproben von Asylsuchenden, die zwischen April 2016 und März 2017 in Rheinland-Pfalz ankamen?
- Wie hoch war die Prävalenz der nosokomialen Pneumonie in Akutkrankenhäusern in der Europäischen Union/Europäischen Wirtschaftsraum in 2011/2012? Welche Prävalenzen gab es in verschiedenen Untergruppen und in den verschiedenen Ländern? Welcher Anteil war davon auf antibiotikaresistente Erreger zurückzuführen?

## 2. Eigene Arbeiten

### 2.1. Auswertung der Meldedaten zu invasiven MRSA-Infektionen, Deutschland 2010-2014

---

Walter J, Haller S, Blank HP, Eckmanns T, Abu Sin M, Hermes J. Incidence of invasive meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in Germany, 2010 to 2014. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2015; 20(46). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.46.30067> . PMID:26607355

---

Die ersten drei hier eingefügten Publikationen betrachten Aspekte der Surveillance von MRSA-Infektionen. Bei der ersten handelt es sich um die Auswertung von Meldedaten zu invasiven MRSA-Infektionen, die im Rahmen der gesetzlichen Meldepflicht erhoben wurden. Nach einer ersten Auswertung im Jahr 2012 (63) ist diese Arbeit die bisher umfassendste Auswertung der Meldedaten zu Infektionen mit MRSA. Die Meldedaten zeigen nach einem kontinuierlichen Anstieg der Meldezahlen seit der Einführung dieser Meldepflicht einen Peak im Jahr 2012, der von einem Rückgang gefolgt wird. (85)

Die Bestätigung einer Abnahme der invasiven MRSA-Infektionen stellt einen wichtigen Schritt in der Bekämpfung der MRSA-Inzidenz in Deutschland dar. Natürlich sind die Ursachen der Abnahme mit dieser Surveillance nicht aufzudecken und Verzerrungen in einzelnen Straten nicht auszuschließen. Es aber beruhigend, dass Abnahmen der Meldeinzidenz in fast allen analysierten Straten zu sehen waren, und somit starke Verzerrungen eher unwahrscheinlich sind. (85)

Unerklärt bleibt der regionale Unterschied zwischen Nord- und Süddeutschland, mit einer ca. 5-fach höheren Inzidenz in Mecklenburg-Vorpommern im Vergleich zu Baden-Württemberg, sowie die ungefähr doppelt so hohe Inzidenz unter Männern im Vergleich zu Frauen. (85) Unter anderem um auszuschließen, dass es sich hierbei um Meldeartefakte handelt, wurde das Meldesystem für MRSA, wie in der darauf hier folgenden Publikation (86) dargestellt, evaluiert.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der oben genannten Arbeit. Er wurde vom Autor ins Deutsche übersetzt:

*„Daten verschiedener freiwilliger Surveillancesysteme in Deutschland deuten auf einen Rückgang (mindestens seit 2010) der Inzidenz von Infektionen mit Meticillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA) hin. Wir wollten wissen, ob sich dieser Rückgang in den Daten des obligatorischen nationalen Surveillancesystems für invasive MRSA-Infektionen widerspiegelt. Unsere Analyse basiert auf der Bevölkerung in Deutschland in den Jahren 2010 bis 2014. Die Fälle wurden durch passive Meldungen mikrobiologischer Labore über die Diagnose von MRSA aus Blutkulturen oder Liquor identifiziert. Die entsprechenden klinischen Daten wurden anschließend der Meldung hinzugefügt. Wir berechneten Risikoverhältnisse (RR) zwischen aufeinanderfolgenden Jahren und stratifizierte die Fälle nach Geschlecht, Alter und Bundesland des Wohnsitzes. Die nationale Inzidenz stieg von 4,6 Episoden pro 100.000 Personen im Jahr 2010 auf 5,6 im Jahr 2012 (2011 vs. 2010: RR: 1,13, 95 % Konfidenzintervall (KI): 1,08-1,18; 2012 vs. 2011: RR: 1,08, 95 % KI: 1,04). -1.13). Sie stagnierte 2013 bei 5,4 pro 100.000 (RR: 0,97, 95 %-KI: 0,93–1,01), bevor sie 2014 auf 4,8 zurückging (RR: 0,88, 95 %-KI: 0,84–0,91). Dieser Trend war in den meisten, aber nicht allen Bundesländern und Geschlechts- und Altersschichten zu beobachten. Nur 204 von 20.679 (1 %) Infektionsepisoden wurden als zu einem Ausbruch gehörend gemeldet. Unsere Analyse bestätigt frühere Erkenntnisse, dass die Inzidenz invasiver MRSA-Infektionen in Deutschland rückläufig sein könnte.“ (85)*

Die nachfolgende Arbeit ist hier unverändert wiedergegeben, wie es durch die Regeln der *Creative Commons licenses* (87) erlaubt ist.

Die Publikation ist unter folgendem Link zugänglich. Sie wird in der finalen Version der Arbeit hier eingefügt werden. Die Seitennummerierung auf der folgenden Seite wurde schon demensprechend angepasst (+10 Seiten).

<https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.46.30067> oder

<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.46.30067>



## 2.2. Evaluation des Meldesystems für invasive MRSA-Infektionen in Deutschland, 2016-2017

---

Schönfeld V, Diercke M, Gilsdorf A, Eckmanns T, Walter J. Evaluation of the statutory surveillance system for invasive MRSA infections in Germany, 2016-2017. *BMC Public Health*. 2018 Aug 24;18(1):1063. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5971-y> . PMID: 30143016.

---

Diese Publikation schließt sich direkt an die vorausgehende an. Da die Gründe des Rückgangs der übermittelten invasiven MRSA-Infektionen nicht klar waren, war es wichtig, mehr über die Datenerhebung und Kontrollaktivitäten in den Bundesländern zu erfahren. Insbesondere zeigte die initiale Analyse der Meldedaten starke geographische Unterschiede, die wir nicht erklären konnten. (85) Daher hat Frau Schönfeld eine Evaluation der MRSA Meldepflicht durchgeführt.

Frau Schönfelds Arbeit erfüllte auch Forderungen nach einer Evaluation, die mit der Einführung der Meldepflicht für MRSA gestellt wurden und zuvor nicht in diesem Maße umgesetzt wurden. Im Gegensatz zu einer früheren und nur internen Evaluation hat Frau Schönfeld eine Befragung von über 30 Gesundheitsamtsmitarbeitenden, von Laboren und Infektionsepidemiologen in den Bundesländern durchgeführt. (86) Die Methodik beruht auf Empfehlungen des amerikanischen *Centers for Disease Prevention and Control* (CDC) (58) und beinhaltet neben quantitativen Auswertungen vor allem auch qualitative Analyseverfahren (86).

Wir fanden keine Hinweise auf regionale Unterschiede in der Datenqualität und Umsetzung der Meldepflicht. Generell wurde die Meldepflicht von den befragten Akteuren im Gesundheitswesen als nützlich empfunden und die Datenqualität war generell gut. Daneben wurden einige Änderungen an der Meldepflicht vorgeschlagen, die teilweise bereits in die Novellierung des Infektionsschutzgesetzes berücksichtigt werden konnten. Zum Beispiel wurde die Pflicht der Krankenhäuser zur Zusammenarbeit mit den Gesundheitsämtern gestärkt. (86). Diese Studie hatte somit einen direkten Public Health Nutzen.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der oben genannten Arbeit. Er wurde von dem Autor ins Deutsche übersetzt:

*„Hintergrund: Die Meldepflicht für invasive Methicillin-resistente Staphylococcus aureus (MRSA)-Infektionen wurde 2009 für Labore in Deutschland eingeführt. Ziel war es, die lokalen Gesundheitsbehörden (LHA) in ihrem Auftrag zu unterstützen, Infektionen in Krankenhäusern vorzubeugen und zu kontrollieren, und die bevölkerungsbezogene, landesweite Überwachung von therapieassoziierten Infektionen zu verbessern. Wir haben das MRSA-Surveillance-System evaluiert, um zu beurteilen, ob seine Ziele erreicht wurden, und ob es Verbesserungsbedarf gibt.*

*Methoden: Anhand der aktualisierten Leitlinien für die Bewertung von Überwachungssystemen im Gesundheitswesen der Centers for Disease Control and Prevention bewerteten wir die Attribute Einfachheit, Aktualität, Datenqualität, Akzeptanz und Nützlichkeit. In den Jahren 2016/2017 befragten wir Mitarbeiter der Landesgesundheitsbehörden (LHA), der staatlichen Gesundheitsbehörden (SHA) und der Labore und analysierten die Überwachungsdaten der zwischen 2009 und 2016 gemeldeten Fälle.*

*Ergebnisse: Wir befragten 10 % der Landesgesundheitsbehörden (n = 38), 63 % der SKH (n = 10) und 5 ausgewählte Labore und analysierten Informationen zu 27.706 gemeldeten MRSA-Fällen. Die Gesundheitsämter berichteten, dass sie sich nach Erhalt der Meldungen von den Laboren an die Krankenhäuser wandten, um klinische Informationen zu erhalten, was zeitaufwändig und kompliziert war, da die Ärztinnen und Ärzte schwer zu erreichen waren oder die Beantwortung von Fragen unter Berufung auf die ärztliche Schweigepflicht verweigerten. Die LHA schlugen vor, die Menge der erhobenen Variablen zu reduzieren, da einige klinische Informationen für die Durchführung von Kontrollmaßnahmen unnötig seien. Die LHA gaben an, dass sie die Meldungen rechtzeitig erhielten, die Analyse der Überwachungsdaten ergab jedoch eine gewisse Verzögerung. Die Vollständigkeit der Daten lag bei den meisten Variablen bei über 90 %, bei den Daten des Krankheitsbeginns und der Krankenhauseinweisung jedoch nur bei 68 % bzw. 80 %, so dass es in der Hälfte der Fälle nicht möglich war, zwischen Krankenhaus- und ambulant erworbenen Infektionen zu unterscheiden. Das Überwachungssystem wurde von der Hälfte der befragten Personen gut angenommen. Ein Drittel gab jedoch an, dass die Vorteile des Überwachungssystems durch den damit verbundenen Arbeitsaufwand aufgewogen werden. Die Mehrheit stufte das System als nützlich ein, um Trends in der MRSA-Inzidenz zu erkennen und die Maßnahmen zur Infektionskontrolle in Krankenhäusern zu überprüfen.*

*Schlussfolgerungen: Das Überwachungssystem erwies sich als nützlich, da es seine Ziele erfüllte. Es war zeitnah, akzeptabel und lieferte für die meisten Variablen vollständige Daten. Allerdings war das System kompliziert. Dadurch, dass nur relevante Variablen gemeldet werden, könnte das System vereinfacht werden, ohne dass es an Nützlichkeit einbüßt.“ (86)*

Die nachfolgende Arbeit ist hier unverändert wiedergegeben, wie es durch die Regeln der *Creative Commons licenses* (87) erlaubt ist.

Die Publikation ist unter folgendem Link zugänglich. Sie wird in der finalen Version der Arbeit hier eingefügt werden. Die Seitennummerierung auf der folgenden Seite wurde schon demensprechend angepasst (+8 Seiten).

<https://bmcpublikealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-018-5971-y> oder

<https://doi.org/10.1186/s12889-018-5971-y>

### 2.3. Daten des Antibiotika-Resistenz-Surveillance-Netzwerks zu MRSA, Deutschland 2010-2015

---

Walter J, Noll I, Feig M, Weiss B, Claus H, Werner G, Eckmanns T, Hermes J, Abu Sin M. Decline in the proportion of methicillin resistance among *Staphylococcus aureus* isolates from non-invasive samples and in outpatient settings, and changes in the co-resistance profiles: an analysis of data collected within the Antimicrobial Resistance Surveillance Network, Germany 2010 to 2015. *BMC infectious diseases*. 2017; 17(1):169. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2271-6> . PMID: 28231850

---

Das Antibiotika-Resistenz-Surveillance-Netzwerk (ARS) ist seit seiner Gründung im Jahr 2008 beständig gewachsen. Im Jahr 2016 waren 23 % der allgemeinen Krankenhäuser sowie 17 Arztpraxen pro 100 000 Einwohner, (wenn auch mit deutlichen regionalen Unterschieden) durch ARS abgedeckt. (88) Da ARS alle mikrobiologischen Untersuchungsergebnisse erfasst, kommen erhebliche Datenmengen zusammen, die feinere Stratifizierungen erlauben als es z. B. bei meldepflichtigen Krankheiten der Fall ist. Natürlich sind Verzerrungen aufgrund einer möglicherweise mangelhaften Repräsentativität der ARS Daten nicht auszuschließen, da es sich um Daten freiwillig teilnehmender Labore und nicht um eine repräsentative Stichprobe handelt. Wird ARS jedoch zusammen mit repräsentativen Datenquellen genutzt (wie z. B. hier durch die Analyse der Meldedaten geschehen), können sich robuste Aussagen zur Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen ergeben.

