

Aus dem  
Charité Centrum für Diagnostische und präventive Labormedizin  
Institut für Hygiene und Umweltmedizin  
Direktorin: Prof. Dr. med. Petra Gastmeier

## **Habilitationsschrift**

**Epidemiologie multiresistenter Enterobacteriaceae (MRE)  
im Krankenhaus**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Hygiene

Vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Rasmus Leistner

Eingereicht: Januar 2017  
Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries  
1. Gutachterin: Prof. Dr. Simone Scheithauer, Göttingen  
2. Gutachter: Prof. Dr. Ulrich Vogel, Würzburg

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Abkürzungen</b> .....	3
<b>1. Einleitung</b> .....	4
1.1. Multiresistente Enterobacteriaceae (MRE) .....	4
1.2. Übertragungswege von MRE .....	5
1.3. Fragestellungen. ....	8
<b>2. Eigene Arbeiten</b> .....	9
2.1. Inzidenz nosokomialer Infektionen mit MRE in Deutschland.....	9
2.2. Risikofaktoren für eine Besiedlung mit MRE.....	15
2.3. MRE Kolonisationsrate bei Patienten aus Risikoregionen .....	23
2.4. Der Einfluss von ESBL-Produktion und Erregerspezies auf die Sterblichkeit bei Infektionen mit Enterobacteriaceae. ....	29
2.5. Der Einfluss von Erregerspezies und Erkrankungsschwere auf die Sterblichkeit bei MRE-Infektionen. ....	35
2.6. Wirtschaftliche Folgen von Infektionen mit MRE.....	51
<b>3. Diskussion</b> .....	62
<b>4. Zusammenfassung und Ausblick</b> .....	66
<b>5. Literaturangaben</b> .....	67
<b>5. Danksagung</b> .....	76
<b>6. Erklärung</b> .....	77

## **Abkürzungen**

BSI, Blutstrominfektion

CRE, Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae

*E. coli*, *Escherichia coli*

ECDC, European Center for Disease Prevention and Control

ESBL, Extended-Spektrum-Betalaktamase

ESBL-EC, ESBL-positive *Escherichia coli*

ESBL-KP, ESBL-positive *Klebsiella pneumoniae*

ITS, Intensivstation

*K. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*

KISS, Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System

MRE, multiresistente Enterobacteriaceae

OR, odds ratio

RKI, Robert Koch-Institut

WHO, World Health Organization

## 1. Einleitung

Antibiotikaresistente Bakterien sind weltweit ein wachsendes Problem in der Humanmedizin. Sie schränken Mediziner in der Auswahl ihrer Therapie immer mehr ein (1, 2). Oft existieren zur Bekämpfung dieser Infektionserreger nur noch sehr wenige wirksame antibakterielle Medikamente. Multiresistente Gram-negative Bakterien sind weltweit die am schnellsten wachsende und aktuell in Kolonisationsprävalenz und Infektionsinzidenz zahlenmäßig größte Gruppe dieser Bakterien (1, 3, 4). Gleichzeitig befinden sich keine relevanten neuen antimikrobiellen Substanzen in der Entwicklung, die eine Lösung dieses Phänomens versprechen. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat daher in ihrem Bericht „Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014“ einen globalen Aktionsplan ins Leben gerufen (1). Durch verbesserte Surveillance-Strukturen sollen Informationen generiert werden, auf deren Basis globale Strategien zur Bekämpfung von Antibiotikaresistenz entwickelt werden sollen. Weiterhin soll damit die Effektivität von Präventionsmaßnahmen bewertet und Trends in der Verbreitung von Antibiotikaresistenz frühzeitig detektiert und besser verstanden werden. Nur durch das Verständnis der Ausbreitungswege dieser Erreger können sinnvolle Präventionsmaßnahmen entwickelt und umgesetzt werden.

### 1.1. Multiresistente Enterobacteriaceae (MRE)

Die aktuell größte Gruppe multiresistenter Gram-negativer Bakterien ist die Familie der *Enterobacteriaceae* (3). Diese Gram-negativen Darmkommensalen können eine Vielzahl extraintestinaler Infektionen verursachen, darunter Harnwegsinfektionen, Blutstrominfektionen, Wundinfektionen und Pneumonien. Die in der Humanmedizin am häufigsten vertretenen Spezies sind *Escherichia coli* (*E. coli*) und *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*). Der am weitesten verbreitete Resistenzmechanismus bei multiresistenten Enterobacteriaceae (MRE) ist die Bildung von Extended-Spektrum-Betalaktamasen (ESBL) (5, 6). Diese periplasmatischen Enzyme können viele antibiotische Substanzen durch die Hydrolyse des Betalaktam-Ringes unwirksam machen. Darunter finden sich klinisch höchst relevante Substanzen wie Penicilline und Cephalosporine. Die genetische Information dieses Enzyms wird über Plasmide vermittelt (7, 8). Diese können sowohl vertikal durch Zellteilung (klonal), als auch horizontal auf andere Bakterien und sogar andere Bakterienspezies übertragen werden. Die in der Humanmedizin in klinischen *E. coli*- und *K. pneumoniae*-Isolaten in Deutschland am häufigsten gefundenen ESBL-Genotypen sind CTX-M-15, CTX-M-1 und CTX-M-14 (9). Oft

vermitteln die betreffenden Plasmide gleichzeitig eine Resistenz gegen Fluorchinolone, und immer häufiger wird auch eine Carbapenemresistenz durch Bildung von Carbapenemasen wie OXA-48, KPC-2 oder VIM-1 in *Enterobacteriaceae* nachgewiesen (3). Letzteres ist einmal mehr besorgniserregend, da Carbapeneme in der Humanmedizin in der Regel Reserveantibiotika der 1. Wahl bei Infektionen mit MRE darstellen.

Die Besiedlungsrate mit MRE in der deutschen Bevölkerung wird aktuell auf 6% - 10% geschätzt (10, 11). Hamprecht et al. zeigten, dass 58% der MRE allein gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation resistent sind, 41% gleichzeitig resistent gegenüber Fluorchinolonen und 1% zusätzlich eine Resistenz gegen Carbapeneme aufwiesen. Laut dem European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) sind in Deutschland 91% der klinischen Dritt-Generations-Cephalosporin-resistenten *E. coli*-Isolate ESBL-positiv und 85%-100% der entsprechenden *K. pneumoniae*-Isolate (3). Aktuelle Metaanalysen zur Kolonisationsprävalenz mit MRE bestätigen diese Raten (12, 13).

Eine Vielzahl von Begriffen haben sich in der Literatur zur Beschreibung von MRE etabliert: ESBL-positive Erreger, Dritt-Generations-Cephalosporin-Resistenz, 3 MRGN, MDR Enterobacteriaceae etc. (10, 11, 14). Diese Begriffe haben große Schnittflächen und unterscheiden sich i.d.R. nicht wesentlich in Bezug auf die vorliegenden Fragestellungen. Zur vereinfachten Darstellung des Themas werden diese Gruppen in der Folge unter dem Sammelbegriff MRE zusammengefasst. Sollten die Unterschiede dennoch in einzelnen Aspekten eine Rolle spielen, werden sie in den jeweiligen Kapiteln explizit dargestellt.

## **1.2. Übertragungswege von MRE**

Welche Transmissionswege und Transmissionsmechanismen für die MRE-Verbreitung verantwortlich sind, steht im Fokus der epidemiologischen und mikrobiologischen Wissenschaft. Grundlage der Verbreitung von MRE ist die Selektion bestehender Antibiotikaresistenzen (15). Dies geschieht vorwiegend durch den Einsatz von antibakteriellen Medikamenten in allen Lebensbereichen (16). Getriggert durch biologischen Stress, können Resistenzgene auf Plasmiden von einem Bakterium zu einem anderen – sogar speziesübergreifend – übertragen werden (7, 17). In der Folge können resistente Bakterien bzw. deren Gene durch vielfältige Transmissionswege verbreitet werden: über die Nutztierhaltung, innerhalb der Bevölkerung, über Gesundheitseinrichtungen, über internationale Reisen und über die Umwelt bzw. über Abwasser. Die Übertragungswege stehen dabei nicht voneinander unabhängig, sondern interagieren im Sinne des One-Health-Ansatzes (16).

