

Aus dem Institut für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Intense pre-admission carriage and further acquisition of ESBL-
producing Enterobacteriaceae among patients and their caregivers in a
tertiary hospital in Rwanda

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Mathis Simon Eckhard Kurz

aus Witten

Datum der Promotion: 2. März 2018

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abstract - deutsche Fassung.....	3
Abstract - englische Fassung	4
Eidesstattliche Versicherung.....	5
Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation	6
Auszug aus der <i>Journal Summary List</i> (ISI Web of Knowledge):	7
Druckexemplar der ausgewählten Publikation	8
Zusatzdaten zur ausgewählten Publikation.....	20
Curriculum Vitae	24
Publikationsliste	26
Danksagung.....	27

Abstract - deutsche Fassung

Einleitung Extended-Sprecturm-Betalaktamase-produzierende Enterobacteriaceae (ESBL-PE) stellen eine ernsthafte Bedrohung für die Gesundheit dar und scheinen sich rapide in Subsahara-Afrika auszubreiten. Wir analysierten die Risikofaktoren und des Vorhandenseins von ESBL-PE bei Patienten und deren Begleitpersonen, die am University Teaching Hospital Butare aufgenommen wurden, sowie die Neubesiedlung mit ESBL-PE während des Krankenhausaufenthaltes und die damit verbundenen Faktoren.

Methodik Wir untersuchten 392 Patienten und deren begleitenden Angehörigen bei Aufnahme und Entlassung auf die Trägerschaft von ESBL-PE. Zur Identifikation der bakteriellen Spezies nutzten wir das API-20E System, das Resistenzverhalten wurde mittels Agardiffusionstest überprüft. Zusätzlich wurden Daten über sozioökonomischen Status, Ernährung, Verhalten, Haushaltsgegenstände, Nutztiere und Prozeduren während des Krankenhausaufenthaltes erfasst.

Ergebnisse Bei Krankenhausaufnahme zeigten 50% der Patienten eine intestinale Besiedlung mit ESBL-PE (*Escherichia coli* 51%; *Klebsiella pneumonia* 39%; *Enterobacter cloacae* 19%), sowie 37% ihrer Begleitpersonen. Ko-Resistenzen waren gängig, jedoch wurden keine Carbapenem-Resistenzen entdeckt. Bei Entlassung erhöhte sich der Anteil ESBL-PE-besiedelter Patienten auf 65% (Begleitpersonen 47%), wobei Patienten der Pädiatrie fast vollständig (93%) besiedelt waren. Die Neubesiedlungsrate von vormals nicht-kolonisierten Patienten betrug 55% (entspricht 71/1000 Patiententage). Unabhängige Prädiktoren der Besiedlung bei Aufnahme beinhalteten eine kolonisierte Begleitperson, vorherige Antibiotika-Einnahme, den Konsum von Eiern sowie das fehlende Abkochen von Trinkwasser, wohingegen Faktoren wie ein Aufenthalt in der Pädiatrie, eine Operation und das männliche Geschlecht mit dem Erwerb von ESBL-PE während des Krankenhausaufenthaltes assoziiert waren.

Schlussfolgerungen Die ausgeprägte ESBL-PE-Trägerschaft bereits zur Aufnahme, sowie eine hohe Rate an Neubesiedlungen mit ESBL-PE in einem ruandischen Universitätsklinikum geben Hinweise auf eine mögliche Übertragung im Krankenhaus und eine Verschleppung in die Bevölkerung hinein. Eine mögliche zusätzliche Quelle der Ausbreitung stellen Begleitpersonen von Patienten dar. Um die weitere Verbreitung von ESBL-PE zu begrenzen, sollten Maßnahmen zur Veränderung von Ernährungsgewohnheiten und zur Schaffung von sicheren Trinkwasserquellen ergriffen werden.

Abstract - englische Fassung

Background Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-PE) pose a serious threat to health and appear to emerge rapidly in sub-saharan Africa. We assessed the presence and risk factors of intestinal carriage of ESBL-PE among patients admitted to the University Teaching Hospital of Butare and among their attending caregivers, and analysed the acquisition of ESBL-PE carriage during hospital stay and associated factors.

Methods We screened 392 patients and their attending caregivers at admission and discharge for ESBL-PE carriage. Bacterial species were determined using the API-20E system, and antimicrobial susceptibility testing was performed by agar disc diffusion. Data on socio-economic status, diet, behaviour, household assets, livestock and hospital procedures were collected.

Results At admission, 50% of the patients showed intestinal ESBL-PE carriage (*Escherichia coli*, 51%; *Klebsiella pneumoniae*, 39%; *Enterobacter cloacae*, 19%) as did 37% of their caregivers. Co-resistance was common but no carbapenem resistance was detected. At discharge, the proportion of ESBL-PE-colonised patients increased to 65% (caregivers, 47%) with almost complete carriage in paediatric patients (93%). The acquisition rate among initially non-colonised patients was 55% (or, 71/1000 patient days). Independent predictors of admission carriage included a colonised caregiver, prior antibiotic intake, egg consumption and neglecting to boil drinking water, whereas being a paediatric patient, undergoing surgery and male gender predicted acquisition during hospitalisation.