Nach der Abnahme der Meldeinzidenz von invasiven MRSA-Infektionen nach dem Jahr 2012 (85) und zuvor der im KISS erfassten nosokomialen MRSA-Infektionen (89) haben wir uns gefragt, ob ähnliche Abnahmen auch in anderen Bereichen, d.h. im ambulanten Sektor, und für eine Vielzahl von Materialien zu sehen ist. Insgesamt zeigte sich ein recht einheitlicher Trend mit einer Abnahme des Anteils von MRSA an *S. aureus* Isolaten. (90) Dies unterstützt die These, dass die Präventionsmaßnahmen gegen MRSA in Deutschland gegriffen haben und die MRSA Inzidenz in Deutschland tatsächlich abgenommen hat.

Die hier durchgeführten Analysen ergänzen somit die beiden vorausgehenden Publikationen in dieser Habilitationsschrift, indem sie die Daten der Abnahme der Meldezahlen von invasiven MRSA-Infektionen in Deutschland auf andere Bereiche und Materialien ausweiten.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der oben genannten Arbeit. Er wurde vom Autor ins Deutsche übersetzt:

*„HINTERGRUND: Aktuelle Analysen zu Trends von nicht-invasiven Infektionen mit Methicillin-resistentem Staphylococcus aureus (MRSA), zu Trends von MRSA-Infektionen im ambulanten Bereich und zu Co-Resistenzprofilen von MRSA-Isolaten liegen für Deutschland kaum oder gar nicht vor.*

*METHODEN: Wir haben Daten aus dem Antimikrobiellen Resistenz-Surveillancenetzwerk (ARS) analysiert. In die Analyse wurde das erste Isolat von S. aureus pro Patient und Jahr, das ein gültiges Testergebnis für Oxacillin-Resistenz aufwies und keine Screening-Probe war, einbezogen. Wir beschränkten die Analyse auf Isolate aus Einrichtungen, die in allen sechs Jahren zwischen 2010 und 2015 Daten übermittelt haben. Wir verglichen den Anteil der Methicillin-Resistenz unter den S. aureus-Isolaten zwischen Kalenderjahren mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests und des exakten Fisher-Tests. Wir korrigierten für Mehrfachtests mit der Bonferroni-Korrektur. Wir stratifizierten die Analyse nach Probenart, einschließlich verschiedener nicht-invasiver Probenarten, und nach Art der Versorgung (z. B. Krankenhaus oder Ambulanz). Wir analysierten auch die Nicht-Empfindlichkeit von MRSA gegenüber ausgewählten Antibiotika.*

*ERGEBNISSE: Die Analyse umfasste 148 561 S. aureus-Isolate. Die Verteilung dieser Isolate nach Geschlecht, Alter, Region, Probenart, klinischem Fachgebiet und Art der Versorgung blieb über die sechs untersuchten Jahre relativ stabil. Der Anteil von MRSA unter den S. aureus-Isolaten ging kontinuierlich von 16 % im Jahr 2010 auf 10 % im Jahr 2015 zurück. Dieser Rückgang galt für alle Versorgungsarten und für die meisten Probenarten, darunter die aus der ambulanten Versorgung (12 bis 8 %) sowie von Blutkulturen (19 bis 9 %), Urinproben (25 bis 15 %), Abstrichen (14 bis 9 %), Atemwegsproben (22 bis 11 %) und Wundabstrichen (15 bis 10 %). Die Nicht-Empfindlichkeit der MRSA-Isolate gegenüber Tobramycin (47 bis 32 %), Ciprofloxacin (95 bis 89 %), Moxifloxacin (94 bis 84 %), Clindamycin (80 bis 71 %) und Erythromycin (81 bis 72 %) nahm deutlich ab, während sie bei Tetrazyklinen (6 bis 9 %) und Gentamicin (3 bis 6 %) zunahm. Die Nicht-Empfindlichkeit von MRSA gegenüber Linezolid, Teicoplanin, Tigecyclin und Vancomycin war selten.*

*SCHLUSSFOLGERUNG: Diese Analyse zeigt, dass die Inzidenz von MRSA-Infektionen in Deutschland zwischen 2010 und 2015 generell zurückgegangen ist und dass sich die Co-Resistenzprofile von MRSA-Isolaten deutlich verändert haben.“ (90)*

Die nachfolgende Arbeit ist hier unverändert wiedergegeben, wie es durch die Regeln der Creative Commons licenses (87) erlaubt ist.

Die Publikation ist unter folgendem Link zugänglich. Sie wird in der finalen Version der Arbeit hier eingefügt werden. Die Seitennummerierung auf der folgenden Seite wurde schon demensprechend angepasst (+7 Seiten).

<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-017-2271-6> oder

<https://doi.org/10.1186/s12879-017-2271-6>

## **2.4. Carbapenemase-produzierende Enterobacterales unter Asylbewerbenden, 2016-2017**

---

Ehlkes L, Pfeifer Y, Werner G, Ignatius R, Vogt M, Eckmanns T, Zanger P, Walter J. No evidence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in stool samples of 1,544 asylum seekers arriving in Rhineland-Palatinate, Germany, April 2016 to March, 2017. Euro Surveill. 2019 Feb;24(8). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.8.1800030>. PubMed PMID: 30808444

---

Während u.a. die vorausgehenden drei Publikationen dieser Habilitationsschrift darauf hindeuten, dass die Inzidenz der MRSA-Infektionen in Deutschland nach 2012 abnahm, kam es zeitgleich zu einer Zunahme multiresistenter gramnegativer Erreger, insbesondere ESBL- und Carbapenemase-produzierender Enterobacterales (64, 91).

Der Zustrom der Asylbewerbenden in den Jahren 2015 bis 2017 nach Deutschland hat Befürchtungen geweckt, dass er zu einem Eintrag von antibiotikaresistenten Erregern führen könnte. Dies hatte praktische Bedeutung, da Krankenhäuser dazu übergingen, Asylbewerbende bei Ihrer Aufnahme zu isolieren bis Labor-Ergebnisse eine Besiedlung mit multiresistenten Erregern ausschließen ließen. (83, 92, 93). Dieses Vorgehen kann Nachteile bei der Behandlung der Betroffenen mit sich bringen. (94)

Es hat sich gezeigt, dass die Befürchtungen des Eintrags von Antibiotikaresistenzen weitgehend unbegründet waren. Lediglich für MRSA gab es eine höhere Besiedlungsproportion als unter der Normalbevölkerung, die ein Screening als notwendig erscheinen ließen (95).

Während Krankenhäuser relativ schnell Daten zu Asylbewerbenden, die dort aufgenommen wurden, publizierten (92, 93), fehlten lange Zeit Daten zu neu eingereisten Asylbewerbenden. Diese Personengruppe ist deshalb aufschlussreich, da die Proportion von Personen mit einer Besiedlungen mit gramnegativen multiresistenten Erregern über die Zeit abnimmt (47) und nur Untersuchungen unter neu angekommenen Asylbewerbenden Rückschlüsse über das Besiedlungsrisiko nach einer Flucht, bzw. bei der Ankunft in Deutschland zulassen.

In Zusammenarbeit mit Kollaborationspartnern in Rheinland-Pfalz hat Herr Ehlkes die Studie zur Untersuchung Stuhlproben von neu angekommenen Asylbewerbenden auf ausgewählte multiresistente Bakterien durchgeführt. Hinweise auf eine Carbapenemresistenz hat er dabei nicht gefunden und die Proportion der Asylbewerbenden, die mit ESBL-produzierenden Enterobacterales besiedelt waren, lag unter der, die wir bei Reiserückkehrenden von Fernreisen nach Deutschland messen (46). Die Daten liefern somit keinen Grund für ein besonderes



Screening bei Aufnahme in ein Krankenhaus (33). Somit stützt die Publikation von Herrn Ehlkes die Empfehlung, dass Asylbewerbenen bei einer Krankenhausaufnahme allein aufgrund ihres Status nicht auf eine Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Erregern untersucht werden sollten.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der oben genannten Arbeit. Er wurde vom Autor ins Deutsche übersetzt:

*„EINLEITUNG: Seit 2015 hat die verstärkte Migration aus Asien und Afrika nach Europa Befürchtungen über die mögliche Einschleppung von Extended-Spectrum- $\beta$ -Laktamase-produzierenden Enterobacteriaceae (ESBL-PE), insbesondere solchen, die Carbapenemasen (C-PE) produzieren, in europäische Krankenhäuser geschürt.*

*ZIELE: Messung der ESBL-PE-Prävalenz bei Asylbewerbern und Testung, ob die C-PE-Prävalenz über der in der deutschen Bevölkerung liegt.*

*METHODEN: Querschnittsstudie von April 2016 bis März 2017. Routinemäßig gesammelte Stuhlproben von Asylbewerbern wurden auf antibiotikaresistente Enterobacteriaceae analysiert. Herkunftsland/-region und demografische Merkmale wurden als Risikofaktoren für eine fäkale Kolonisierung untersucht.*

*ERGEBNISSE: Von 1 544 Personen wurden 294 positiv auf ESBL-PE-Kolonisierung getestet (19,0 %; 95 % Konfidenzintervall (KI): 17,0-21,0). Bei Asylbewerbern aus Afghanistan /Pakistan /Iran betrug die Prävalenz 29,3 % (95 % CI: 25,6-33,2), aus Syrien 20,4 % (95 % CI: 16,1-25,2) und aus Eritrea/Somalia 11,9 % (95 % CI: 8,7-15,7). CTX-M-15 (79 %) und CTX-M-27 (10 %) waren die häufigsten ESBL-Determinanten. Die höchsten ESBL-PE-Prävalenzen wurden bei Jungen unter 10 Jahren und bei Frauen im Alter von 20-39 Jahren beobachtet (Interaktion:  $p = 0,03$ ). Keine Person wurde positiv auf C-PE getestet. Die Prävalenz der C-PE-Kolonisierung bei Asylbewerbern unterschied sich statistisch nicht signifikant von der Prävalenz in deutschen Gemeinden.*

*SCHLUSSFOLGERUNG: Wenn keine anderen Risikofaktoren vorliegen, ist die Tatsache, dass ein neu angekommener Asylbewerber aus einer Region mit erhöhter ESBL-PE-Kolonisierungsprävalenz stammt, kein Indikator für eine C-PE-Kolonisierung und somit kein Grund für ein präventives Screening und eine Isolierung bei der Krankenhausaufnahme.“ (96)*

Die nachfolgende Arbeit ist hierunverändert wiedergegeben, wie es durch die Regeln der Creative Commons licenses (87) erlaubt ist.

Die Publikation ist unter folgendem Link zugänglich. Sie wird in der finalen Version der Arbeit hier eingefügt werden. Die Seitennummerierung auf der folgenden Seite wurde schon demensprechend angepasst (+9 Seiten).

<https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.8.1800030> oder

<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.8.1800030>

## **2.5. Nosokomiale Pneumonien in Krankenhäusern der Akutversorgung, Europa 2011-2012**

---

Walter J, Haller S, Quinten C, Kärki T, Zacher B, et al. Healthcare-associated pneumonia in acute care hospitals in European Union/European Economic Area countries: an analysis of data from a point prevalence survey, 2011 to 2012. *Euro Surveill.* 2018 Aug;23(32) <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.32.1700843> . PMID: 30107871

---

Das ECDC organisiert ca. alle 5 Jahre große Punktprävalenzstudien zu nosokomialen Infektionen in Krankenhäusern der Akutversorgung in Europa. Es handelt sich dabei um die weltweit größte Studie dieser Art mit Daten zu über 270 000 Patienten in ca. 1 150 Krankenhäusern.(71) Nachdem die Hauptergebnisse in einem Bericht (71) veröffentlicht worden sind, haben wir uns auf eine Ausschreibung des ECDC zur Analyse der Daten zur nosokomialen Pneumonie (HAP) beworben.

