

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

**Auswirkung von Einzelzimmer-Kontaktisolierung
auf die nosokomiale Infektion mit und
Transmission von multiresistenten *Escherichia
coli* auf hämatologischen und onkologischen
Stationen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Kathrin Peter
aus Gummersbach

promoviert am 15. November 2022

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
Druckjahr 2021

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachterin: Universitätsprofessorin Dr. med. M. Vehreschild
2. Gutachterin: Professorin Dr. med. N. Jung

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.¹

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau Dr. med. Lena M. Biehl

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ein Teil der dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten wurde durch die jeweils zuständigen Arbeitsgruppen der Standorte RWTH Aachen, Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf und Universitätsklinik Tübingen unter der Leitung von Frau Prof. Dr. med. Maria J.G.T. Vehreschild mit Hilfe des Dokumentationssystem ClinicalSurveys.net (Köln) erfasst. Ich habe alle studienrelevanten Daten für den Standort Universitätsklinik Köln selbst recherchiert und dokumentiert.

Die mikrobiologischen Analysen erfolgten ohne meine Mitarbeit durch die jeweiligen mikrobiologischen Kooperationspartner an den Standorten sowie in Köln durch Prof. Axel Hamprecht, Dr. Paul Higgins, Dr. Thorsten Wille und Prof. Harald Seifert, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Universität zu Köln.

Der Datenexport und die statistische Auswertung erfolgten unter Zuarbeit von mir durch Dr. Lena M. Biehl, Jon Salmanton-Garcia und Melanie Stecher der Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln.

Die Gewinnung des Probenmaterials auf den Krankenstationen der vier teilnehmenden Unikliniken in Köln, Aachen, Tübingen und Hamburg erfolgte durch das dort jeweils zuständige Pflegepersonal.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu

Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 20.12.2021

Unterschrift: 

¹Bei kumulativen Promotionen stellt nur die eigenständig verfasste Einleitung und Diskussion die Dissertationsschrift im Sinne der Erklärung gemäß dieser Erklärung dar.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Zunächst möchte ich meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Maria J. G. T. Vehreschild für die Überlassung des interessanten Themas, die stets freundliche Betreuung, sowie für die wertvollen Anregungen und Denkanstöße zum wissenschaftlichen Diskurs bei der Bearbeitung dieser Arbeit danken.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Lena M. Biehl für die große Unterstützung und Hilfsbereitschaft bei der Durchführung und Umsetzung der gesamten Arbeit. Ich danke für die guten Anmerkungen und die konstruktive Kritik bei der Durchsicht der Dissertationsschrift und für ein immer offenes Ohr bei Fragen und Problemen.

Außerdem möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppen der verschiedenen Standorte für die Mithilfe bei der umfangreichen Dokumentation und Datenerhebung bedanken, ohne deren Unterstützung diese Studie nicht hätte vollendet werden können.

Ganz besonders möchte ich meinen Eltern danken, die mir mein Medizinstudium ermöglicht haben und mir immer mit liebevoller Unterstützung zur Seite stehen. Weiterhin möchte ich mich bei meinen Geschwistern, Freunden und meinen ehemaligen Kommilitoninnen bedanken, die mir auch in schwierigen Zeiten immer beigestanden und mich motiviert haben.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	10
2. EINLEITUNG	12
2.1 Enterobacteriaceae und ESBL-Bildung	12
2.1.1. Risikofaktoren und gefährdete Patientengruppen	14
2.1.2. Epidemiologie und Outcome	15
2.2 Prävention von Infektionen mit ESBL-E	16
2.2.1. Empfehlungen der KRINKO zu Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen	16
2.2.2. Empfehlungen der ESCMID zur Reduzierung der Transmission multiresistenter gramnegativer Bakterien zwischen Patienten	17
2.2.3. Negative Auswirkungen von Kontaktisolierung	18
2.2.4. Bisherige Studienlage zur Effektivität einer Kontaktisolierung	18
2.3 Fragestellung und Ziel der Arbeit	19
3. MATERIAL UND METHODEN	21
3.1 Patientenkollektiv und Setting	21
3.1.1. Allgemeine Standortanforderungen	21
3.1.2. Kliniken mit Kontaktisierungsmaßnahmen	22
3.1.3. Kliniken ohne Kontaktisierungsmaßnahmen	22
3.2 Datenerhebung	22
3.3 Multimodales Handhygieneprogramm	23
3.4 Definitionen	23
3.5 Endpunkte	24
3.6 Mikrobiologische Methoden	25
3.6.1. Probengewinnung	25
3.6.2. Materialanlage und Ablesung	25
3.6.3. Speziesidentifizierung und Resistenztestung	25
3.6.4. ESBL-Bestätigungstest	26