Der mengenmäßig größte Teil des deutschen Verbrauchs antibakterieller Medikamente findet im Nutztiersektor statt (18). Hier stehen insbesondere Tetracycline und Aminopenicilline im Vordergrund. In Ställen, auf Fleischproben und in Rektalabstrichen dort tätiger Menschen wurden hohe Raten an MRE festgestellt (19). Das betrifft insbesondere die Hühnerzucht und die Schweinezucht (20-24).

Im ambulanten Sektor, außerhalb des Krankenhauses, können MRE als Erreger extraintestinaler Infektionen übertragen werden (25, 26). Hilty et al. zeigten, dass die Übertragungsrate von MRE in der Allgemeinbevölkerung mindestens 2,7-fach höher ist als das Übertragungsrisiko im Krankenhaussetting (27). Im ambulanten Sektor wird aber auch der Großteil der humanmedizinisch eingesetzten antibakteriellen Medikamente verschrieben (18). Costelloe et al. zeigten in einer Metaanalyse, dass die ambulante Gabe antibakterieller Medikamente für einen beträchtlichen Teil der Resistenzentstehung in der Allgemeinbevölkerung verantwortlich ist (28). Dies ist von besonderer Bedeutung, da auch in Industrienationen noch immer viele Antibiotikaawendungen ungerechtfertigt sind (2, 29). Die drei in Deutschland am häufigsten ambulant verschriebenen Substanzen sind Amoxicillin, andere Betalaktamantibiotika und Fluorchinolone (18).

Im stationären Sektor, also in Gesundheitseinrichtungen wie Krankenhäusern, ist die Besiedlung mit und die Übertragung von MRE ein besonderes Problem. Viele Patienten haben ein erhöhtes Risiko eine Infektion zu entwickeln, z.B. durch das Vorhandensein von Devices, aber auch durch z.B. immunschwächende Grundkrankheiten (30). Ein Großteil dieser nosokomialen Infektionen wird durch endogene, d.h. bei Krankenhausaufnahme vorhandene, zumeist kommensale Erreger verursacht (31). Ein großes Risiko besteht daher auch hier in der Selektion resistenter Erreger durch die Gabe antibakterieller Medikamente. Davey et al. zeigten in einer Cochrane-Metaanalyse, dass der sinnvolle Einsatz dieser Substanzen im Krankenhaussetting die Inzidenz nosokomialer Infektionen mit MRE signifikant reduzieren kann (32). Ein weiteres Problem ist die Übertragung von MRE auf andere Patienten. Dies geschieht in den meisten Fällen über direkte Kontaktübertragung (33) oder Gegenstände (indirekte Kontaktübertragung) (34).

Internationale Reisen wurden als weiterer Risikofaktor für die Kolonisation mit MRE identifiziert (35). Im Vergleich zur europäischen Allgemeinbevölkerung (3%-10%) wurden signifikant höhere Kolonisationsraten in Asien und Afrika (15%-46%) beobachtet (10, 13). Reisen in diese Länder sind daher mit einem erhöhten Kolonisationsrisiko verbunden.

Inbesondere Patienten mit Kontakt zum dortigen Gesundheitswesen, inklusive Antibiotikatherapie, stehen im Verdacht häufig MRE zu tragen (36-38).

MRE und deren Resistenzgene wurden vermehrt in der Umwelt und Abwässern gefunden (39, 40). Allerdings wurden dieselben Resistenzgene auch fernab der Zivilisation nachgewiesen (41). Dies deutet auf deren Existenz lange vor der Entwicklung antibakterieller Medikamente hin. Gleichzeitig werden in Abwässern von Krankenhäusern oder in Gebieten dichter Population relevante Konzentrationen antibakterieller Medikamente gefunden (39). Es wird angenommen, dass dieses Zusammenspiel zu einem Reservoir für MRE in der Umwelt führt (16, 39). Dies wiederum hat das Potenzial, eine hohe Besiedlungsrate mit MRE in der Allgemeinbevölkerung zu unterhalten.

Bei allen oben genannten epidemiologischen Übertragungswegen stellt sich die Frage, welche mikrobiologischen Mechanismen von Relevanz für die Verbreitung von MRE sind. Diskutiert werden zum einen die Vermehrung und Verbreitung vollständiger MRE (klonal) und zum anderen die Übertragung der Resistenzgene über mobile genetische Elemente wie z.B. Plasmide (19, 42). Mit herkömmlichen mikrobiologischen Methoden wurde gezeigt, dass MRE in allen Bereichen des Lebens zu finden sind (Mensch, Tier, Umwelt) (40, 43). DeBeen et al. konnten aber mit Hilfe von Ganzgenomanalysen demonstrieren, dass die Übertragung von Antibiotikaresistenz auf Plasmidebene zwischen allen Lebensbereichen stattfindet (17). Im Krankenhaus werden, in der Regel im Rahmen von Ausbruchsuntersuchungen, die klonale Übertragung von MRE beobachtet (42, 44). Letztlich lassen sich aber diese beiden Übertragungsmechanismen aber nicht getrennt beurteilen. Beide bestehen wahrscheinlich gleichzeitig, wenngleich mit variierender Dominanz, innerhalb jedes epidemiologischen Übertragungswegs.

### **1.3. Fragestellungen.**

In Bezug auf die Verbreitung von MRE, Infektionen mit MRE und deren Folgen für den einzelnen Patienten und das Gesundheitswesen gibt es zahlreiche Fragestellungen. Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf die folgenden:

Fragestellung 1: Wie häufig sind nosokomiale Infektionen mit MRE in Deutschland?

Fragestellung 2: Welche Risikofaktoren spielen eine Rolle bei der Verbreitung von MRE in der Allgemeinbevölkerung?

Fragestellung 3: Wie hoch ist die MRE-Kolonisationsrate bei vorbehandelten Patienten aus MRE Risikogebieten?

Fragestellung 4: Haben ESBL-Bildung oder die Erregerspezies einen Einfluss auf die Sterblichkeit bei MRE-Infektionen?

Fragestellung 5: Haben die Schwere der Infektion oder die Erregerspezies einen Einfluss auf die Sterblichkeit bei MRE-Infektionen?

Fragestellung 6: Haben MRE-Infektionen Einfluss auf die Aufenthaltsdauer und die Kosten der Krankenhausbehandlung?

## 2. Eigene Arbeiten.

### 2.1. Inzidenz nosokomialer Infektionen mit MRE in Deutschland

**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). *Clinical Microbiology and Infection*. 2015;21(3): 255.e1-5.** Impact Factor: 5,768.

In der ersten Arbeit untersuchten wir die Inzidenz nosokomialer Infektionen mit MRE in deutschen Krankenhäusern. Als Datenbasis diente das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS). Dieses wurde 1996 nach dem Vorbild des US-amerikanischen N.N.I.S. - System (National Nosocomial Infections Surveillance) entwickelt.

Aktuell nehmen ca.  $\frac{3}{4}$  der deutschen Krankenhäuser an KISS teil. Die beiden KISS-Module ITS-KISS und OP-KISS bieten die systematische Infektionserfassung der häufigsten nosokomialen Infektionen in chirurgischen Abteilungen und auf Intensivstationen an: untere Atemwegsinfektionen, postoperative Wundinfektionen, Harnwegsinfektionen und primäre Blutstrominfektionen. Zusätzlich gibt es die Möglichkeit der Erfassung der Infektionserreger, inklusive Informationen zu deren Antibiotikaresistenzmechanismen, wie z.B. ESBL Bildung bei MRE. Auf Basis dieser Daten wurde zum ersten Mal eine deutschlandweite Analyse der Inzidenz nosokomialer MRE Infektionen erstellt. Repräsentativ wurden die Raten der zwei häufigsten multiresistenten Gram-negativen Infektionserreger analysiert: ESBL-positive *Escherichia coli* und ESBL-positive *Klebsiella pneumoniae*. Im Fokus standen die Raten nosokomialer Infektionen, deren zeitliche Entwicklung und potenzielle regionale Unterschiede.