Die HAP ist eine der häufigsten nosokomialen Infektionen. Die Prävalenz liegt im Durchschnitt um 1% ist aber auf Intensivstationen mit ca. 8% deutlich höher. Interessant bei dieser Analyse ist, dass die Variation zwischen den Ländern recht klein war. Somit können die Daten als eine Orientierung für Krankenhäuser, die ihre eigenen Surveys durchführen, dienen. (97)

Bemerkenswert ist weiterhin der hohe Anteil der Antibiotikaresistenzen unter den Patienten für die Laborergebnisse vorlagen. Das zeigt, dass bei HAP antibiotikaresistente Erreger eine große Rolle spielen können. (97)

Die internationalen Punktprävalenzsurveys liefern wichtige Referenzdaten zur Interpretation kleinerer Surveys (97), sind jedoch nicht gut geeignet, um kausale Zusammenhänge zu erklären, wozu andere Designs genutzt werden sollten. Sie können jedoch auch helfen Inzidenzen und damit die Krankheitslast abzuschätzen (71, 98).

Die letzte Publikation, die in dieser Habilitationsschrift, enthalten ist, weitert die vorausgehenden Inzidenz- und Prävalenzerhebungen aus, indem sie nicht nur eine Vielzahl von Ländern in Europa umfasst, sondern im Gegensatz zu den vorausgehenden Publikationen nicht erregerspezifisch vorgeht, sondern sich an einem Syndrom, der nosokomialen Pneumonie, orientiert. Auch ist die methodische Vorgehensweise anspruchsvoller, da es sich um eine geclusterte Erhebung handelt.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der oben genannten Arbeit: Er wurde vom Autor ins Deutsche übersetzt:

*„Ein Ziel der ECDC-Punktprävalenzerhebung (PPS) in Akutkrankenhäusern in der Europäischen Union/im Europäischen Wirtschaftsraum war die Erfassung standardisierter Daten zu nosokomialen Infektionen (HAI). Wir analysierten eine der häufigsten HAI in der ECDC-PPS, die nosokomiale Lungenentzündung (HAP). Es wurden standardisierte HAI-Falldefinitionen zur Verfügung gestellt, und den Ländern wurde empfohlen, national repräsentative Teilmengen von Krankenhäusern zu rekrutieren. Wir berechneten 95 %-Konfidenzintervalle (CIs) um die Prävalenzschätzungen und bereinigten sie um die Clusterbildung auf Krankenhausebene. Von 231 459 Patienten in der Erhebung erfüllten 2 902 (1,3 %; 95 % CI: 1,2-1,3) die Falldefinition für eine HAP. HAP traten am häufigsten auf Intensivstationen (8,1 %; 95 % CI: 7,4-8,9) und bei Patienten auf, die am Tag der Erhebung intubiert waren (15 %; 95 % CI: 14-17; n = 737 mit HAP). Der am häufigsten gemeldete Mikroorganismus war Pseudomonas aeruginosa (17 % von 1.403 Isolaten), gefolgt von Staphylococcus aureus (12 %) und Klebsiella spp. (12 %). Eine Resistenz gegen Antibiotika war unter den isolierten Mikroorganismen weit verbreitet. Die am häufigsten verschriebene Antibiotikagruppe waren Penicilline, einschließlich der Kombinationen mit Beta-Laktamase-Hemmern. HAPs treten regelmäßig bei intubierten und nicht intubierten Patienten auf, wobei es deutliche Unterschiede zwischen den medizinischen Fachrichtungen gibt. HAPs sind nach wie vor eine Priorität für präventive Maßnahmen, einschließlich der Überwachung. Unsere Daten bieten einen Vergleichswert für die künftige Prävalenzmessungen von HAPs in der Normal- und Intensivversorgung".(97)*

Die nachfolgende Arbeit ist hier unverändert wiedergegeben, wie es durch die Regeln der Creative Commons licenses (87) erlaubt ist.

Die Publikation ist unter folgendem Link zugänglich. Sie wird in der finalen Version der Arbeit hier eingefügt werden. Die Seitennummerierung auf der folgenden Seite wurde schon demensprechend angepasst (+12 Seiten).

<https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.32.1700843> oder  
<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.32.1700843>

### **3. Diskussion**

Die hier aufgeführten Studien liefern gute Beispiele für die Bedeutung und Verbreitung antibiotikaresistenter Erreger in Deutschland und Europa. So kommt es fortlaufend zu Verschiebungen in der Inzidenz von Infektionen (und vermutlich Besiedlungen) mit antibiotikaresistenten Erregern, wie hier an der Abnahme der Inzidenz der MRSA-Infektionen in Deutschland gezeigt wurde (81, 88). Wichtig ist bei der Analyse von Routinedaten immer, dass man sich möglicher Verzerrungen bewusst ist und diese, wo möglich, z.B. durch Evaluationen adressiert, so wie das hier für die MRSA-Meldepflicht geschehen ist (85).

Veränderungen in den prävalenten antibiotikaresistenten Erregern werden sicher durch die globale Migration begünstigt (46-48). Das darf jedoch nicht dazu führen, dass überreagiert wird und bestimmte Gruppen stigmatisiert werden (79). So konnte hier anhand der Screening-Studie unter Asylbewerbenden gezeigt werden, dass es unwahrscheinlich ist, dass Carbapenem-resistente Erreger durch diese Gruppe eingetragen werden (94).

Letztlich lassen sich aber Infektionen mit antibiotikaresistenten Erregern insbesondere im Krankenhausbereich nicht vermeiden. Hier zeigt die Studie zur nosokomialen Pneumonie, dass diese in Deutschland, wie auch im Rest von Europa, häufig ist und vermutlich häufig von antibiotikaresistenten Erregern verursacht wird (95). Unterschiede zwischen den Ländern lassen sich durch Surveillance-Daten nicht kausal erklären, bieten aber Anlass für weitere Untersuchungen.

Alle in der Einleitung dargestellten Ziele wurde in den Arbeiten erreicht und sollen nun im Folgenden im größeren Kontext diskutiert werden. Beginnen möchte ich mit einer Diskussion der Trends der Verbreitung antibiotikaresistenter Erreger, bevor ich anschließend die Nützlichkeit und Grenzen der Surveys und Surveillance anspreche und mögliche Public Health relevante Interventionen diskutiere und mit einem Ausblick ende.

#### **3.1. Trends in der Verbreitung antibiotikaresistenter Erreger in Deutschland und Europa**

##### **3.1.1. MRSA**

Die hier zusammengefassten Arbeiten zeigen, dass es zu einer Abnahme der Infektionen mit MRSA in den untersuchten Zeiträumen (ca. 2012 bis 2017) in Deutschland gekommen ist (85, 90). Diese Daten wurden durch eine Evaluation der MRSA Meldepflicht untermauert, die

gezeigt hat, dass die Meldepflicht generell gut akzeptiert wird (86) und daher Grund für die Annahme besteht, dass sie relativ verlässliche Daten liefert.

Die in dieser Schrift enthaltenen Daten schließen sich gut an andere Publikationen an. So werden z.B. ähnliche Trends in der MRSA-Inzidenz im Krankenhaus durch KISS berichtet (89, 99) und sie setzten sich auch in den Folgejahren nach 2017 fort. Das wird zum einen im Meldesystem gezeigt (siehe Abbildung 1. Der starke Abfall nach 2019 fällt dabei mit der COVID-19 Pandemie zusammen und ist getrennt von dem länger anhaltenden Trend zu betrachten.)

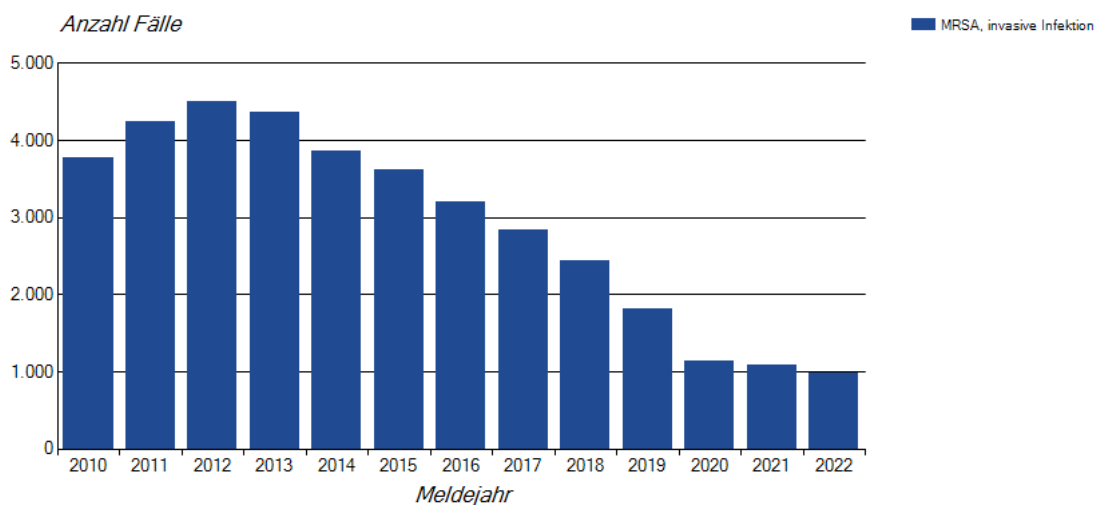


Abbildung 1: Anzahl der an das RKI übermittelten invasiven MRSA-Infektionen 2010 bis 2022 in Deutschland. Quelle: Robert Koch-Institut: SurvStat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de>, Abfragedatum: 23.01.2023

Eine ähnliche Abnahme lässt sich in ARS für den Anteil von MRSA an *S. aureus* Isolaten beobachten (Daten hier nicht gezeigt, vergleiche (67)).

### **3.1.2. Antibiotikaresistenz weiterer Erreger in Deutschland**

Gleichzeitig kommt es nicht zu einer generellen Abnahme der Bedeutung antibiotikaresistenter Erreger, sondern eher zu Verschiebungen zu anderen Erregern. Die Gründe für diese Verschiebungen sind nicht vollständig geklärt. So nahm in den letzten Jahren die Bedeutung der gramnegativen multiresistenten Erreger in Deutschland an Bedeutung zu (100-102). Insbesondere die Carbapenemresistenz dieser Erreger bereitet Sorgen, da bei Vorliegen dieser Resistenz häufig nur noch wenige Behandlungsalternativen offenstehen (103).

Auch wenn der Anteil an Carbapenem-resistenten Erregern in Deutschland immer noch niedrig ist, wurde z. B. für *Klebsiella pneumoniae* zwischen 2011 und 2016 in ARS eine kontinuierliche

Zunahme der Carbapenemresistenz auf 0,8% der getesteten Isolate in 2016 berichtet (64), die in den Folgejahren bis 2019 auf einem ähnlichen Niveau verblieben ist (104). Des Weiteren kommt es immer wieder zum der Eintrag neuer Carbapenemasen nach Deutschland (102, 105, 106) und zumindest zeitweilig zu einer Zunahme an Ausbrüche mit ESBL-exprimierenden Enterobacterales in Krankenhäusern (107). Eine Ausnahme scheint hier der Acinetobacter Komplex zu sein. Dort nahm der Anteil der Carbapenem-resistenten Erreger zwischen 2014 und 2018 in ARS ab (108).

Auch unter den grampositiven Erregern gibt es welche, die seit ca. 2010 in Deutschland zugenommen haben (109). So kam es z.B. in 2017/2018 zu einer Ausbreitung von Vancomycin resistenten Enterokokken (VRE), die beginnend aus der Schweiz und Süddeutschland nun auch bis in den Norden Deutschlands vorgedrungen sind (110-112).

### **3.1.3. Antibiotikaresistente Erreger in Europa**

Die Entwicklungen der Ausbreitung antibiotikaresistenter Erreger ist nicht auf Deutschland beschränkt, sondern bettet sich häufig – wenn auch mit lokalen Unterschieden - in einen europäischen Kontext ein. So ist z.B. ein Anstieg an gramnegativen multiresistenten Erregern auch in anderen Ländern Europas in den letzten 10 bis 15 Jahren feststellbar (113-116), wobei es zwischen den Ländern deutliche Unterschiede gibt. Eine Studie in 6 verschiedenen Ländern hat z.B. Variationen in der ESBL Besiedlungsproportion unter gesunden Probanden von 0,6% in Lettland bis 23% in Russland identifiziert. Die Gründe für diese Unterschiede sind größtenteils unklar. (117)

Wichtig ist auch zu bedenken, dass Verschiebungen nicht auf antibiotikaresistente Erreger beschränkt sind. So zeigt z.B. eine Studie, dass zwar die Inzidenz von invasiven MRSA-Infektionen in der europäischen Union zwischen 2005 und 2018 abnahm, aber mit einer Zunahme von Methicillin-sensitiven *S. aureus* Infektionen einherging. (118) Daher ist immer das Gesamtbild der Infektionen bei der Betrachtung der Krankheitslast durch antibiotikaresistente Erreger wichtig und die Wahl der richtigen Vergleichsgruppe (keine Infektionen oder solche ohne Antibiotikaresistenz) entscheidend (9).