Conclusions Abundant admission carriage of ESBL-PE and a high acquisition rate in a Rwandan university hospital point to potential intrahospital transmission and community dissemination. Caregivers are an additional source of possible spread. Risk factors of colonisation such as diet and water source need to be tackled to prevent the further emergence and spread of ESBL-PE.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Mathis Simon Eckhard Kurz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Intense pre-admission carriage and further acquisition of ESBL-producing Enterobacteriaceae among patients and their caregivers in a tertiary hospital in Rwanda“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist.

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

Berlin, 21. Februar 2017

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation: Mathis S. E. Kurz, Claude Bayingana, Jules M. Ndoli, Augustin Sendegeya, Anita Durst, Roland Pfüller, Jean Bosco Gahutu and Frank P. Mockenhaupt. Intense pre-admission carriage and further acquisition of ESBL-producing Enterobacteriaceae among patients and their caregivers in a tertiary hospital in Rwanda. *Tropical Medicine and International Health*, 2017; 22:210.

Beitrag im Einzelnen: Beteiligung an der Entwicklung des Studiendesigns sowie Planung von benötigten Materialien vor dem Beginn der Studie. Daraufhin eigenverantwortliche Umsetzung der Studie vor Ort in Ruanda für viereinhalb Monate (September 2014-Februar 2015). In dieser Zeit bestand die Hauptaufgabe in der Koordination mit dem lokalen Partnerkrankenhaus, der Auswahl und Beschäftigung des Studienpersonals (für Probensammlung, Labor und Datenverarbeitung), selbstständiger mikrobiologischer Laborarbeit, sowie der Datenbankpflege. Im Anschluss in Deutschland statistische Auswertung der Ergebnisse mit Hilfe von Computerprogrammen, Literaturrecherche und die Erstellung des Manuskripts.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Auszug aus der *Journal Summary List* (ISI Web of Knowledge):

ISI Web of KnowledgeSM

Journal Citation Reports[®]

WELCOME ? HELP

2015 JCR Science Edition

Journal Summary List

[Journal Title Changes](#)

Journals from: subject categories TROPICAL MEDICINE [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by: [SORT AGAIN](#)

Journals 1 - 19 (of 19)

|<<< [1] >>>|

Page 1 of 1

[MARK ALL](#) [UPDATE MARKED LIST](#)

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title (linked to journal information)	ISSN	JCR Data ⁱ						Eigenfactor [®] Metrics ^j	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor [®] Score	Article Influence [®] Score
<input type="checkbox"/>	1	PLOS NEGLECT TROP D	1935-2735	14371	3.948	4.478	0.724	805	3.5	0.05718	1.448
<input type="checkbox"/>	2	MALARIA J	1475-2875	10278	3.079	3.231	0.523	522	4.4	0.03103	0.949
<input type="checkbox"/>	3	TROP MED INT HEALTH	1360-2276	6882	2.519	2.798	0.632	185	7.5	0.01458	1.082
<input type="checkbox"/>	4	AM J TROP MED HYG	0002-9637	19107	2.453	2.740	0.657	466	9.9	0.02893	0.991
<input type="checkbox"/>	5	ACTA TROP	0001-706X	6481	2.380	2.682	0.736	296	7.3	0.01110	0.770
<input type="checkbox"/>	6	MEM I OSWALDO CRUZ	0074-0276	6113	1.789	1.723	0.436	140	9.8	0.00676	0.489
<input type="checkbox"/>	7	T ROY SOC TROP MED H	0035-9203	7741	1.631	1.909	1.020	100	>10.0	0.00614	0.639
<input type="checkbox"/>	8	J VENOM ANIM TOXINS	1678-9199	524	1.488	1.064	0.231	52	5.5	0.00088	0.220
<input type="checkbox"/>	9	PATHOG GLOB HEALTH	2047-7724	333	1.486	1.722	0.457	46	2.8	0.00186	0.683
<input type="checkbox"/>	10	REV INST MED TROP SP	0036-4665	1614	1.114	1.128	0.120	100	>10.0	0.00158	0.291
<input type="checkbox"/>	11	J TROP PEDIATRICS	0142-6338	1455	1.059	1.125	0.159	69	9.4	0.00303	0.472
<input type="checkbox"/>	12	REV SOC BRAS MED TRO	0037-8682	2292	0.949	1.024	0.196	148	7.7	0.00318	0.256
<input type="checkbox"/>	13	J VECTOR DIS	0972-9062	510	0.872	0.898	0.109	55	6.2	0.00102	0.253
<input type="checkbox"/>	14	ASIAN PAC J TROP MED	1995-7645	1022	0.841	0.875	0.114	184	3.3	0.00321	0.188
<input type="checkbox"/>	15	LEPROSY REV	0305-7518	744	0.831	1.059	0.137	51	8.9	0.00067	0.238
<input type="checkbox"/>	16	SE ASIAN J TROP MED	0125-1562	2655	0.773	0.795	0.008	123	>10.0	0.00266	0.217
<input type="checkbox"/>	17	TROP BIOMED	0127-5720	665	0.685	0.900	0.058	69	5.3	0.00159	0.244
<input type="checkbox"/>	18	BIOMEDICA	0120-4157	640	0.587	0.777	0.061	82	6.4	0.00103	0.182
<input type="checkbox"/>	19	TROP DOCT	0049-4755	721	0.347	0.588	0.066	61	9.0	0.00114	0.208