Im Untersuchungszeitraum – von 2007 bis 2012 – nahmen bundesweit zwischen 517 und 886 Krankenhäuser an OP-KISS oder ITS-KISS teil. Es zeigte sich insgesamt ein starker deutschlandweiter Anstieg nosokomialer MRE-Infektionen. Die MRE-Rate nosokomialer Infektionen mit Enterobacteriaceae wuchs von 12% auf über 15%. In Thüringen und Nordrhein-Westfalen war der Anstieg nosokomialer MRE-Infektionen im Untersuchungszeitraum am stärksten. Im letzten Erhebungszeitraum 2011-2012 waren 17%-18% der Enterobacteriaceae aus Blutstrominfektionen und Wundinfektionen MRE. Unsere Daten zeigen zudem, dass dieser Trend zu  $\frac{2}{3}$  durch ESBL-positive *E. coli* getragen wird.

Originalpublikation:

Clin Microbiol Infect. 2015 Mar;21(3):255.e1-5. doi: 10.1016/j.cmi.2014.07.015. Epub 2014 Oct 29. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2014.07.015>

## 2.2. Risikofaktoren für eine Besiedlung mit MRE

**Leistner R**, Meyer E, Gastmeier P, Pfeifer Y, Eller C, Dem P, et al. **Risk factors associated with the community-acquired colonization of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) positive Escherichia Coli. An exploratory case-control study.** PloS One. 2013;8(9):e74323. Impact Factor: 3.534

In der vorangegangenen Studie wurde gezeigt, dass die Rate nosokomialer Infektionen mit MRE in Deutschland ansteigt. Es ist bekannt, dass die Mehrheit der nosokomialen Infektionen durch endogene Erreger verursacht wird (31). In der nun folgenden Untersuchung sollte herausgefunden werden, welche Risikofaktoren die Besiedlung mit MRE vor einem Krankenhausaufenthalt wesentlich beeinflussen.

Wir führten eine Fall-Kontroll-Studie an Patienten der Charité durch, die bei Aufnahme auf MRE Besiedlung gescreent wurden. Als repräsentative Vertreter für MRE wurden ESBL-positive *E. coli* im Rektalabstrich gewählt. Diese wurden asserviert und molekularbiologisch auf ihren ESBL-Genotyp untersucht. Über einen Fragebogen wurden relevante Risikofaktoren für eine Besiedlung mit MRE wie Krankenhausaufenthalte, Ernährungsgewohnheiten, Reisegewohnheiten, Lebenssituation und Muttersprache abgefragt. Der Parameter Muttersprache diente als Indikator für eine sozio-kulturelle Verbindung zu anderen Ländern, die über eine schlichte Reiseaktivität hinausgeht. Weiterhin wurden epidemiologische Basisdaten wie Alter und Geschlecht erhoben, außerdem die Grundkrankheiten im Rahmen des Charlson-Komorbiditäts-Index. Es wurden univariate Analysen und eine multivariable Regressionsanalyse durchgeführt.

Im Studienzeitraum wurden 85 Patienten mit Kolonisation durch MRE und 170 Patienten ohne MRE im Rektalabstrich, als Kontrollen, eingeschlossen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den epidemiologischen Basisparametern und den Grundkrankheiten. Die drei häufigsten ESBL Genotypen waren der Reihe nach CTX-M-1, CTX-M-15 und CTX-M-14. Die weit überwiegende Mehrheit der Probanden gaben an Deutsch als Muttersprache zu beherrschen. In der multivariablen Analyse waren Muttersprachen asiatischen Ursprungs und häufiger Verzehr von Schweinefleisch unabhängige Risikofaktoren für eine Besiedlung mit MRE.

Originalpublikation:

PLoS One. 2013 Sep 11;8(9):e74323. doi: 10.1371/journal.pone.0074323. eCollection 2013.

URL: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0074323>

### 2.3. MRE Kolonisationsrate bei Patienten aus Risikoregionen

**Leistner R**, Denkel LA, Gastmeier P, Werner G, Layer F, Pfeifer Y. **Prevalence of MRSA and Gram-negative bacteria with ESBLs and carbapenemases in patients from Northern Africa at a German hospital.** The Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2015;70(11): 3161-4. Impact Factor: 5.313

In der vorangegangenen Studie untersuchten wir Risikofaktoren für die Besiedlung mit MRE in der deutschen Allgemeinbevölkerung. Sowohl das ECDC, als auch das Robert Koch-Institut (RKI) sprachen eine Risikowarnung für eine weitere Patientengruppe aus, die in der vorangegangenen Untersuchung nicht berücksichtigt werden konnte (37, 45). Demnach wird bei Patienten aus Risikoregionen nach dortigem Krankenhausaufenthalt eine hohe Besiedlungsrate mit MRE, insbesondere mit Carbapenem-resistenten Enterobacteriaceae (CRE) vermutet. In der nun folgenden Studie sollten daher Patienten aus eben solchen Risikoregionen auf ihre Besiedlungsrate mit MRE und CRE untersucht werden.

In dieser Studie untersuchten wir Patienten aus dem Krisengebiet Libyen. Diese waren zur elektiven Nachbehandlung ihrer Schussverletzungen an die Charité überwiesen worden. Die Primärversorgungen waren bereits in anderen Ländern durchgeführt worden. Im Rahmen der Vorbereitung ihres Aufenthaltes wurde ein Aufnahmescreening auf MRE und Carbapenem-resistente Erreger durchgeführt. Die antibiotikaresistenten Bakterien wurden asserviert und ihr Resistenzvermittelnder Genotyp molekularbiologisch bestimmt.

Insgesamt wurden 213 überwiegend männliche Patienten mittels eines Rektalabstrichs gescreent. Es zeigte sich eine Besiedlung mit ESBL-positiven Enterobacteriaceae bei 17% der Patienten. Die resistenztragenden Erreger waren *E. coli*, *K. pneumoniae* und *Enterobacter spp.* Die drei häufigsten ESBL-Genotypen waren CTX-M-15, CTX-M-14 und CTX-M-3. Sechs Patienten trugen Carbapenemase-positive Erreger. Zwei von ihnen waren mit mehreren (4 bzw. 3) unterschiedlichen Spezies mit Carbapenem-Resistenz kolonisiert. Diese Erreger trugen allerdings jeweils innerhalb eines Patienten denselben Carbapenemase-Genotyp (OXY 48 bzw. OXA 23).

Eine vorangegangene Therapie mit antibakteriellen Medikamenten konnte nicht systematisch erfasst werden. Die Patienten wiesen in der Regel jedoch Schussverletzungen aus kriegerischen

Handlungen auf, die in der Vergangenheit chirurgisch behandelt worden waren. Eine antimikrobielle Therapie im Rahmen dieser Erstversorgung ist sehr wahrscheinlich.

Unsere Untersuchung beinhaltete keine Kontrollgruppe. Allerdings wurde ca. 12 Monate nach dieser Untersuchung eine Studie zum rektalen Aufnahmescreening auf Dritt-Generations-Cephalosporin-resistente Enterobacteriaceae an Charité-Patienten durchgeführt (10). Diese wiesen eine Kolonisationsrate von 11% auf. Betrachtet man allerdings die Subgruppe der Patienten mit vorangegangener Antibiotikatherapie (14%) verringert sich die Differenz zu unserem Ergebnis und ist nicht statistisch signifikant ( $p=0,286$ ).