Die hohe Krankheitslast, die durch antibiotikaresistente Infektionen in Europa im Krankenhaus beobachtet wird, scheint zwischen 2011/2012 und 2016/2017 ähnlich hoch geblieben zu sein, wie an den zu diesen Zeitabschnitten durchgeführten Punktprävalenzsurveys vermutet werden kann. Durch methodische Verbesserungen wurde in dem Folgesurvey sogar eine etwas höhere Prävalenz für alle nosokomialen Infektionen als in 2011/2012 gemessen. Die nosokomiale



Pneumonie (HAP) war diesmal sogar die häufigste nosokomiale Infektion. Das zeigt, dass die Anstrengungen zur Prävention von nosokomialen Infektionen und der HAP im Besonderen verstärkt werden müssen. (96)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Infektionen und Kolonisierung mit antibiotikaresistenten Erregern in landesübergreifenden und häufig weltweiten Wellen verlaufen. Um die richtigen Präventionsmaßnahmen und Behandlungsoptionen zu wählen, ist ein kontinuierliches Monitoring der sich ändernden Inzidenz und der Krankheitslast aufgrund antibiotikaresistenter Erreger nötig. Insbesondere im Krankenhaus sind weitere Anstrengungen nötig, um nosokomiale Infektionen häufiger zu vermeiden.

### **3.2. Nützlichkeit und Grenzen von Surveillance und Surveys**

Surveillance-systeme für übertragbare Krankheiten dienen u. a. der Ausbruchserkennung und dem Messen von Trends der Inzidenz, Krankheitsschwere und weiterer Faktoren (58). Die erste und dritte hier enthaltene Publikation zeigen deutlich, welche Aussagekraft die Kombination von verschiedenen Surveillance-systemen für die Analyse der Trends ausgesuchter antibiotikaresistenter Erreger hat. Durch diese Kombination kann weitgehend ausgeschlossen werden, dass es sich um Artefakte in der Datenerhebung handelt, oder dass es durch die unvollständige Abdeckung einzelner Systeme zu starken Verzerrungen kommt. Die Konsistenz der Abnahme der MRSA-Inzidenz in fast allen analysierten Straten unterstützt diesen Trend weiter. Die Nützlichkeit und Verlässlichkeit der Meldedaten wurde in der Evaluation der MRSA Meldepflicht bestätigt (86) und deren Nutzen bei der Erkennung von Ausbrüchen lässt sich aus den Meldedaten zu nosokomialen Infektionen ableiten (21).

Die Nützlichkeit von Surveys konnte hier an zwei Beispielen, einem Survey zur Besiedlung mit ESBL- und Carbapenemase-produzierenden Enterobacterales unter Asylbewerbenden (96) und Analysen eines Punktprävalenzsurveys zu nosokomialen Infektionen in Krankenhäusern der Akutversorgung in Europa gezeigt werden (97). In der ersten Publikation konnte weitgehend ausgeschlossen werden, dass Asylbewerbende Carbapenem-resistente Erreger nach Deutschland übermäßig häufig eintragen, und in der zweiten konnten Referenzdaten für die HAP in europäischen Krankenhäusern bereitgestellt werden (96, 97). Beide Studien haben aus meiner Sicht daher eine hohe Public Health Relevanz.

Während Surveys je nach Design eine gute Datenqualität und auch Repräsentativität erreichen können, basieren Surveillance-daten in der Regel auf Routinedaten. D.h. man muss die Verzerrungen kennen, die zu der Entstehung dieser Daten führen und mit fehlenden Daten

umgehen können. Häufig sind die erhobenen Variablen nicht ausreichend, um für *Confounding* zur kontrollieren. Kausale Zusammenhänge können häufig nicht oder zumindest nicht gut belegt werden. So bleibt z. B. häufig unklar, was zu den beobachteten Trends und Prävalenzen führt. Diese lässt sich nur unter Zuhilfenahme anderer publizierter Studien diskutieren oder durch darauf aufbauende Studien näher untersuchen.

### **3.3. Mögliche Interventionen zur Eindämmung der Verbreitung antibiotikaresistenter Erreger**

Ein großer Anteil der Infektionen mit antibiotikaresistenten Erregern werden in Einrichtungen des Gesundheitswesens verursacht (98). Daher besteht dort auch ein großes Vermeidungspotential dieser Infektionen. Eine Publikation kommt zu der Schlussfolgerung, dass in Deutschland 20-30% der nosokomialen Infektionen vermeidbar sind (119). Diese Zahlen decken sich mit früheren Schätzungen (120). Das ist insbesondere ein vielversprechender Ansatz, da somit nicht nur antibiotikaresistente, sondern auch antibiotikasensible nosokomiale Infektionen vermieden werden können.(121-125) Durch die Stärkung der Krankenhaushygiene können antibiotikaresistenten und nicht-resistente Infektionen gleichermaßen bekämpft werden. (126)

Insbesondere durch randomisierte klinische Studien hat sich die Evidenzlage in Bereich der Krankenhaushygiene in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert und zu Neuerungen bei der Bekämpfung von nosokomialen Infektionen geführt. Daneben behalten althergebrachte Maßnahmen, wie z. B. eine Stärkung der Basishygiene und Mindeststandards im Personalschlüssel, nach wie vor ihre Bedeutung. (127) In Deutschland erarbeitet die am RKI ansässige Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) Empfehlungen zu diesem Thema.

Gerade zu Prävention der HAP gibt es eine Vielzahl an möglichen Interventionen, wie z. B. die auf das Vermeiden von Aspirationen, der Kontaminationen des Materials und die Prävention der Besiedlung mit Bakterien und Pilzen abzielen (128, 129). Es wurde gezeigt, dass viele dieser Maßnahmen hochgradig kosteneffektiv sind (130). Sie sollten nicht nur deswegen konsequent umgesetzt werden.

Ein wichtiger (und häufig erster) Schritt bei der Bekämpfung der Antibiotikaresistenz ist die Surveillance von Antibiotikaresistenzen, des Antibiotikaverbrauchs in der Human- und Tiermedizin, und insbesondere der nosokomialen Infektionen (131-133). Surveillance ist nicht nur wichtig, um Inzidenzen, Prävalenzen oder Verbräuche zu messen, sondern kann auch ohne

weitere Interventionen schon alleine einen Einfluss auf die Inzidenz von Infektionen haben. Dies wurde z. B. in einer Studie aus Deutschland als plausible Erklärung für die Abnahme von Inzidenzen nosokomialer Infektionen in einer Neonatologie vorgeschlagen. (134) Häufig erfolgt allerdings die Einführung der Surveillance nosokomialer Infektionen zusammen mit anderen Maßnahmen, sodass die alleinigen Effekte der Surveillance nicht klar gemessen werden können (135, 136). Somit ist z. B. auch nicht klar, ob die Einführung der Meldepflicht für invasiven MRSA-Infektionen in Deutschland einen Effekt auf die Inzidenz gehabt haben mag oder ob das eher an den vielen parallel stattgefundenen Interventionen lag (85).

Auch wenn in der gemeinsamen Prävention nosokomialer Infektionen resistenter und nicht-resistenter vermutlich das größte Präventionspotential liegt, gibt es jedoch auch eine Reihe von Interventionen, die allein auf die Entwicklung und Ausbreitung der Resistenzen abzielen und sicherlich ebenfalls sinnvoll sind:

Ein wichtiger Ansatzpunkt zur Bekämpfung der Ausbreitung der Antibiotikaresistenz ist die Eindämmung des unnötigen Antibiotikaverbrauchs (137, 138). Weltweit und auch in Deutschland werden dafür *Antibiotika Stewardship* Programme an Krankenhäusern empfohlen (139-141), die es u.a. als Ziel haben, nicht-indizierte Antibiotikaeinsätze zu vermeiden. Wichtig ist hierbei nicht nur die Vermeidung unnötiger Behandlungen, sondern auch die Verordnung des richtigen Antibiotikums für die minimal notwendige Dauer (140). In dem Zusammenhang ist es erfreulich, dass schon eine Studie aus dem Jahr 2011 zeigte, dass ein Großteil der deutschen Intensivstationen Richtlinien zur Antibiotikabehandlung implementiert haben (142).

Auch für den ambulanten Bereich gibt es verschiedene Ansätze, unnötige Antibiotikaanwendungen zu vermeiden. So konnte gezeigt werden, dass das Verschreibeverhalten der Ärztinnen und Ärzte durch psychosoziale Faktoren, wie die wahrgenommene Erwartungshaltung der Patientinnen und Patienten, Arbeitsbelastung und Gewohnheit beeinflusst wird. Hier können Methoden, die ihren Ursprung in der Verhaltensforschung haben, weiterhelfen. Dazu gehören Kommunikationsschulungen, Audit, Feedback durch Kollegen und weiteres. (143) Insbesondere im außereuropäischen Ausland ist auch der Zugang zu Antibiotika ohne Rezept ein wesentlicher Faktor, der zu einem unnötigen Antibiotikagebrauch führt (144). Aber auch in Europa spielt das noch eine Rolle, wie Studien aus dem Jahr 2010 und 2012 belegen (145, 146). Es wird daher in Europa empfohlen, Antibiotikaresten aus einer früheren Behandlung nicht selbst bei einer neuen Erkrankung einzunehmen und auch auf anderweitig (z. B. illegal) erworbene Antibiotika zu verzichten (146).

Insbesondere in manchen Entwicklungsländern sind Medikamentenfälschungen ein Problem. Nicht nur gefährden unwirksame Medikamente die Erkrankten selbst, die eventuell wirksame Medikamente dringend benötigten, sondern sie können durch niedrig konzentrierte Antibiotika zur Resistenzbildung beitragen (147-149). Hier ist die Zusammenarbeit von lokalen Organisationen, wie Patient:innenzusammenschlüssen, und nationalen und internationalen Behörden nötig (150). Zu nennen sind hier unter anderem die Initiativen der WHO (151).

Des Weiteren handelt es sich bei der Ausbreitung der Antibiotikaresistenz um ein *one health* Problem, das Bereiche der Humanmedizin, der Tiermedizin und des Umweltschutzes betrifft. Daher hat z.B. der Umweltschutz (z.B. durch die Vermeidung des Eintrags von Antibiotika ins Abwasser), wie auch die Vermeidung des unnötigen Einsatzes von Antibiotika in der Tierhaltung eine große Bedeutung für den Kampf gegen die Auswirkungen der Antibiotikaresistenz auf den Menschen (7, 152). Hervorzuheben sind hier Bestrebungen wichtige Antibiotika der Humanmedizin, wie z. B. das Reserveantibiotikum Colistin, für den humanen Gebrauch zu reservieren und insbesondere deren Einsatz zur Wachstumsförderung in der Viehzucht zu unterbinden (150, 153).

Auch eine Unterstützung durch die Politik ist für eine erfolgreiche Bekämpfung der Ausbreitung der Antibiotikaresistenz unerlässlich. In Deutschland ist hierfür insbesondere die DART 2020 zu nennen (154), die in einem „*One Health*“ Ansatz alle betroffenen Bereiche in Deutschland adressiert und in den Jahren 2015 bis 2020 erfolgreich umgesetzt wurde.

### **3.4. Ausblick**

#### ***3.4.1. Was kann bei der Umsetzung der MRSA Meldepflicht verbessert werden?***

Die von Frau Schönfeld durchgeführte Studie zur Evaluation der MRSA Meldepflicht hat gezeigt, dass die Meldepflicht zwar gut funktioniert, dass es aber ein paar organisatorische Hürden gibt, die abgeschafft werden können. Das ist zum Teil in der Neuauflage des IfSGs bereits geschehen. So wurde unter anderem aufgrund von Analysen von Frau Schönfeld der Datenaustausch zwischen verschiedenen Gesundheitseinrichtungen und Gesundheitsämtern gestärkt, da ein Problem, das die Gesundheitsamtsmitarbeitenden erwähnten, war, dass Ärztinnen und Ärzte sich auf Ihre ärztliche Schweigepflicht beriefen, sodass das zuständige Gesundheitsamt nicht immer alle zur Meldung nötigen Daten in Erfahrung bringen konnte. (86)

Ein weiterer Punkt betrifft die Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Gesundheitsämtern. So kann es vorkommen, dass Patient:innen sich in einer Einrichtung, z. B. einem Krankenhaus, im Zuständigkeitsbereich eines anderen Gesundheitsamts als dem ihres Wohnsitzes aufhalten.