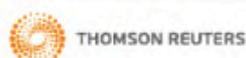
[MARK ALL](#) [UPDATE MARKED LIST](#)

Journals 1 - 19 (of 19)

|<<< [1] >>>|

Page 1 of 1

[Acceptable Use Policy](#)
Copyright © 2017 Thomson Reuters.



Published by Thomson Reuters

Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Kurz, M. S. E., Bayingana, C., Ndoli, J. M., Sendegeya, A., Durst, A., Pfüller, R., Gahutu, J. B. and Mockenhaupt, F. P. (2017), Intense pre-admission carriage and further acquisition of ESBL-producing Enterobacteriaceae among patients and their caregivers in a tertiary hospital in Rwanda. *Trop Med Int Health*, 22: 210–220.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/tmi.12824>

Zusatzdaten zur ausgewählten Publikation

Kurz, M. S. E., Bayingana, C., Ndoli, J. M., Sendegeya, A., Durst, A., Pfüller, R., Gahutu, J. B. and Mockenhaupt, F. P. (2017), Intense pre-admission carriage and further acquisition of ESBL-producing Enterobacteriaceae among patients and their caregivers in a tertiary hospital in Rwanda. *Trop Med Int Health*, 22: 210–220.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/tmi.12824>

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

Publikationsliste

- Mathis S. E. Kurz, Claude Bayingana, Jules M. Ndoli, Augustin Sendegeya, Anita Durst, Roland Pfüller, Jean Bosco Gahutu and Frank P. Mockenhaupt, Intense pre-admission carriage and further acquisition of ESBL-producing Enterobacteriaceae among patients and their caregivers in a tertiary hospital in Rwanda, *Tropical Medicine and International Health*, 2017

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Frank Mockenhaupt, dem stellvertretenden Leiter des Instituts für Tropenmedizin, für die Überlassung des Themas und die Betreuung der Arbeit. Unter seiner Leitung hat mir die Durchführung der Studie neben unschätzbar wertvollen Erfahrungen hinsichtlich Planung, eigenverantwortlichem und wissenschaftlichem Arbeiten auch stets viel Freude gebracht.

Weiterhin möchte ich mich beim University Teaching Hospital of Butare (kurz CHUB) in Ruanda bedanken, ohne dessen Unterstützung diese Studie nicht möglich gewesen wäre. Hier sei neben der Krankenhausleitung insbesondere Dr. Claude Bayingana, der Principal Investigator der Studie von ruandischer Seite, genannt.

Auch gilt mein Dank den vielen Mitarbeitern des ruandischen Labors, dem Pflegepersonal des CHUB sowie dem Office for Infection Prevention and Control.

Vielen Dank außerdem dem Medizinisch Diagnostischen Institut (MDI), insbesondere Dr. Roland Pfüller und Julia Peuseler, welche die Studie mit fachlichem und praktischem Rat ganz besonders unterstützt haben. Auch möchte ich Frau Dr. Anita Durst und dem gesamten Institut für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit der Charité für die vielen beantworteten Fragen und die tolle Mithilfe danken.

Die Sicherung der Bakterien-Stämme sowie weitere mikrobiologische Untersuchungen wären ohne Dr. Sebastian Günther und sein Team vom Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen von der Freien Universität Berlin nicht möglich gewesen. Vielen Dank dafür.

Für die Finanzierung der Studie durch das Esther-Programm (Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière En Réseau) des Bundesministeriums für Wirtschaftliche Entwicklung und Zusammenarbeit (BMZ) möchte ich mich ganz herzlich bedanken.

Außerdem haben sich durch meinen Aufenthalt in Ruanda neue Freundschaften mit meinen dortigen Mitbewohnern Kira Fraundorfer, Dominik Geus und Celestin Rukeratabaro ergeben. Ich habe beste Erinnerungen an unsere gemeinsame Zeit.

An dieser Stelle möchte ich auch meiner Freundin Lisa, meinem Bruder Benedikt sowie meiner guten Freundin Jane danken, deren Besuche eine enorme Bereicherung des Aufenthaltes für mich darstellten. Danke auch an meinen Bruder Sebastian, meine Mutter, meinen Vater und den Rest meiner Familie, die mich enorm dadurch unterstützten, immer ein offenes Ohr für mich zu haben.