Originalpublikation:

J Antimicrob Chemother. 2015 Nov;70(11):3161-4. doi: 10.1093/jac/dkv219. Epub 2015 Jul 27. URL: <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkv219>

## 2.4. Der Einfluss von ESBL-Produktion und Erregerspezies auf die Sterblichkeit bei Infektionen mit Enterobacteriaceae.

**Leistner R**, Bloch A, Gastmeier P, Schwab F. **E. coli bacteremia in comparison to K. pneumoniae bacteremia: influence of pathogen species and ESBL production on 7-day mortality.** Antimicrobial Resistance and Infection control. 2016; 5:37. Impact Factor: 2,7.

In den vorangegangenen Untersuchungen zeigten wir, dass die Inzidenz nosokomialer Infektionen mit MRE deutschlandweit steigt und dass unterschiedliche Patienten bereits bei Krankenhausaufnahme mit diesen Erregern kolonisiert sind und damit ein Risiko tragen, sich nosokomial mit MRE zu infizieren. Ob Infektionen mit MRE sich auf die Sterblichkeit der Patienten auswirken, war Gegenstand einer weiteren Studie.

Als Infektionsmodell dienten Blutstrominfektionen (BSI) mit *E. coli* und *K. pneumoniae* in den Jahren 2008 bis 2011 an der Charité. Als Vertreter der MRE wurde die Subpopulation von Infektionen mit ESBL-positiven Infektionserregern (ESBL-EC und ESBL-KP) analysiert. Als Kontrollen dienten Patienten mit BSI durch ESBL-negative *E. coli* oder *K. pneumoniae*. Die infektionsassoziierte Sterblichkeit wurde definiert als Versterben innerhalb von 7 Tagen nach Infektionsbeginn. Es wurden Grundkrankheiten im Rahmen des Charlson-Komorbiditäts-Index sowie epidemiologische Basisdaten wie Alter, Geschlecht, etc. erhoben. Die statistische Analyse erfolgte durch univariate Analysen sowie durch multivariable Cox-Regressionsanalysen.

Im Untersuchungszeitraum wurden 1.851 Fälle von Blutstrominfektionen mit *E. coli* und *K. pneumoniae* eingeschlossen. Die Krankenhaussterblichkeit lag bei 20%, die 7-Tage-Sterblichkeit bei 9%. In Bezug auf die infektionsassoziierte Sterblichkeit waren in der multivariablen Analyse Erkrankungen von Herz, Leber, Nieren sowie Krebs bzw. immunsupprimierende Erkrankungen unabhängige Risikofaktoren. Dennoch war die Gesamtsterblichkeit (Krankenhaussterblichkeit) in der Gruppe der BSI mit ESBL-negativen *K. pneumoniae* signifikant höher als in allen anderen Gruppen.

Offenbar bestehen wesentliche epidemiologische Unterschiede zwischen mit *E. coli* infizierten Patienten im Vergleich mit *K. pneumoniae* Infizierten. Diese führen zwar nicht zu einer Erhöhung der infektionsassoziierten Sterblichkeit, wohl aber zu erhöhter

Krankenhaussterblichkeit. Es ist daher anzunehmen, dass ein weiterer Confounder existiert, der in der vorliegenden Arbeit nicht erfasst wurde.

Die Tatsache, dass nur Infektionen mit ESBL-negativen *K. pneumoniae* ein unabhängiges Risiko für Krankenhaussterblichkeit aufwiesen, liegt wahrscheinlich begründet in der geringen Fallzahl von BSI mit ESBL-KP.

Originalpublikation:

Antimicrob Resist Infect Control. 2016 Oct 19;5:37. eCollection 2016.

URL: <http://dx.doi.org/10.1186/s13756-016-0138-z>

## **2.5. Der Einfluss von Erregerspezies und Erkrankungsschwere auf die Sterblichkeit bei MRE-Infektionen.**

Sakellariou C, Gurntke S, Steinmetz I, Kohler C, Pfeifer Y, Gastmeier P, Schwab F, Kola A, Deja M, **Leistner R. Sepsis Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)-Positive *K. pneumoniae* and *E. coli*: Comparison of Severity of Sepsis, Delay of Anti-Infective Therapy and ESBL Genotype.** PloS One. 2016;11(7): e0158039. Impact Factor: 3,051.

In der vorangegangenen Untersuchung wurde gezeigt, dass wichtige epidemiologische Unterschiede bei Infektionen mit *E. coli* und *K. pneumoniae* existieren. Unklar ist, welche Confounder die Krankenhaussterblichkeit nach Infektionen mit diesen Bakterien beeinflussen. In der nun folgenden Studie wurde daher der Frage nachgegangen, ob die Schwere der Infektionserkrankung oder die Erregerspezies einen wesentlichen Einfluss auf die Sterblichkeit bei Infektionen mit MRE ausüben.

Als epidemiologisches Infektionsmodell dienten alle Patienten mit Blutstrominfektionen mit ESBL-positiven Enterobacteriaceae in der Charité zwischen 2008 und 2011. Für diese MRE-Infektionen wurden neben den epidemiologischen Basisdaten und dem Charlson-Komorbiditäts-Index der Ursprung der Infektion, die Schwere der Infektion und der zeitliche Beginn einer geeigneten antibakteriellen Therapie analysiert. Weiterhin wurden die ESBL-Genotypen der Isolate molekularbiologisch bestimmt. Es wurden univariate Analysen, eine Cox-Regression zur Krankenhaussterblichkeit und eine multivariable logistische Regression zu Risikofaktoren für eine schwere Blutstrominfektion durchgeführt.

219 Fälle wurden in die Analyse eingeschlossen. Die drei häufigsten ESBL-Genotypen waren CTX-M-15, CTX-M-1 und CTX-M-14. Im Gegensatz zu den *E. coli*-Fällen zeigte die Mehrzahl der *K. pneumoniae* BSIs Zeichen einer schweren Infektion (61% vs. 28%,  $p < 0,001$ ). Dies bestätigte sich auch in der multivariablen Regression. Bei schweren Infektionen wurde allerdings unabhängig von der Erregerspezies in der Mehrheit der Fälle innerhalb von 24 Stunden eine wirksame antibakterielle Therapie verabreicht (51% vs. 31%,  $p < 0,001$ ). Die multivariable Cox-Regression zeigte, dass Lebererkrankungen, Nierenerkrankungen oder die Schwere der Infektion zu einem Anstieg der Krankenhaussterblichkeit führten.

Die Ergebnisse lassen daher folgende Schlussfolgerungen zu: BSI mit ESBL-KP sind mit erhöhter Infektionsschwere assoziiert als BSI mit ESBL-EC. Bei rechtzeitiger Gabe wirksamer antibakterieller Medikamente wirkt sich dies allerdings nicht auf die Sterblichkeit der Patienten aus.

Originalpublikation:

PLoS One. 2016 Jul 21;11(7):e0158039. doi: 10.1371/journal.pone.0158039. eCollection 2016. URL: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0158039>

## 2.6. Wirtschaftliche Folgen von Infektionen mit MRE

**Leistner R**, Gurntke S, Sakellariou C, Denkel LA, Bloch A, Gastmeier P, et al. **Bloodstream infection due to extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-positive *K. pneumoniae* and *E. coli*: an analysis of the disease burden in a large cohort.** *Infection*. 2014;42(6): 991-7. Impact Factor: 2.618.

In den vorangegangenen Arbeiten wurde gezeigt, dass Infektionen mit MRE in Deutschland zunehmen und dass diese Infektionen mit erhöhter Krankenhaussterblichkeit assoziiert sein können. Um die Verbreitung von MRE im Krankenhaus zu vermeiden, werden kostenintensive Präventionsmaßnahmen diskutiert (46). Zur Abwägung der Kosten-Nutzen-Effektivität dieser Maßnahmen müssen die Zusatzkosten durch Infektionen mit MRE bekannt sein. In der nun folgenden Arbeit wurden daher die Auswirkungen von Infektionen mit MRE auf Krankenhausaufenthaltsdauer und Behandlungskosten analysiert.