Beide wären dann ich die Meldung z. B. einer invasiven MRSA-Infektion involviert. Die erste Meldung sollte an das Gesundheitsamt des Krankenhauses gehen, das eventuell auch ermitteln und weitere Maßnahmen einleiten kann, während die Übermittlung der Meldung an die zuständige Landesbehörde (und dann weiter ans RKI) dem Gesundheitsamt des Wohnortes obliegt. Auch das wurde nur klarer geregelt. (86)

Letztlich wurde bei der Analyse der Meldedaten auch klar, dass eine Unterscheidung in ins Krankenhaus mitgebrachte und dort erworbene Infektion nicht immer möglich ist, aber zur Erkennung der Übertragungswege essentiell wäre. Das sollte in Zukunft genauer erfasst werden, während andere Variablen z. B. zu der klinischen Präsentation der Infektion weniger wichtig wären. (86)

Eine wichtige Weiterentwicklung des deutschen Meldesystems findet zurzeit durch das Deutsches Elektronisches Melde- und Informationssystem für den Infektionsschutz (DEMIS) Projekt statt. Dessen Einführung wird Meldungen aus dem Labor deutlich einfacher machen und auch die Zusammenarbeit zwischen Gesundheitsämtern einfacher gestalten. Es handelt sich dabei um eine zentrale Datenbank. Zugriffe darauf werden mit einer ausgefeilten Rechtvergabe kontrolliert werden, was viele Arbeitsschritte vereinfachen wird. (155) Denkbar ist es dabei z.B., dass u.a. auch die Anzahl der eingesendeten Blutkulturen erfasst wird. Somit könnten Inzidenzunterscheide aufgrund eines unterschiedlichen Diagnoseverhaltens erkannt werden. (156)

### ***3.4.2. Eine neue Methode zur Umrechnung der Punktprävalenzen zu Inzidenzen***

Wie bereits erwähnt, gehen die Daten der Punktprävalenzstudien, wie des europäischen Punktprävalenzsurveys, direkt in Inzidenz und des Weiteren in Berechnungen zur Krankheitslast ein (98, 157). Zu den Umrechnungen der Prävalenz in Inzidenz ist es nötig die Verweildauer der Patient:innen mit einer nosokomialen Infektion im Krankenhaus zu schätzen (158, 159). In der Vergangenheit wurde das mit einer Vielzahl von Methoden versucht (70, 71), die aber nicht unbedingt theoretisch fundiert waren. Herr Willrich hat eine neue Methode der Schätzung der Verweildauer anhand von Punktprävalenzdaten entwickelt, die nun zum einen theoretisch fundiert ist und zum anderen eine moderne Schätzmethode verwendet. Diese erlaubt es, insbesondere für größere Datensätze, weniger verzerrte Umrechnungen der Prävalenz in die Inzidenz zu ermöglichen. (160, 161) Das dazugehörige R-Paket wurde bereits zur Auswertung der Daten der Wiederholung des europäischen Punktprävalenzsurvey verwendet (157).

Hervorzuheben bei Herrn Willrichs Arbeit ist, dass die Umrechnung deutlich besser wird, wenn die Verweildauer der Patient:innen mit einer nosokomialen Infektion (z. B. durch eine schriftliche Nachbefragung) erhoben werden könnte (160), was aber z.Z. zumindest in der europäischen Punktprävalenzstudie nicht implementiert ist (157).

### **3.4.3. Analyse der Effekte der COVID-19 Pandemie auf die Inzidenz der Infektionen mit antibiotikaresistenten Erregern**

Die COVID-19 Pandemie hat deutliche Auswirkungen auf die Anwendung von Antibiotika, die Infektionsprävention und die Krankheitslast durch andere, nicht SARS-Cov-2 bedingte Infektionskrankheiten gehabt; alle Faktoren, die grundsätzlich auch einen Einfluss auf die Prävalenz der Infektionen und Kolonisierungen mit antibiotikaresistenten Erregern haben. (162, 163) Zum Beispiel wurden ca. 70% der hospitalisierte COVID-19 Patient:innen mit Antibiotika behandelt (164), und es gibt Berichte über eine Zunahme insbesondere der gramnegative Bakterien in Krankenhäusern (165). Zum anderen wurden Hygienemaßnahmen im Krankenhaus und außerhalb verschärft und die Reisen nahmen ab, Operationen wurden abgesagt und verschoben, was die Ausbreitung antibiotikaresistenter Erreger eindämmen kann, um nur ein paar Beispiele zu nennen. (157, 158)

In Deutschland nahmen die Meldezahlen der meldepflichtigen Nachweise antibiotikaresistenter Erreger (MRSA, Carbapenem-minderempfindliche *Acinetobacter spp.* oder Enterobacterales) im Jahr 2020 im Vergleich zu den Vorjahren deutlich ab und lagen um ca. ein Drittel bis ein Viertel unter den erwarteten Zahlen. Natürlich kann hierbei auch nicht ausgeschlossen werden, dass die hohe Arbeitsbelastung im Gesundheitssystem zu weniger Meldung und Übermittlungen dieser Meldungen führte. (166) Die Daten sind daher mit Vorsicht zu genießen und weitere Daten und Studien sind abzuwarten, um besser bewerten zu können, welchen Einfluss die COVID-19 Pandemie nun wirklich auf die Pandemie der antibiotikaresistenten Erreger hatte.

### **3.4.4. Wie wird die Zukunft der Verbreitung von AMR aussehen?**

Eine weitere Entwicklung ist natürlich schwer vorhersagbar und von vielen Faktoren abhängig. So gibt es immer wieder bedrohliche Einzelmeldungen, wie z. B. im Jahr 2015 der Nachweis einer Infektion mit multiresistenten Gonokokken in Deutschland, die gegen Ceftriaxon, Cefixim, Azithromycin, Penicillin und Ciprofloxacin resistent waren, (114) oder die Verbreitung von Resistenzen gegen Colistin, einem humanen Reserveantibiotikum der Gruppe der Polymyxine, das auch in der Geflügelmast verwendet wurde, und vereinzelt zum Nachweis

Colistin-resistenter Erreger in humanen Proben geführt hat (38, 39, 167). Wie und wieweit sich diese Resistenten durchsetzen, bleibt abzuwarten.

Migration, die COVID-19 Pandemie, Kriege, soziale Ungleichheit, Armut, Erderwärmung sind alles Faktoren, die im Zusammenhang mit der Verbreitung von AMR diskutiert werden und diese mehr oder weniger stark beeinflussen können (26, 168, 169). Daher ist es wichtig, dass trotz anderer Krisen auch der Kampf gegen die Ausbreitung von AMR weiter intensiviert wird. Es ist erfreulich, dass die WHO sich verstärkt diesem Thema annimmt.

### **3.4.5. Einbindung der AMR Surveillance in globale Strukturen**

Wie anfangs bereits beschreiben haben sich nicht nur mehr UN-Organisationen, die FAO, OIE, WHO und seit 2022 UNEP, zum Kampf gegen die AMR zusammengeschlossen (8), sondern haben u.a. einen „*Global Action Plan on Antimicrobial Resistance (GAP)*“ (137), die Forschungs- und Entwicklungsprioritäten für die Antibiotikaentwicklung festgelegt (51), die „*World Antimicrobial Awareness Week (WAAW)*“ (170) und die „*Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS)*“ (171) eingeführt.

GLASS fördert die weltweite standardisierte Erhebung von Surveillancedaten zu AMR und seit einigen Jahren auch der des Antibiotikaverbrauchs. Im Fokus steht dabei die Kombination von labordiagnostischen und epidemiologischen Ergebnissen, die eine bessere Interpretation der Daten ermöglicht. Für das Jahr 2020 haben 109 Länder und 2 Gebiete („*Territories*“) Daten zu GLASS beigesteuert. Zwei der von GLASS erfassten Indikatoren steuern auch Informationen zu den „*Sustainable Development Goals (SDGs)*“. Dies sind der Median der Resistenz von *E. coli* aus Blutkulturen gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation und der von *S. aureus* gegen Methicilin. Diese Indikatoren lagen 2022 bei 42% und 35% mit allerdings großen Gegenden mit einer schlechten Datenlage und starken Unterschieden zwischen Ländern mit hohen und niedrigen Einkommen. (171).

Die Zusammenfassung des GLASS-Berichts endet mit den folgenden Sätzen, die sich auch sehr gut als Abschluss der Diskussionen in dieser Habilitationsschrift eignen und daher hier unverändert wiedergegeben werden:

„*This report supports the view that AMR represents a global health security threat requiring concerted cross-sectional action by governments and different stakeholders in society. Surveillance that generates reliable data is essential for sound global, regional and national strategies to contain AMR, improve the quality of patient care, and strengthen health systems.*“ (171)

#### **4. Zusammenfassung**

Surveillancesysteme und Surveys dienen unter anderem dazu, Trends der Krankheitslast festzustellen und Prävalenzen zu messen. Das konnte hier anhand zweier Surveillancesysteme zur Entwicklung der Inzidenz von MRSA-Infektionen und -Besiedlungen in Deutschland (85, 90) gezeigt werden, als auch anhand zweier Surveys, zum einen zur Besiedlung mit ESBL- und Carbapenemase-produzierenden Enterobacterales (ESBL-PE und CPE) (96) und zum anderen zur Prävalenz von HAP in europäischen Krankenhäusern der Akutversorgung (97).

Inhaltlich deuten meine Arbeiten darauf hin, dass die Inzidenz von MRSA-Infektionen in Deutschland seit ca. 2012 abgenommen hat (85, 90). Gestützt werden diese Analysen durch eine Evaluation des Meldesystems für invasive MRSA-Infektionen, die nahelegt, dass die MRSA Surveillance im öffentlichen Gesundheitsdienst gut angenommen wird (86).

Für in Deutschland in 2016/2017 ankommende Asylbewerbende konnte Herr Ehlkes zeigen, dass eine Besiedlung mit Carbapenem-resistenten Erregern sehr unwahrscheinlich und die Proportion der mit ESBL-PE besiedelten Asylbewerbenden zwar höher als die in der deutschen Allgemeinbevölkerung ist, aber auch nicht höher liegt als die, die unter Reiserückkehrenden aus tropischen Gebieten nach Deutschland gemessen wurde. Somit sind besondere Hygienemaßnahmen bei einer Krankenhausaufnahme von Asylbewerbenden in Abwesenheit anderer Risikofaktoren nicht indiziert. (96)

Die Pneumonie ist eine der häufigsten nosokomialen Infektionen, die mit einer Prävalenz in Krankenhäusern der Akutversorgung in Europa bei ca. 1% liegt. Dabei gibt es relativ wenige Unterschiede zwischen den einzelnen europäischen Ländern. Wie zu erwarten war, ist die Prävalenz auf Intensivstationen und bei intubierten Patienten und Patientinnen deutlich erhöht. Das zeigt eindrücklich das Risiko, das von Intubationen ausgeht. Unnötige oder unnötig lange Intubationen sollte daher unbedingt vermieden und alle empfohlen Präventionsmaßnahmen zur Vermeidung der HAP eingehalten werden. (97)

Für die Zukunft gibt es zum einen Veränderungen zu erwarten, die sich durch verschiebende Trends in der Ausbreitung von antibiotikaresistenten Erregern ergeben, wie z.B. eine Abnahme von MRSA-Infektionen aber auch die weitere Ausbreitung von VRE (110, 111). Zum anderen hoffen wir auf Verbesserungen der Surveillance (insbesondere durch die Einführung von DEMIS) und der Auswertung der Surveillance-Daten (neue Methoden der Schätzung von Inzidenzen basierend auf Prävalenzdaten in Krankenhäusern) (160).