Als Infektionsmodell dienten Blutstrominfektionen mit ESBL-positiven und ESBL-negativen *E. coli* und *K. pneumoniae*. Wir führten eine Kohortenstudie aller Patienten mit BSI zwischen 2008 und 2011 an der Charité durch. Kostendaten wurden als tatsächlich entstandene Krankenhauskosten erfasst. Weiterhin wurden Parameter wie Verweildauer (VWD), der Charlson-Komorbiditäts-Index und epidemiologische Basisdaten erfasst. Es wurden univariable und multivariable Regressionsanalysen zu Krankenhauskosten und zur Dauer des Aufenthalts durchgeführt.

Insgesamt wurden 352 (19,0%) Fälle mit *K. pneumoniae* BSI und 1.499 (81,0%) Fälle mit *E. coli* BSI eingeschlossen. In der multivariablen Analyse waren BSI mit ESBL-positiven *K. pneumoniae* ein unabhängiger Risikofaktor für erhöhte Krankenhauskosten und verlängerte Aufenthaltsdauer. Unsere Daten zeigen aber auch, dass die Mehrheit der *K. pneumoniae* Infektionen im Gegensatz zu den BSI mit *E. coli* nosokomiale Infektionen waren (61% vs. 41%;  $p < 0,001$ ). Patienten mit *K. pneumoniae* BSI hatten im Vergleich zu Patienten mit *E. coli* BSI schwerere Grundkrankheiten. Dies kann einen verlängerten Aufenthalt vor Infektionsbeginn erklären. Es bleibt daher die Frage, ob es sich bei den ESBL-KP-Fällen nicht um Infektionen mit im Krankenhaus erworbenen Erregern handeln könnte.

Originalpublikation:

Infection. 2014 Dec;42(6):991-7. doi: 10.1007/s15010-014-0670-9. Epub 2014 Aug 7.

URL: <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-014-0670-9>

### 3. Diskussion

Unsere Daten aus dem KISS zeigen eine kontinuierlich steigende Inzidenz nosokomialer Infektionen mit MRE in Deutschland. Die mit derselben Methodik und für dieselbe Zeit geschätzten Raten nosokomialer Infektionen mit Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) zeigen einen gegenläufigen Trend (47). Demnach bildeten unter den nosokomialen Infektionen mit antibiotikaresistenten Bakterien MRE-Infektionen die größte Gruppe, während MRSA-Infektionen an zweiter Stelle standen. Diese Ergebnisse bestätigen die Daten des European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) für Europa (3). Der entgegengesetzte Trend von Infektionen mit MRE und MRSA wird vom EARS-Net auch für die Jahre 2013 und 2014 berichtet und ist anhaltend. Unsere Daten zeigen regionale Inzidenzunterschiede zwischen den deutschen Bundesländern. Inzidenzunterschiede werden auf europäischer Ebene auch zwischen den am EARS-Net teilnehmenden Ländern beobachtet. Im EARS-Net wird für MRE-Infektionen ein Süd-Nord- und ein Ost-West-Gefälle beobachtet (3). Dieser Trend ist in unseren Daten für Deutschland nicht zu beobachten. Wir detektierten in Zentral-Westdeutschland die höchsten MRE-Raten. Wesentlicher Unterschied zwischen beiden Surveillance-Netzwerken ist die Art der Datengewinnung. EARS-Net ist ein reines Labormeldesystem von mikrobiologischen Blut- und Liquorproben. Die Datenbasis des KISS ist ein auf standardisierten Definitionen basiertes Meldesystem für nosokomiale Infektionen.

Im Zusammenhang mit der Besiedlung durch MRE werden eine Reihe von Risikofaktoren diskutiert (13, 19). Unsere Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit Kontakt zum asiatischen Kontinent, mit hohem Schweinefleischkonsum oder mit Krankenhausaufenthalt in einer MRE-Risikoregion ein erhöhtes Risiko einer MRE-Kolonisation aufweisen. Regionen wie Indien, China und Nordafrika werden immer wieder mit hohem MRE-Kolonisationsrisiko in Verbindung gebracht (13, 48). Das Besiedlungsrisiko in Verbindung mit diesen Ländern kann direkt an Reiserückkehrern gemessen werden (35). Eine andere Möglichkeit besteht in der indirekten Messung, z.B. über Nachnamen, die auf eine Verbindung zu diesen Ländern hinweisen (49). Unsere Ergebnisse bestätigten diesen Zusammenhang und konnten zeigen, dass bereits eine sozio-kulturelle Verbindung zu diesen Ländern ein Indikator für MRE-Besiedlung sein kann.

Eine Verbindung zwischen hohen MRE Besiedlungsraten bei Nutztieren und steigenden Besiedlungsraten beim Menschen über die Nahrungskette wird immer wieder postuliert (19, 43). Unsere Ergebnisse untermauern diesen Übertragungsweg und verweisen auf Untersuchungen, die eine vermehrte MRE-Besiedlung von Schweinefleischprodukten und

Zuchtbetrieben für Schweine zeigen (21, 50). In Deutschland wird in größerem Maße nur Schweinefleisch roh verzehrt. Über die Magenpassage besteht daher ein möglicher Übertragungsweg auf Erreger-, wie auch auf Plasmidebene (17, 51).

Noch nicht lange zurückliegende Krankenhausaufenthalte in MRE-Risikoregionen, insbesondere in Zusammenhang mit Antibiotikagabe, wurden als Risikofaktor für MRE-Besiedlung beschrieben (13, 38). Unsere Ergebnisse bestätigen hohe MRE-Kolonisationsraten für Patienten mit Kriegsverletzungen aus Nord-Afrika. Unsere Daten bestätigen die Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen zu dem Thema (52, 53). Allerdings wurden diese Studien meist nicht nach vorausgegangener antibakterieller Therapie adjustiert. Insbesondere vor dem Hintergrund der Politisierung dieses Themas gibt es daher einen großen Bedarf an Untersuchungen mit belastbarem Studiendesign. In unserer Untersuchung zu MRE-Besiedlungsfaktoren bei Krankenhausaufnahme wurde eine Behandlung mit antibakteriellen Medikamenten als Risiko nicht bestätigt. Jedoch gab die Mehrheit der Patienten, in Fall- und Kontrollgruppe gleichermaßen, eine Antibiotikatherapie in den vergangenen 12 Monaten an. Dies ist mit der Rekrutierung der Probanden zu begründen, bei denen es sich um Krankenhauspatienten handelte. Die überwiegende Mehrheit aller Probanden gab einen Krankenhausaufenthalt innerhalb des vorangegangenen Jahres an. Zur weiteren Untersuchung dieses Risikofaktors wäre daher eine Kohorte nicht hospitalisierter Menschen zu bevorzugen.

Infektionen mit MRE waren in unseren Untersuchungen mit hoher Krankenhaussterblichkeit assoziiert. In Bezug auf die Infektions-assoziierte Sterblichkeit konnte kein Einfluss der Antibiotikaresistenz beobachtet werden. Unsere Ergebnisse zeigen aber auch, dass eine schwere Infektion durch MRE nicht unmittelbar zu einem höheren Sterberisiko führt, wenn eine wirksame antibakterielle Therapie rechtzeitig eingeleitet wird. Unsere Daten stützen damit die Ergebnisse zweier Metaanalysen, die diesen Zusammenhang bei Carbapenem-sensiblen Infektionserregern ebenfalls zeigen (54, 55). Allerdings weisen beide Studien darauf hin, dass dieses Ergebnis nur bei ausreichend adjustierten Untersuchungen – in Bezug auf zeitgerechte, wirksame Therapie – messbar ist. Das trifft leider auf die Minderheit der aktuell publizierten Studien zu.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass im Vergleich zu Infektionen mit ESBL-positiven *E. coli*, Infektionen mit ESBL-positiven *K. pneumoniae* häufiger nosokomialen Ursprungs und mit einem schwereren Verlauf assoziiert sind. Unsere Daten untermauern damit die Resultate anderer Untersuchungen, die zeigten, dass *K. pneumoniae* ein höheres Übertragungspotenzial im Krankenhaus als andere Enterobacteriaceae haben könnten (27, 56, 57). Aktuell gibt es

allerdings keine ausreichende Datenbasis zum Vergleich des Krankheitsverlaufs zwischen *E. coli*- und *K. pneumoniae*-Infektionen (58). Jedoch mehren sich Hinweise auf relevante Unterschiede in Krankheitsverlauf und Therapieoptionen. Die Autoren einer kürzlich erschienen Metaanalyse schlagen daher für künftige Untersuchungen eine suffiziente statistische Auswertung der Daten in Bezug auf Speziesunterschiede vor (58).

Infektionen mit MRE waren in unseren Untersuchungen mit verlängerter Verweildauer und damit erhöhten Kosten für die Krankenhäuser verbunden. Diese Ergebnisse untermauern die Studienergebnisse aus anderen Ländern (59). Unsere Ergebnisse zeigen aber auch, dass Verweildauer und Kosten abhängig von der Erregerspezies sein können. Dieser Aspekt wurde unseres Wissens für MRE-Infektionen noch nie untersucht. Wie auch unsere Studien zeigen zahlreiche andere Untersuchungen, dass MRE-Patienten bereits vor Infektion länger im Krankenhaus verweilen als Patienten mit sensiblen Enterobacteriaceae (59). Außerdem hängen Länge der Verweildauer und assoziierte Kosten durch Infektionen davon ab, ob eine wirksame und rechtzeitige Antibiotikatherapie verabreicht wurde (60, 61). Unseres Wissens existieren aktuell keine Studien zu Kosten von MRE-Infektionen die nach beiden Confoundern ausreichend adjustiert wurden. Unsere Studie war zwar in Bezug auf Aufenthaltsdauer vor Infektionsbeginn, nicht jedoch in Bezug auf die antibakterielle Therapie ausreichend adjustiert. Es bleibt daher die Frage, ob Zusatzkosten und Verweildauer bei adäquat therapierten Infektionen mit den Grundkrankheiten der Patienten oder mit der Antibiotikaresistenz der Infektionserreger assoziiert sind.

Im Gegensatz zu den von uns untersuchten Infektionen stehen bei Infektionen mit Carbapenem-resistenten MRE kaum wirksame Präparate zur Verfügung (62). Diese weisen oft eine sehr geringe therapeutische Breite auf. Bei Infektionen mit Carbapenem-resistenten Enterobacteriaceae (CRE) wird daher trotz zeitgerechter Therapie weiterhin eine signifikant erhöhte Letalität beobachtet (63). Unsere Untersuchungen konzentrierten sich auf Infektionen mit Carbapenem-sensiblen MRE. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Epidemiologie von CRE ist nicht gegeben.

Unsere Untersuchungen haben Limitationen. Die meisten der von uns durchgeführten Studien wurden retrospektiv durchgeführt. Eine Studie basiert auf deutschlandweiten Daten, wohingegen alle anderen Daten durch lokale Gegebenheiten beeinflusst sein können. Die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ist fraglich, doch sind unsere Daten im Vergleich mit den Ergebnissen aus anderen Studien und anderen Regionen plausibel und vergleichbar. Eine molekularbiologische Bestimmung der verschiedenen ESBL-Genotypen konnte nur für die

lokalen Untersuchungen durchgeführt werden. Eine Bestimmung auf nationaler Ebene war nicht möglich. Dennoch zeigen Untersuchungen von MRE-Infektionen aus anderen Regionen Deutschlands eine vergleichbare Verteilung der ESBL-Genotypen wie in unseren lokalen Erhebungen, weshalb eine analoge Verteilung für die Gebiete fehlender Daten angenommen werden kann (10, 43).

Innerhalb der Enterobacteriaceae existieren verschiedene Sequenztypen (ST), die mit einem erhöhten Infektionsrisiko und schwerem Krankheitsverlauf assoziiert sind. Einige Studien konnten zeigen, dass diese Sequenztypen sich im humanmedizinischen Bereich durchsetzen und oft mit zusätzlicher Resistenz gegen antibakterielle Medikamente assoziiert sind (64, 65). Dies gilt für ST131 bei *E. coli* (64) und für ST258 und ST11 bei *K. pneumoniae* (66). Aktuell gibt es wenige Studien zur Verbreitung von MRE, die ausreichend nach diesen Sequenztypen adjustieren und den Beitrag dieser Virulenzfaktoren in Relation zu etablierten Risikofaktoren setzen (Hierarchie der Risikofaktoren) (67). Künftige Untersuchungen zu MRE-Infektionen sollten ausreichend in Bezug auf Wirksamkeit und Zeitpunkt der Antibiotikatherapie und Schwere der Infektion adjustieren (54, 55). Weiterhin sollte in Zukunft zwischen den Enterobacteriaceae-Spezies und hoch virulenten Sequenztypen differenziert werden (58, 67).

Epidemiologische Untersuchungen zum vorliegenden Thema in Krankenhäusern sind meist auf herkömmliche mikrobiologische Methoden beschränkt und können nur horizontale Übertragungen von MRE nachweisen. Es gibt jedoch Hinweise, dass auch innerhalb eines Krankenhauses eine Übertragung von mobilen Resistenzgenen eine Rolle in der Häufung von MRE spielt (68). Dieser sogenannte Plasmid-Hospitalismus bleibt mit herkömmlichen mikrobiologischen Methoden unentdeckt und maskiert potenzielle Krankenhausausbrüche. Zukünftig sollten epidemiologische Untersuchungen zu MRE mit Hilfe von Ganzgenomanalysen durchgeführt werden.

#### 4. Zusammenfassung und Ausblick

Nosokomiale Infektionen mit MRE nehmen deutschlandweit stark zu und sind aktuell die häufigsten Infektionen mit antibiotikaresistenten Bakterien. Risikofaktoren für eine Besiedlung mit MRE sind assoziiert mit Hochrisikogebieten wie Asien und Nordafrika. Sie reichen von Reisen bis zu sozialen oder kulturellen Verbindungen zu diesen Ländern, auch bei in Deutschland lebenden Menschen. Die Verbreitung von MRE über die Nahrungskette ist wahrscheinlich und findet in Deutschland am ehesten über die Schweinefleischproduktion statt. MRE sind resistent gegenüber einer Vielzahl klinisch eingesetzter antibakterieller Substanzen. Bei rechtzeitiger Gabe wirksamer antibakterieller Medikamente sind diese Infektionen nicht unmittelbar mit erhöhtem Sterberisiko assoziiert. Dies gilt allerdings nur für Carbapenem-sensible MRE. Innerhalb dieser Gruppe gibt es wesentliche Unterschiede in Bezug auf die Erregerspezies. So zeigen unsere Untersuchungen, dass *K. pneumoniae*-Infektionen mit einem schwereren Verlauf assoziiert sind im Vergleich zu *E. coli*-Infektionen. Patienten mit Infektionen durch MRE, insbesondere durch *K. pneumoniae*, verursachen vermehrt Kosten im Krankenhaus und weisen eine verlängerte Verweildauer auf im Vergleich zu Infektionen mit *E. coli*. Vor Beginn einer ESBL-KP-Infektion sind Patienten signifikant länger im Krankenhaus und bergen daher vermutlich ein anderes Risikoprofil auf als Patienten mit *E. coli*-Infektionen. Dennoch bleiben wichtige Fragen zunächst ungeklärt und bedürfen weiterer Untersuchung: Wie hoch ist die epidemiologische Relevanz der Übertragung von Resistenzgenen zwischen verschiedenen Erregern im Krankenhaus? Welchen Stellenwert nehmen hochvirulente Stämme wie z.B. *E. coli* ST131 in der Hierarchie der Risikofaktoren für nosokomiale Infektionen ein? Welchen Ursprung haben die gezeigten epidemiologischen Unterschiede zwischen *K. pneumoniae*- und *E. coli*-Patienten? Woher stammen die geographischen Unterschiede in der MRE-Infektionsinzidenz in Deutschland?