## 5. Referenzen

1. World Health Organization. Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance. Geneva Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/163468/1/9789241564946\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/163468/1/9789241564946_eng.pdf?ua=1&ua=1). Last Accessed Date: 12.04.2023.
2. World Health Organization. United Nations high-level meeting on antimicrobial resistance. Available from: <https://apps.who.int/mediacentre/events/2016/antimicrobial-resistance/en/index.html>. Last Accessed Date: 12.04.2023.
3. Vereinte Nationen. United Nations High-Level Meeting on the Fight to End Tuberculosis. Available from: <https://www.un.org/pga/73/event-detail/fight-to-end-tuberculosis/>. Last Accessed Date: 12.04.2023.
4. Bundesministerium für Gesundheit. G7-Gipfel setzt starkes gemeinsames Zeichen im Gesundheitsbereich" - Abschluss des G7-Gipfels. Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/meldungen/2015/juli-2015/abschluss-des-g7-gipfels-in-elmau.html>. Last Accessed Date: 12.04.2023.
5. Vereinte Nationen. Global indicator framework for the Sustainable Development Goals and targets of the 2030 Agenda for Sustainable Development. Available from: <https://unstats.un.org/sdgs/indicators/indicators-list/>. Last Accessed Date: 12.04.2023.
6. World Health Organization. WHO strategic priorities on antimicrobial resistance: preserving antimicrobials for today and tomorrow. Available from: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1409666/retrieve>. Last Accessed Date: 12.04.2023.
7. Robinson TP, Bu DP, Carrique-Mas J, Fevre EM, Gilbert M, Grace D, et al. Antibiotic resistance is the quintessential One Health issue. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2016;110(7):377-80. Pubmed Central PMCID: PMC4975175.
8. `WHO F, OIE, UNEP`. Strategic framework for collaboration on antimicrobial resistance – together for One Health. Geneva: World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Organization for Animal Health; . Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240045408>. Last Accessed Date: 12.04.2023.
9. Antimicrobial Resistance C. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-55. Pubmed Central PMCID: PMC8841637.
10. O'Neill J. Review on Antimicrobial Resistance Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. London: Review on Antimicrobial Resistance; 2014. Available from: [https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations\\_1.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf). Last Accessed Date: 12.04.2023.
11. de Kraker ME, Stewardson AJ, Harbarth S. Will 10 Million People Die a Year due to Antimicrobial Resistance by 2050? *PLoS Med*. 2016;13(11):e1002184. Pubmed Central PMCID: PMC5127510.
12. European Antimicrobial Resistance C. The burden of bacterial antimicrobial resistance in the WHO European region in 2019: a cross-country systematic analysis. *Lancet Public Health*. 2022;7(11):e897-e913. Pubmed Central PMCID: PMC9630253.
13. Cassini A, Colzani E, Pini A, Mangen MJ, Plass D, McDonald SA, et al. Impact of infectious diseases on population health using incidence-based disability-adjusted life years (DALYs): results from the Burden of Communicable Diseases in Europe study, European Union and European Economic Area countries, 2009 to 2013. *Euro Surveill*. 2018;23(16). Pubmed Central PMCID: PMC5915974.
14. Yokoe DS, Anderson DJ, Berenholtz SM, Calfee DP, Dubberke ER, Ellingson KD, et al. A compendium of strategies to prevent healthcare-associated infections in acute care hospitals: 2014 updates. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(8):967-77. Pubmed Central PMCID: PMC4223864.
15. Gastmeier P, Geffers C, Herrmann M, Lemmen S, Salzberger B, Seifert H, et al. [Nosocomial infections and infections with multidrug-resistant pathogens - frequency and mortality]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2016;141(6):421-6.

16. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):285-92.
17. Laxminarayan R, Matsoso P, Pant S, Brower C, Rottingen JA, Klugman K, et al. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. *Lancet*. 2016;387(10014):168-75.
18. European Centre for Disease Prevention and Control. Extensively drug-resistant (XDR) *Neisseria gonorrhoeae* in the United Kingdom and Australia - RAPID RISK ASSESSMENT. Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/RRA-Gonorrhoea%2C%20Antimicrobial%20resistance-United%20Kingdom%2C%20Australia.pdf>. Last Accessed Date: 04.07.2019.
19. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva 2019.
20. Monaco M, Giani T, Raffone M, Arena F, Garcia-Fernandez A, Pollini S, et al. Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014. *Euro Surveill*. 2014;19(42).
21. Haller S, Eckmanns T, Benzler J, Tolksdorf K, Claus H, Gilsdorf A, et al. Results from the first 12 months of the national surveillance of healthcare associated outbreaks in Germany, 2011/2012. *PLoS one*. 2014;9(5):e98100. Pubmed Central PMCID: 4038582.
22. Ducomble T, Faucheux S, Helbig U, Kaisers UX, König B, Knaust A, et al. Large hospital outbreak of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*: investigating mortality and the impact of screening for KPC-2 with polymerase chain reaction. *The Journal of hospital infection*. 2015;89(3):179-85.
23. Giani T, Pini B, Arena F, Conte V, Bracco S, Migliavacca R, et al. Epidemic diffusion of KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Italy: results of the first countrywide survey, 15 May to 30 June 2011. *Euro Surveill*. 2013;18(22).
24. European centre for Disease Prevention and Control. EARS-Net. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>. Last Accessed Date: 28.9.2018.
25. Larsen J, Raisen CL, Ba X, Sadgrove NJ, Padilla-Gonzalez GF, Simmonds MSJ, et al. Emergence of methicillin resistance predates the clinical use of antibiotics. *Nature*. 2022;602(7895):135-41. Pubmed Central PMCID: PMC8810379.
26. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AK, Wertheim HF, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(12):1057-98.
27. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med*. 2010;362(19):1804-13. Pubmed Central PMCID: PMC3107499.
28. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;340:c2096.
29. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis*. 2014;14:13. Pubmed Central PMCID: PMC3897982.
30. Torok ME, Harris SR, Cartwright EJ, Raven KE, Brown NM, Allison ME, et al. Zero tolerance for healthcare-associated MRSA bacteraemia: is it realistic? *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(8):2238-45. Pubmed Central PMCID: PMC4100711.
31. Ruden H, Gastmeier P. [Role and responsibilities of infection control practitioners and hospital epidemiologists in the context of cost effectiveness]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2004;47(4):323-8.
32. 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*. *Annals of internal medicine*. 2002;136(11):834-44.
33. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO). [Hygiene measures for infection or colonization with multidrug-resistant gram-negative bacilli. Commission recommendation for hospital hygiene and infection prevention (KRINKO) at the Robert Koch

- Institute (RKI)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2012;55(10):1311-54.
34. Tenhagen BA, Werner N, Kasbohrer A, Kreienbrock L. [Transmission pathways for resistant bacteria between animals and humans: antibiotics resistance in the One Health context]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2018;61(5):515-21.
  35. Lammie SL, Hughes JM. Antimicrobial Resistance, Food Safety, and One Health: The Need for Convergence. *Annual review of food science and technology*. 2016;7:287-312.
  36. Klous G, Huss A, Heederik DJJ, Coutinho RA. Human-livestock contacts and their relationship to transmission of zoonotic pathogens, a systematic review of literature. *One Health*. 2016;2:65-76. Pubmed Central PMCID: PMC5462650.
  37. Cuny C, Wieler LH, Witte W. Livestock-Associated MRSA: The Impact on Humans. *Antibiotics (Basel)*. 2015;4(4):521-43. Pubmed Central PMCID: PMC4790311.
  38. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(2):161-8.
  39. Hasman H, Hammerum AM, Hansen F, Hendriksen RS, Olesen B, Agerso Y, et al. Detection of mcr-1 encoding plasmid-mediated colistin-resistant *Escherichia coli* isolates from human bloodstream infection and imported chicken meat, Denmark 2015. *Euro Surveill*. 2015;20(49).
  40. Huijsdens XW, van Dijke BJ, Spalburg E, van Santen-Verheuver MG, Heck ME, Pluister GN, et al. Community-acquired MRSA and pig-farming. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2006;5:26. Pubmed Central PMCID: PMC1654169.
  41. Lewis HC, Molbak K, Reese C, Aarestrup FM, Selchau M, Sorum M, et al. Pigs as source of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 infections in humans, Denmark. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(9):1383-9. Pubmed Central PMCID: PMC2603104.
  42. Layer F, Cuny C, Strommenger B, Werner G, Witte W. [Current data and trends on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2012;55(11-12):1377-86.
  43. Kock R, Schaumburg F, Mellmann A, Koksal M, Jurke A, Becker K, et al. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) as causes of human infection and colonization in Germany. *PloS one*. 2013;8(2):e55040. Pubmed Central PMCID: PMC3572123.
  44. Yang Y, Song W, Lin H, Wang W, Du L, Xing W. Antibiotics and antibiotic resistance genes in global lakes: A review and meta-analysis. *Environ Int*. 2018;116:60-73.
  45. Lubbert C, Baars C, Dayakar A, Lippmann N, Rodloff AC, Kinzig M, et al. Environmental pollution with antimicrobial agents from bulk drug manufacturing industries in Hyderabad, South India, is associated with dissemination of extended-spectrum beta-lactamase and carbapenemase-producing pathogens. *Infection*. 2017;45(4):479-91.
  46. Lubbert C, Straube L, Stein C, Makarewicz O, Schubert S, Mossner J, et al. Colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in international travelers returning to Germany. *Int J Med Microbiol*. 2015;305(1):148-56.
  47. Arcilla MS, van Hattem JM, Haverkate MR, Bootsma MC, van Genderen PJ, Goorhuis A, et al. Import and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(1):78-85.
  48. Nellums LB, Thompson H, Holmes A, Castro-Sanchez E, Otter JA, Norredam M, et al. Antimicrobial resistance among migrants in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(7):796-811. Pubmed Central PMCID: PMC6032478.
  49. Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet*. 2016;387(10014):176-87.
  50. Jung D, Morrison BJ, Rubin JE. A review of antimicrobial resistance in imported foods. *Canadian journal of microbiology*. 2021:1-15.
  51. World Health Organization. Global priority pathogens list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery and development of new antibiotics Available from:

<https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. Last Accessed Date: 12.04.2023.

52. Mehraj J, Akmatov MK, Strompl J, Gatzemeier A, Layer F, Werner G, et al. Methicillin-Sensitive and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nasal Carriage in a Random Sample of Non-Hospitalized Adult Population in Northern Germany. *PloS one*. 2014;9(9):e107937. Pubmed Central PMCID: 4176714.
53. Grundmann H, Aires-de-Sousa M, Boyce J, Tiemersma E. Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. *Lancet*. 2006;368(9538):874-85.
54. DeLeo FR, Chambers HF. Reemergence of antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* in the genomics era. *J Clin Invest*. 2009;119(9):2464-74. Pubmed Central PMCID: PMC2735934.
55. DeLeo FR, Otto M, Kreiswirth BN, Chambers HF. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 2010;375(9725):1557-68. Pubmed Central PMCID: Pmc3511788.
56. Wyllie D, Paul J, Crook D. Waves of trouble: MRSA strain dynamics and assessment of the impact of infection control. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(12):2685-8.
57. Tiemersma EW, Bronzwaer SL, Lyytikainen O, Degener JE, Schrijnemakers P, Bruinsma N, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(9):1627-34. Pubmed Central PMCID: PMC3320277.
58. German RR, Lee LM, Horan JM, Milstein RL, Pertowski CA, Waller MN, et al. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the Guidelines Working Group. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control*. 2001;50(RR-13):1-35; quiz CE1-7.
59. World Health Organization, UNAIDS. WHO Recommended Surveillance Standards. Second edition. 1999. Contract No.: WHO/CDS/CSR/ISR/99.2.
60. Wolicki SB, Nuzzo JB, Blazes DL, Pitts DL, Iskander JK, Tappero JW. Public Health Surveillance: At the Core of the Global Health Security Agenda. *Health Secur*. 2016;14(3):185-8.
61. Weist K, Hogberg LD. ECDC publishes 2015 surveillance data on antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in Europe. *Euro Surveill*. 2016;21(46). Pubmed Central PMCID: PMC5144945.
62. Schumacher J, Diercke M, Salmon M, Czogiel I, Schumacher D, Claus H, et al. Timeliness in the German surveillance system for infectious diseases: Amendment of the infection protection act in 2013 decreased local reporting time to 1 day. *PloS one*. 2017;12(10):e0187037. Pubmed Central PMCID: PMC5663434.
63. Schweickert B, Noll I, Feig M, Claus H, Krause G, Velasco E, et al. MRSA-surveillance in Germany: data from the Antibiotic Resistance Surveillance System (ARS) and the mandatory surveillance of MRSA in blood. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(8):1855-65.
64. Koppe U, von Laer A, Kroll LE, Noll I, Feig M, Schneider M, et al. Carbapenem non-susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* isolates in hospitals from 2011 to 2016, data from the German Antimicrobial Resistance Surveillance (ARS). *Antimicrobial resistance and infection control*. 2018;7:71. Pubmed Central PMCID: PMC5987571.
65. Robert Koch Institute. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2020. Robert Koch-Institut. 2021;2020.
66. Geffers C, Gastmeier P. Nosocomial infections and multidrug-resistant organisms in Germany: epidemiological data from KISS (the Hospital Infection Surveillance System). *Deutsches Arzteblatt international*. 2011;108(6):87-93. Pubmed Central PMCID: PMC3047718.
67. Robert Koch-Institut. ARS - Antibiotika-Resistenz-Surveillance. Available from: <https://ars.rki.de/>. Last Accessed Date: 12.04.2023.
68. Noll I, Schweickert B, Abu Sin M, Feig M, Claus H, Eckmanns T. Daten zur Antibiotikaresistenzlage in Deutschland : Vier Jahre Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) (Leitthema). Heidelberg: Springer; 2012. 7 p.
69. Zarb P, Coignard B, Giskeviciene J, Muller A, Vankerckhoven V, Weist K, et al. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. *Euro Surveill*. 2012;17(46).

70. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med.* 2014;370(13):1198-208.
71. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC 2013.
72. Walter J, Espelage W, Adlhoch C, Cuny C, Schink S, Jansen A, et al. Persistence of nasal colonisation with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* CC398 among participants of veterinary conferences and occurrence among their household members: A prospective cohort study, Germany 2008-2014. *Vet Microbiol.* 2017;200:13-8.
73. Cuny C, Kock R, Witte W. Livestock associated MRSA (LA-MRSA) and its relevance for humans in Germany. *Int J Med Microbiol.* 2013;303(6-7):331-7.
74. Kock R, Ballhausen B, Bischoff M, Cuny C, Eckmanns T, Fetsch A, et al. The impact of zoonotic MRSA colonization and infection in Germany. *Berliner und Munchener tierärztliche Wochenschrift.* 2014;127(9-10):384-98.
75. Wardyn SE, Forshey BM, Farina SA, Kates AE, Nair R, Quick MK, et al. Swine Farming Is a Risk Factor for Infection With and High Prevalence of Carriage of Multidrug-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2015;61(1):59-66. Pubmed Central PMCID: 4481598.
76. van der Bij AK, Pitout JD. The role of international travel in the worldwide spread of multiresistant Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(9):2090-100.
77. Woerther PL, Burdet C, Chachaty E, Andremont A. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clinical microbiology reviews.* 2013;26(4):744-58. Pubmed Central PMCID: PMC3811232.
78. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, Robert Koch-Institut. Definitionen nosokomialer Infektionen für die Surveillance im Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS-Definitionen). Berlin Available from: [https://www.nrz-hygiene.de/files/KISS-Definitionen/KISS\\_Definitionen\\_E-Book\\_Neuauflage\\_06\\_2017.pdf](https://www.nrz-hygiene.de/files/KISS-Definitionen/KISS_Definitionen_E-Book_Neuauflage_06_2017.pdf). Last Accessed Date: 12.04.2023.
79. Adeolu M, Alnajar S, Naushad S, R SG. Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales': proposal for Enterobacterales ord. nov. divided into the families Enterobacteriaceae, Erwiniaceae fam. nov., Pectobacteriaceae fam. nov., Yersiniaceae fam. nov., Hafniaceae fam. nov., Morganellaceae fam. nov., and Budviciaceae fam. nov. *International journal of systematic and evolutionary microbiology.* 2016;66(12):5575-99.
80. Mielke M. [Report of the third meeting of the coordinators of the regional MRP networks in Germany on 15 and 16 December 2011 at the Robert Koch Institute]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2012;55(11-12):1474-82.
81. Noll I, Eckmanns T. DART - gemeinsam Antibiotikaresistenzen verhüten und bekämpfen. *Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie - eine Zwischenbilanz des RKI. Hyg Med.* 2011;36(4):150.
82. Verordnung zur Anpassung der Meldepflicht nach §7 des Infektionsschutzgesetzes an die epidemische Lage (Labormeldepflicht-Anpassungsverordnung - LabMeldAnpV). *Bundesgesetzblatt.* 2009;Teil 1(27):1139.
83. Walter J, Haller S, Hermes J, Arvand M, Abu Sin M, Eckmanns T. Letter to the editor: Is there a need for special treatment of refugees at hospital admission? *Euro Surveill.* 2016;21(7):pii=30137.
84. Control. ECfDPa. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm, ECDC.; 2013.
85. Walter J, Haller S, Blank HP, Eckmanns T, Abu Sin M, Hermes J. Incidence of invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in Germany, 2010 to 2014. *Euro Surveill.* 2015;20(46).
86. Schonfeld V, Diercke M, Gilsdorf A, Eckmanns T, Walter J. Evaluation of the statutory surveillance system for invasive MRSA infections in Germany, 2016-2017. *BMC Public Health.* 2018;18(1):1063. Pubmed Central PMCID: PMC6109305.
87. Creative Commons. Available from: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. Last Accessed Date: 12.04.2023.

88. Noll I, Schweickert B, Tenhagen BA, Käsbohrer A. Antibiotikaverbrauch und Antibiotikaresistenz in der Human- und Veterinärmedizin. Bundesgesundheitsbl. 2018;61(552).
89. Meyer E, Schroder C, Gastmeier P, Geffers C. The reduction of nosocomial MRSA infection in Germany: an analysis of data from the Hospital Infection Surveillance System (KISS) between 2007 and 2012. Deutsches Arzteblatt international. 2014;111(19):331-6. Pubmed Central PMCID: 4039003.
90. Walter J, Noll I, Feig M, Weiss B, Claus H, Werner G, et al. Decline in the proportion of methicillin resistance among Staphylococcus aureus isolates from non-invasive samples and in outpatient settings, and changes in the co-resistance profiles: an analysis of data collected within the Antimicrobial Resistance Surveillance Network, Germany 2010 to 2015. BMC Infect Dis. 2017;17(1):169. Pubmed Central PMCID: PMC5324250.
91. Eckmanns T, Noll I. Resistenzsituation in Europa und Deutschland – Wie groß sind die Probleme? Drug Res (Stuttg). 2014;64(S 01):S3-S4.
92. Reinheimer C, Kempf VAJ, Göttig S, Hogardt M, Wichelhaus TA, O'Rourke F, et al. Multidrug-resistant organisms detected in refugee patients admitted to a University Hospital, Germany June–December 2015. Euro Surveill. 2016;21(2).
93. Heudorf U, Krackhardt B, Karathana M, Kleinkauf N, Zinn C. Multidrug-resistant bacteria in unaccompanied refugee minors arriving in Frankfurt am Main, Germany, October to November 2015. Euro Surveill. 2016;21(2).
94. Fatkenheuer G, Hirschel B, Harbarth S. Screening and isolation to control methicillin-resistant Staphylococcus aureus: sense, nonsense, and evidence. Lancet. 2015;385(9973):1146-9.
95. Robert Koch Institute. Stellungnahme des Robert Koch-Instituts zur Frage des Screenings von Asylsuchenden auf Multiresistente Erreger (MRE). Available from: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/Gesundheitsberichterstattung/A/Asylsuchende/Inhalt/MRE-Screening\\_Asylsuchende.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/Gesundheitsberichterstattung/A/Asylsuchende/Inhalt/MRE-Screening_Asylsuchende.pdf?blob=publicationFile). Last Accessed Date: 1.2.2019.
96. Ehlkes L, Pfeifer Y, Werner G, Ignatius R, Vogt M, Eckmanns T, et al. No evidence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in stool samples of 1,544 asylum seekers arriving in Rhineland-Palatinate, Germany, April 2016 to March, 2017. Euro Surveill. 2019;24(8). Pubmed Central PMCID: PMC6446954.
97. Walter J, Haller S, Quinten C, Karki T, Zacher B, Eckmanns T, et al. Healthcare-associated pneumonia in acute care hospitals in European Union/European Economic Area countries: an analysis of data from a point prevalence survey, 2011 to 2012. Euro Surveill. 2018;23(32). Pubmed Central PMCID: PMC6092912.
98. Cassini A, Plachouras D, Eckmanns T, Abu Sin M, Blank HP, Ducomble T, et al. Burden of Six Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years through a Population Prevalence-Based Modelling Study. PLoS Med. 2016;13(10):e1002150. Pubmed Central PMCID: PMC5068791.
99. Kramer TS, Schroder C, Behnke M, Aghdassi SJ, Geffers C, Gastmeier P, et al. Decrease of methicillin resistance in Staphylococcus aureus in nosocomial infections in Germany—a prospective analysis over 10 years. The Journal of infection. 2019;78(3):215-9.
100. Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. The Journal of infectious diseases. 2017;215(suppl\_1):S28-S36. Pubmed Central PMCID: PMC5853342.
101. Najem S, Eick D, Boettcher J, Aigner A, Aboutara M, Fenner I, et al. High prevalence of multidrug-resistant Gram-negative bacteria carriage in children screened prospectively for multidrug resistant organisms at admission to a paediatric hospital, Hamburg, Germany, September 2018 to May 2019. Euro Surveill. 2022;27(15). Pubmed Central PMCID: PMC9012092.
102. Robert Koch Institute. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2019. Robert Koch-Institut. 2020;2019.
103. Treacarichi EM, Tumbarello M. Therapeutic options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. Virulence. 2017;8(4):470-84. Pubmed Central PMCID: PMC5477725.

104. Robert Koch-Institut. ARS - Antibiotika-Resistenz-Surveillance. Available from: <https://ars.rki.de/>. Last Accessed Date: 17.3.2016.
105. Hagemann JB, Pfennigwerth N, Gatermann SG, von Baum H, Essig A. KPC-2 carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* reaching Germany. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(7):1812-4.
106. Kremer K, Kramer R, Neumann B, Haller S, Pfennigwerth N, Werner G, et al. Rapid spread of OXA-244-producing *Escherichia coli* ST38 in Germany: insights from an integrated molecular surveillance approach; 2017 to January 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(25). Pubmed Central PMCID: PMC7331143.
107. Leistner R, Schroder C, Geffers C, Breier AC, Gastmeier P, Behnke M. Regional distribution of nosocomial infections due to ESBL-positive Enterobacteriaceae in Germany: data from the German National Reference Center for the Surveillance of Nosocomial Infections (KISS). *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(3):255 e1-5.
108. Said D, Willrich N, Ayobami O, Noll I, Eckmanns T, Markwart R. The epidemiology of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* complex in Germany (2014-2018): an analysis of data from the national Antimicrobial Resistance Surveillance system. *Antimicrobial resistance and infection control.* 2021;10(1):45. Pubmed Central PMCID: PMC7923473.
109. Werner G, Neumann B, Weber RE, Kresken M, Wendt C, Bender JK, et al. Thirty years of VRE in Germany - "expect the unexpected": The view from the National Reference Centre for Staphylococci and Enterococci. *Drug resistance updates : reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy.* 2020;53:100732.
110. Wassilew N, Seth-Smith HM, Rolli E, Fietze Y, Casanova C, Fuhrer U, et al. Outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* clone ST796, Switzerland, December 2017 to April 2018. *Euro Surveill.* 2018;23(29). Pubmed Central PMCID: PMC6152203.
111. Remschmidt C, Schroder C, Behnke M, Gastmeier P, Geffers C, Kramer TS. Continuous increase of vancomycin resistance in enterococci causing nosocomial infections in Germany - 10 years of surveillance. *Antimicrobial resistance and infection control.* 2018;7:54. Pubmed Central PMCID: PMC5937822.
112. Markwart R, Willrich N, Haller S, Noll I, Koppe U, Werner G, et al. The rise in vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in Germany: data from the German Antimicrobial Resistance Surveillance (ARS). *Antimicrobial resistance and infection control.* 2019;8:147. Pubmed Central PMCID: PMC6712849.
113. Cassini A, Hogberg 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.* 2019;19(1):56-66. Pubmed Central PMCID: PMC6300481.
114. Friedrich AW. Control of hospital acquired infections and antimicrobial resistance in Europe: the way to go. *Wiener medizinische Wochenschrift (1946).* 2019;169(Suppl 1):25-30. Pubmed Central PMCID: PMC6373234.
115. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2017. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). . Stockholm: ECDC; 2018.
116. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in the EU/EEA (EARS-Net). Annual Epidemiological Report for 2021. Stockholm: ECDC; 2022.
117. Ny S, Kozlov R, Dumpis U, Edquist P, Grondahl-Yli-Hannuksela K, Kling AM, et al. Large variation in ESBL-producing *Escherichia coli* carriers in six European countries including Russia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(12):2347-54.
118. Gagliotti C, Hogberg LD, Billstrom H, Eckmanns T, Giske CG, Heuer OE, et al. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: diverging trends of meticillin-resistant and meticillin-susceptible isolates, EU/EEA, 2005 to 2018. *Euro Surveill.* 2021;26(46). Pubmed Central PMCID: PMC8603406.
119. Gastmeier P, Brunkhorst F, Schrappe M, Kern W, Geffers C. [How many nosocomial infections are avoidable?]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2010;135(3):91-3.