Künftige Studien sollten nach den MRE-Spezies adjustieren und den Einfluss von hochvirulenten MRE-Stämmen auf die Inzidenz nosokomialer Infektionen untersuchen. Außerdem sollten epidemiologischen Untersuchungen zu MRE künftig Methoden der Ganzgenomanalyse in Betracht ziehen. Damit könnten nosokomiale Übertragungen von mobilen Resistenzgenen detektiert und Präventionsmaßnahmen angepasst werden. Schon jetzt zeigt sich aber, dass bei Patienten mit multiresistenten *K. pneumoniae* strengere Infektionspräventionsmaßnahmen angewendet werden sollten als bei Besiedlung mit vergleichbaren *E. coli*.

## 5. Literaturangaben

1. WHO. World Health Organization. Antimicrobial resistance global report on surveillance: 2014 summary. Geneva 2014. [05.12.2016]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112647/1/WHO\\_HSE\\_PED\\_AIP\\_2014.2\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112647/1/WHO_HSE_PED_AIP_2014.2_eng.pdf).
2. O'Neill J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. Rev Antimicrob Resist. 2014. Available from: <http://amr-review.org/Publications>.
3. European Center for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Stockholm 2015. [05.12.2016]. Available from: [http://ecdc.europa.eu/en/publications/\\_layouts/forms/Publication\\_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1400](http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1400).
4. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Dudeck MA, Patel J, Kallen AJ, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011–2014. Infection control and hospital epidemiology. 2016;37:1288-301.
5. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. The Lancet Infectious diseases. 2008;8(3):159-66.
6. Turner PJ. Extended-spectrum beta-lactamases. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2005;41 Suppl 4:S273-5.
7. Brolund A, Sandegren L. Characterization of ESBL disseminating plasmids. Infectious diseases (London, England). 2016;48(1):18-25.
8. Hawkey PM, Jones AM. The changing epidemiology of resistance. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2009;64 Suppl 1:i3-10.
9. Pietsch M, Eller C, Wendt C, Holfelder M, Falgenhauer L, Fruth A, et al. Molecular characterisation of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Escherichia coli isolates from hospital and ambulatory patients in Germany. Veterinary microbiology. 2015.

10. Hamprecht A, Rohde AM, Behnke M, Feihl S, Gastmeier P, Gebhardt F, et al. Colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae on hospital admission: prevalence and risk factors. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2016;71(10):2957-63.
11. Valenza G, Nickel S, Pfeifer Y, Eller C, Krupa E, Lehner-Reindl V, et al. Extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* as intestinal colonizers in the German community. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014;58(2):1228-30.
12. Alevizakos M, Karanika S, Detsis M, Mylonakis E. Colonisation with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and risk for infection among patients with solid or haematological malignancy: a systematic review and meta-analysis. *International journal of antimicrobial agents*. 2016.
13. Karanika S, Karantanos T, Arvanitis M, Grigoras C, Mylonakis E. Fecal Colonization With Extended-spectrum Beta-lactamase-Producing Enterobacteriaceae and Risk Factors Among Healthy Individuals: A Systematic Review and Metaanalysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;63(3):310-8.
14. KRINKO. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen 2012 [05.12.2016]. Available from: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/Downloads/Gramneg\\_Erreger.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/Downloads/Gramneg_Erreger.pdf?__blob=publicationFile).
15. Goff DA, Mendelson M. Is it time for an antibiotic prenuptial agreement? *The Lancet Infectious diseases*. 2014;14(12):1168-9.
16. 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.
17. de Been M, Lanza VF, de Toro M, Scharringa J, Dohmen W, Du Y, et al. Dissemination of cephalosporin resistance genes between *Escherichia coli* strains from farm animals and humans by specific plasmid lineages. *PLoS genetics*. 2014;10(12):e1004776.

18. Meyer E, Gastmeier P, Deja M, Schwab F. Antibiotic consumption and resistance: data from Europe and Germany. *International journal of medical microbiology : IJMM*. 2013;303(6-7):388-95.
19. Lazarus B, Paterson DL, Mollinger JL, Rogers BA. Do human extraintestinal *Escherichia coli* infections resistant to expanded-spectrum cephalosporins originate from food-producing animals? A systematic review. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;60(3):439-52.
20. Kola A, Kohler C, Pfeifer Y, Schwab F, Kuhn K, Schulz K, et al. High prevalence of extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in organic and conventional retail chicken meat, Germany. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012;67(11):2631-4.
21. Fischer J, Hille K, Ruddat I, Mellmann A, Kock R, Kreienbrock L. Simultaneous occurrence of MRSA and ESBL-producing Enterobacteriaceae on pig farms and in nasal and stool samples from farmers. *Veterinary microbiology*. 2016.
22. Valentin L, Sharp H, Hille K, Seibt U, Fischer J, Pfeifer Y, et al. Subgrouping of ESBL-producing *Escherichia coli* from animal and human sources: an approach to quantify the distribution of ESBL types between different reservoirs. *International journal of medical microbiology : IJMM*. 2014;304(7):805-16.
23. Von Salviati C, Friese A, Roschanski N, Laube H, Guerra B, Kasbohrer A, et al. Extended-spectrum beta-lactamases (ESBL)/AmpC beta-lactamases-producing *Escherichia coli* in German fattening pig farms: a longitudinal study. *Berliner und Munchener tierarztliche Wochenschrift*. 2014;127(9-10):412-9.
24. Laube H, Friese A, von Salviati C, Guerra B, Kasbohrer A, Kreienbrock L, et al. Longitudinal monitoring of extended-spectrum-beta-lactamase/AmpC-producing *Escherichia coli* at German broiler chicken fattening farms. *Applied and environmental microbiology*. 2013;79(16):4815-20.
25. Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2005;56(1):52-9.

26. Haverkate MR, Platteel TN, Fluit AC, Cohen Stuart JW, Leverstein-van Hall MA, Thijsen SF, et al. Quantifying within-household transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2016.
27. Hilty M, Betsch BY, Bogli-Stuber K, Heiniger N, Stadler M, Kuffer M, et al. Transmission dynamics of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in the tertiary care hospital and the household setting. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;55(7):967-75.
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. Malo S, Bjerrum L, Feja C, Lallana MJ, Abad JM, Rabanaque-Hernandez MJ. The quality of outpatient antimicrobial prescribing: a comparison between two areas of northern and southern Europe. *European journal of clinical pharmacology*. 2014;70(3):347-53.
30. 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.
31. Grundmann H, Barwolff S, Tami A, Behnke M, Schwab F, Geffers C, et al. How many infections are caused by patient-to-patient transmission in intensive care units? *Critical care medicine*. 2005;33(5):946-51.
32. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(4):Cd003543.
33. Pittet D, Allegranzi B, Sax H, Dharan S, Pessoa-Silva CL, Donaldson L, et al. Evidence-based model for hand transmission during patient care and the role of improved practices. *The Lancet Infectious diseases*. 2006;6(10):641-52.
34. Otter JA, Yezli S, Salkeld JA, French GL. Evidence that contaminated surfaces contribute to the transmission of hospital pathogens and an overview of strategies to address

contaminated surfaces in hospital settings. *American journal of infection control*. 2013;41(5 Suppl):S6-11.

35. 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. *The Lancet Infectious diseases*. 2016.

36. Rogers BA, Aminzadeh Z, Hayashi Y, Paterson DL. Country-to-country transfer of patients and the risk of multi-resistant bacterial infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;53(1):49-56.

37. European Center for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment. Transfer of Libyan patients to hospitals in the European Union. *European Center for Disease Prevention and Control (ECDC)* 2011.

38. Angue M, Allou N, Belmonte O, Lefort Y, Lugagne N, Vandroux D, et al. Risk Factors for Colonization With Multidrug-Resistant Bacteria Among Patients Admitted to the Intensive Care Unit After Returning From Abroad. *Journal of travel medicine*. 2015;22(5):300-5.