120. Harbarth S, Sax H, Gastmeier P. The preventable proportion of nosocomial infections: an overview of published reports. *The Journal of hospital infection*. 2003;54(4):258-66; quiz 321.
121. Boyce JM, White RL, Spruill EY. Impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on the incidence of nosocomial staphylococcal infections. *The Journal of infectious diseases*. 1983;148(4):763.
122. Wyllie DH, Crook DW, Peto TE. Mortality after *Staphylococcus aureus* bacteraemia in two hospitals in Oxfordshire, 1997-2003: cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2006;333(7562):281. Pubmed Central PMCID: PMC1526943.
123. Wilson J, Elgohari S, Livermore DM, Cookson B, Johnson A, Lamagni T, et al. Trends among pathogens reported as causing bacteraemia in England, 2004-2008. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(3):451-8.
124. Marchaim D, Zaidenstein R, Lazarovitch T, Karpuch Y, Ziv T, Weinberger M. Epidemiology of bacteremia episodes in a single center: increase in Gram-negative isolates, antibiotics resistance, and patient age. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27(11):1045-51.
125. de Kraker ME, Davey PG, Grundmann H. Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. *PLoS Med*. 2011;8(10):e1001104. Pubmed Central PMCID: Pmc3191157.
126. Gerlich MG, Piegsa J, Schafer C, Hubner NO, Wilke F, Reuter S, et al. Improving hospital hygiene to reduce the impact of multidrug-resistant organisms in health care--a prospective controlled multicenter study. *BMC Infect Dis*. 2015;15:441. Pubmed Central PMCID: PMC4619269.
127. Strich JR, Palmore TN. Preventing Transmission of Multidrug-Resistant Pathogens in the Intensive Care Unit. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(3):535-50. Pubmed Central PMCID: PMC5584576.
128. SARI working group. Guidelines for the prevention of ventilator-associated pneumonia in adults in Ireland. Available from: <https://www.hpsc.ie/a-z/microbiologyantimicrobialresistance/infectioncontrolandhai/guidelines/File,12530,en.pdf>. Last Accessed Date: 12.04.2023.
129. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. Prävention der nosokomialen beatmungsassoziierten Pneumonie, Empfehlung der KRINKO Bundesgesundheitsbl. 2013;11(56):1578-90.
130. Arefian H, Vogel M, Kwetkat A, Hartmann M. Economic Evaluation of Interventions for Prevention of Hospital Acquired Infections: A Systematic Review. *PloS one*. 2016;11(1):e0146381. Pubmed Central PMCID: PMC4701449.
131. Johnson AP. Surveillance of antibiotic resistance. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015;370(1670):20140080. Pubmed Central PMCID: PMC4424431.
132. Bitterman R, Hussein K, Leibovici L, Carmeli Y, Paul M. Systematic review of antibiotic consumption in acute care hospitals. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(6):561 e7- e19.
133. Lhermie G, Grohn YT, Raboisson D. Addressing Antimicrobial Resistance: An Overview of Priority Actions to Prevent Suboptimal Antimicrobial Use in Food-Animal Production. *Frontiers in microbiology*. 2016;7:2114. Pubmed Central PMCID: PMC5216048.
134. Schwab F, Geffers C, Barwolff S, Ruden H, Gastmeier P. Reducing neonatal nosocomial bloodstream infections through participation in a national surveillance system. *The Journal of hospital infection*. 2007;65(4):319-25.
135. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *American journal of epidemiology*. 1985;121(2):182-205.
136. Brandt C, Sohr D, Behnke M, Daschner F, Ruden H, Gastmeier P. Reduction of surgical site infection rates associated with active surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27(12):1347-51.
137. World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. Geneva, Switzerland; 2015.
138. Tackling antimicrobial resistance (AMR) together. Working paper 1.0: Multisectoral coordination. [press release]. Geneva2018.



139. Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI). S3-Leitlinie: Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF-Registernummer 092/0012016.
140. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):e51-77. Pubmed Central PMCID: PMC5006285.
141. Goff DA, Kullar R, Goldstein EJC, Gilchrist M, Nathwani D, Cheng AC, et al. A global call from five countries to collaborate in antibiotic stewardship: united we succeed, divided we might fail. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(2):e56-e63.
142. Maechler F, Schwab F, Geffers C, Meyer E, Leistner R, Gastmeier P. Antibiotic stewardship in Germany: a cross-sectional questionnaire survey of 355 intensive care units. *Infection*. 2014;42(1):119-25.
143. King LM, Fleming-Dutra KE, Hicks LA. Advances in optimizing the prescription of antibiotics in outpatient settings. *BMJ (Clinical research ed)*. 2018;363:k3047.
144. Laxminarayan R, Chaudhury RR. Antibiotic Resistance in India: Drivers and Opportunities for Action. *PLoS Med*. 2016;13(3):e1001974. Pubmed Central PMCID: PMC4775002.
145. Both L, Botgros R, Cavaleri M. Analysis of licensed over-the-counter (OTC) antibiotics in the European Union and Norway, 2012. *Euro Surveill*. 2015;20(34):30002.
146. Grigoryan L, Monnet DL, Haaijer-Ruskamp FM, Bonten MJ, Lundborg S, Verheij TJ. Self-medication with antibiotics in Europe: a case for action. *Curr Drug Saf*. 2010;5(4):329-32.
147. Kelesidis T, Falagas ME. Substandard/counterfeit antimicrobial drugs. *Clinical microbiology reviews*. 2015;28(2):443-64. Pubmed Central PMCID: PMC4402958.
148. Kelesidis T, Kelesidis I, Rafailidis PI, Falagas ME. Counterfeit or substandard antimicrobial drugs: a review of the scientific evidence. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(2):214-36.
149. Venhuis BJ, Keizers PH, Klausmann R, Hegger I. Operation resistance: A snapshot of falsified antibiotics and biopharmaceutical injectables in Europe. *Drug Test Anal*. 2016;8(3-4):398-401.
150. McEwen SA, Collignon PJ. Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. *Microbiol Spectr*. 2018;6(2).
151. World Health Organization. WHO Global Surveillance and Monitoring System for substandard and falsified medical products Reports and Executive summary. World Health Organization,; 2017. Contract No.: WHO reference number: WHO/EMP/RHT/2017.01.
152. Chatterjee A, Modarai M, Naylor NR, Boyd SE, Atun R, Barlow J, et al. Quantifying drivers of antibiotic resistance in humans: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(12):e368-e78.
153. Mendelson M, Brink A, Gouws J, Mbelle N, Naidoo V, Pople T, et al. The One Health stewardship of colistin as an antibiotic of last resort for human health in South Africa. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(9):e288-e94.
154. Bundesministerium für Gesundheit, Bundesministerium für Ernährung LuV, Bundesministerium für Bildung und Forschung. DART Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie 2020. Berlin; 2015.
155. Benzler J, Kirchner G, Diercke M, Gilsdorf A. Das Projekt DEMIS. Robert Koch-Institut, Infektionsepidemiologie; 2014.
156. Karch A, Castell S, Schwab F, Geffers C, Bongartz H, Brunkhorst FM, et al. Proposing an empirically justified reference threshold for blood culture sampling rates in intensive care units. *Journal of clinical microbiology*. 2015;53(2):648-52. Pubmed Central PMCID: PMC4298527.
157. Suetens C, Latour K, Karki T, Ricchizzi E, Kinross P, Moro ML, et al. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Euro Surveill*. 2018;23(46). Pubmed Central PMCID: PMC6247459.
158. Rhame FS, Sudderth WD. Incidence and prevalence as used in the analysis of the occurrence of nosocomial infections. *American journal of epidemiology*. 1981;113(1):1-11.
159. Freeman J, Hutchison GB. Prevalence, incidence and duration. *American journal of epidemiology*. 1980;112(5):707-23.
160. Willrich N, Haller S, Eckmanns T, Zacher B, Karki T, Plachouras D, et al. From prevalence to incidence - a new approach in the hospital setting. *bioRxiv*. 2019.

161. Zacher B, Haller S, Willrich N, Walter J, Abu Sin M, Cassini A, et al. Application of a new methodology and R package reveals a high burden of healthcare-associated infections (HAI) in Germany compared to the average in the European Union/European Economic Area, 2011 to 2012. *Euro Surveill.* 2019;24(46). Pubmed Central PMCID: PMC6864977.
162. Tomczyk S, Taylor A, Brown A, de Kraker MEA, El-Saed A, Alshamrani M, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the surveillance, prevention and control of antimicrobial resistance: a global survey. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(11):3045-58. Pubmed Central PMCID: PMC8499888.
163. Monnet DL, Harbarth S. Will coronavirus disease (COVID-19) have an impact on antimicrobial resistance? *Euro Surveill.* 2020;25(45). Pubmed Central PMCID: PMC7667630.
164. Rodriguez-Bano J, Rossolini GM, Schultsz C, Tacconelli E, Murthy S, Ohmagari N, et al. Key considerations on the potential impacts of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance research and surveillance. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 2021;115(10):1122-9. Pubmed Central PMCID: PMC8083707.
165. Langford BJ, Soucy JR, Leung V, So M, Kwan ATH, Portnoff JS, et al. Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2022. Pubmed Central PMCID: PMC9733301.
166. Reuss A, Klingeberg A, Schmidt N, Eckmanns T, Zacher B. Einfluss der COVID-19-Pandemie auf die Anzahl der gemäß IfSG meldepflichtigen Nachweise von Erregern mit Antibiotikaresistenzen und *C. difficile*-Infektionen. *Epid Bull.* 2021;7:8-11.
167. Portes AB, Rodrigues G, Leitao MP, Ferrari R, Conte Junior CA, Panzenhagen P. Global distribution of plasmid-mediated colistin resistance mcr gene in *Salmonella*: A systematic review. *Journal of applied microbiology.* 2022;132(2):872-89.
168. Melwani M. How war is spreading drug resistant superbugs across Ukraine and beyond. *BMJ (Clinical research ed).* 2022;379:o2731.
169. Kirchhelle C, Atkinson P, Broom A, Chuengsatiansup K, Ferreira JP, Fortane N, et al. Setting the standard: multidisciplinary hallmarks for structural, equitable and tracked antibiotic policy. *BMJ Glob Health.* 2020;5(9). Pubmed Central PMCID: PMC7513567.
170. World Health Organization. World Antimicrobial Awareness Week. Available from: <https://www.who.int/campaigns/world-antimicrobial-awareness-week>. Last Accessed Date: 12.04.2023.
171. World Health Organization. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report 2022. Available from: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1483639/retrieve>. Last Accessed Date: 12.04.2023.

## **Danksagung**

Diese Habilitation war nur aufgrund der Mitarbeit vieler Personen an den hier enthaltenden Publikationen möglich. Das betrifft nicht nur den Kreis der Autorinnen und Autoren, sondern auch vieler Personen die bei der Datensammlung unter anderem in den Gesundheitsämtern mitgearbeitet haben. All diesen Personen gilbt mein Dank.

Dank gebührt auch meinen Kolleginnen und Kollegen am RKI, ohne die dies alles nicht möglich gewesen wäre und durch die ich viel gelernt habe. Namentlich möchte ich hier vor allem meine Vorgesetzten Tim Eckmanns und Muna Abu Sin nennen.

An der Charité unterstützten mich Bettina Adelberger und Tobias Kurth. Insbesondere von Herrn Kurth habe ich viel zur Anwendung moderner epidemiologischer Methoden gelernt. Hierfür herzlichen Dank!

Vor allem möchte ich Elaine, Sofia und Gustavo danken, ohne deren Verständnis und Unterstützung diese Habilitation nicht möglich gewesen wäre.

## **Erklärung nach §4 Abs.3 der HabOMed der Charité**

Hiermit erkläre ich, dass

weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde, die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,

mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, den 10.3.2023