39. Wellington EM, Boxall AB, Cross P, Feil EJ, Gaze WH, Hawkey PM, et al. The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in gram-negative bacteria. *The Lancet Infectious diseases*. 2013;13(2):155-65.

40. Huijbers PM, Blaak H, de Jong MC, Graat EA, Vandenbroucke-Grauls CM, de Roda Husman AM. Role of the Environment in the Transmission of Antimicrobial Resistance to Humans: A Review. *Environmental science & technology*. 2015;49(20):11993-2004.

41. D'Costa VM, King CE, Kalan L, Morar M, Sung WW, Schwarz C, et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature*. 2011;477(7365):457-61.

42. Stapleton PJ, Murphy M, McCallion N, Brennan M, Cunney R, Drew RJ. Outbreaks of extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in neonatal intensive care units: a systematic review. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2016;101(1):F72-8.

43. Ewers C, Bethé A, Semmler T, Guenther S, Wieler LH. Extended-spectrum beta-lactamase-producing and AmpC-producing *Escherichia coli* from livestock and companion

animals, and their putative impact on public health: a global perspective. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;18(7):646-55.

44. Millar MR, Seale J, Turton J, Wilks M, Costeloe K, Woodford N, et al. ESBL-producing Enterobacteriaceae in 24 neonatal units and associated networks in the south of England: no clustering of ESBL-producing *Escherichia coli* in units or networks. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2016;71(5):1174-7.

45. RKI. Robert Koch-Institut. Ergänzung zu den "Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen" (2012) im Rahmen der Anpassung an die epidemiologische Situation. *Epidemiologisches Bulletin*. 2014;21.

46. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2014;20 Suppl 1:1-55.

47. 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.

48. Ostholm-Balkhed A, Tarnberg M, Nilsson M, Nilsson LE, Hanberger H, Hallgren A. Travel-associated faecal colonization with ESBL-producing Enterobacteriaceae: incidence and risk factors. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2013;68(9):2144-53.

49. Wickramasinghe NH, Xu L, Eustace A, Shabir S, Saluja T, Hawkey PM. High community faecal carriage rates of CTX-M ESBL-producing *Escherichia coli* in a specific population group in Birmingham, UK. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012;67(5):1108-13.

50. Hering J, Hille K, Fromke C, von Munchhausen C, Hartmann M, Schneider B, et al. Prevalence and potential risk factors for the occurrence of cefotaxime resistant *Escherichia coli* in German fattening pig farms--a cross-sectional study. *Preventive veterinary medicine*. 2014;116(1-2):129-37.

51. Denkel LA, Gastmeier P, Leistner R. The association of ESBL-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E) carriage in humans with pigs. *Epidemiology and infection*. 2016;144(4):691-2.
52. Heudorf U, Albert-Braun S, Hunfeld KP, Birne FU, Schulze J, Strobel K, et al. Multidrug-resistant organisms in refugees: prevalences and impact on infection control in hospitals. *GMS hygiene and infection control*. 2016;11:Doc16.
53. Reinheimer C, Kempf VA, Gottig 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 surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2016;21(2).
54. Rottier WC, Ammerlaan HS, Bonten MJ. Effects of confounders and intermediates on the association of bacteraemia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and patient outcome: a meta-analysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012;67(6):1311-20.
55. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2007;60(5):913-20.
56. Freeman JT, Nimmo J, Gregory E, Tiong A, De Almeida M, McAuliffe GN, et al. Predictors of hospital surface contamination with Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: patient and organism factors. *Antimicrobial resistance and infection control*. 2014;3(1):5.
57. Freeman JT, Rubin J, McAuliffe GN, Peirano G, Roberts SA, Drinkovic D, et al. Differences in risk-factor profiles between patients with ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a multicentre case-case comparison study. *Antimicrobial resistance and infection control*. 2014;3:27.
58. Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012;67(12):2793-803.

59. Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis A, Falagas ME. Impact of antimicrobial multidrug resistance on inpatient care cost: an evaluation of the evidence. *Expert review of anti-infective therapy*. 2013;11(3):321-31.
60. Marquet K, Liesenborgs A, Bergs J, Vleugels A, Claes N. Incidence and outcome of inappropriate in-hospital empiric antibiotics for severe infection: a systematic review and meta-analysis. *Critical care (London, England)*. 2015;19:63.
61. Tumbarello M, Spanu T, Di Bidino R, Marchetti M, Ruggeri M, Trecarichi EM, et al. Costs of bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and influence of extended-spectrum-beta-lactamase production and inadequate initial antibiotic therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010;54(10):4085-91.
62. Doi Y, Paterson DL. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2015;36(1):74-84.
63. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, Tal I, Marzel A, Gal-Mor O, et al. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;18(1):54-60.
64. Price LB, Johnson JR, Aziz M, Clabots C, Johnston B, Tchesnokova V, et al. The epidemic of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* ST131 is driven by a single highly pathogenic subclone, H30-Rx. *mBio*. 2013;4(6):e00377-13.
65. Woodford N, Turton JF, Livermore DM. Multiresistant Gram-negative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. *FEMS microbiology reviews*. 2011;35(5):736-55.
66. Paczosa MK, Meccas J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense. *Microbiology and molecular biology reviews : MMBR*. 2016;80(3):629-61.
67. Dautzenberg MJ, Haverkate MR, Bonten MJ, Bootsma MC. Epidemic potential of *Escherichia coli* ST131 and *Klebsiella pneumoniae* ST258: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2016;6(3):e009971.

68. Mulvey MR, Haraoui LP, Longtin Y. Multiple Variants of *Klebsiella pneumoniae* Producing Carbapenemase in One Patient. *The New England journal of medicine*. 2016;375(24):2408-10.

## **5. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich denjenigen meinen aufrichtigen Dank aussprechen, die mir auf meinem bisherigen akademischen Weg mit Rat und Tat zur Seite standen und damit direkt oder indirekt zum Gelingen der Habilitation beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gebührt Frau Prof. Dr. med. Petra Gastmeier. Als Institutsdirektorin und Vorgesetzte hat sie stets an mich geglaubt und mich unterstützt. Mit ihrem liberalen Führungsstil hat sie außerdem eine Atmosphäre der Kreativität, Eigenverantwortlichkeit und Motivation geschaffen, die die Grundlage fruchtbarer Zusammenarbeit darstellt. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Außerdem danke ich dem gesamten Kollegium des Instituts für Hygiene und Umweltmedizin, von denen sehr viele Menschen wesentlich an der Entstehung der einzelnen Publikationen mitgewirkt haben und von denen ich über die gesamte Zeit sehr viel über angewandte Epidemiologie in der Krankenhaushygiene lernen durfte.

Darüber hinaus geht mein Dank an Prof. Dr. med. Axel Häcker, den Betreuer meiner Dissertation. Durch ihn bin ich früh mit dem wissenschaftlichen Arbeiten in der Humanmedizin in Kontakt gekommen. Er hat den Grundstein für mein Interesse für die Wissenschaft gelegt und hat mich über viele Jahre als Ratgeber begleitet.

Mein außerordentlicher Dank gilt meinen Eltern Dr. med. Dieter Leistner und Helga Leistner sowie meiner Ehefrau Sarah Bagel. Meine Eltern schufen zu Hause eine Atmosphäre gegenseitigen Respekts, aber auch kritischer Auseinandersetzung. Dieser Grundstein hat mir stets geholfen mich zu hinterfragen, Kritik an meiner Arbeit auszuhalten und sie in konstruktive Energie umzusetzen. Meine Frau hat mich in der letzten Phase dieser Arbeit sowohl emotional, als auch rational unterstützt. Ohne ihre Hilfe wäre der Abschluss der Arbeit um ein vielfaches schwieriger geworden.

## 6. Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) 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.

.....

Datum

.....

Unterschrift