3.6.5.	Nachweis der Carbapenemresistenz	27
3.6.6.	Studienbezogene Ergebnisdokumentation und Stammservierung	27
3.6.7.	Molekularer Nachweis von ESBL-Genotypen	27
3.6.8.	Molekulare Typisierung von ESBL-Isolaten	28
3.6.9.	Whole genome sequencing (WGS)	28
3.6.10.	Core genome multi-locus sequence typing (cgMLST)	28
3.7	Statistische Analyse	29
3.8	Bettnachbar-Tracking	31
3.9	Ethikvotum	31
3.10	Finanzierung	31
4.	ERGEBNISSE	32
4.1	Demografie des Patientenkollektivs und Charakteristika der Aufenthalte	32
4.2	Mikrobiologische Testergebnisse	35
4.2.1.	Kolonisations- und Infektionsraten	35
4.2.2.	Transmissionen zwischen Patienten und Bettnachbar-Tracking	36
4.2.3.	Genetische Untersuchungen der Resistenzgene und Sequenztypen	40
4.2.4.	Verwandtschaft zwischen Blutstromisolaten und besiedelnden Isolaten	44
4.3	Statistische Ergebnisse	44
4.3.1.	Number needed to screen	44
4.3.2.	Potenzielle Einflussfaktoren auf Patientenebene	45
4.3.3.	Potenzielle Einflussfaktoren auf Standortebene	47
5.	DISKUSSION	51
5.1	Rate an nosokomialen Kolonisationen und Infektionen mit (F)3GCR-EC	51
5.2	Transmissionsraten	52
5.3	Dekolonisation	54
5.4	Stärken und Limitationen dieser Studie	54
5.5	Schlussfolgerungen und Ausblick	56
6.	LITERATURVERZEICHNIS	59

7.	ANHANG	65
7.1	Abbildungsverzeichnis	65
7.2	Tabellenverzeichnis	65
7.3	Tabellen 13 - 18: Variationen der Risikoanalyse für nosokomial erworbene Kolonisation oder BSI mit F3GCR-EC auf Patientenebene; univariate und multivariate Regression – Sensitivitätsanalyse	66
7.4	Tabellen 19 - 23: Variationen der Risikoanalyse für nosokomial erworbene Kolonisation oder BSI mit F3GCR-EC auf Ebenen der Krankenhausaufenthalte; univariate und multivariate Regression – Sensitivitätsanalyse	72
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	77

Abkürzungsverzeichnis

3GC	Drittgenerations-Cephalosporin
3GCR-E	Enterobacteriaceae mit Resistenz gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen
3GCR-EC	<i>Escherichia coli</i> mit Resistenz gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen
3GCR-KP	<i>Klebsiella pneumoniae</i> mit Resistenz gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen
3MRGN	Multiresistente gramnegative Stäbchenbakterien mit Resistenzen gegen 3 der 4 klinisch relevanten Antibiotikagruppen
4MRGN	Multiresistente gramnegative Stäbchenbakterien mit Resistenzen gegen 4 der 4 klinisch relevanten Antibiotikagruppen
7-loci ST	7-loci sequence typing
95%-CI	95%-Konfidenzintervall
AmpC	AmpC Betalaktamase
BLBLI	Beta-lactam Beta-lactamase Inhibitor Kombination
BSI	Blutstrominfektion
CDT	Combination Disc Test
cgMLST	Core Genome Multi Locus Sequence Typing
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
DDD	Defined Daily Dosis
DNA	Deoxyribonucleic acid
DZIF	Deutsches Zentrum für Infektionsforschung
EC	<i>Escherichia coli</i>
ESBL	Extended Spectrum Beta-Lactamase
ESBL-E	Extended Spectrum Beta-Lactamase produzierende Enterobacteriaceae
ESBL-EC	Extended Spectrum Beta-Lactamase produzierende <i>Escherichia coli</i>
ESCMID	European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases
Etest	Epsilonometer-Test
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
F3GCR-E	Enterobacteriaceae mit Resistenz gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen und Fluorchinolonen
F3GCR-EC	Enterobacteriaceae mit Resistenz gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen und Fluorchinolonen

F3GCR-KP	<i>Klebsiella pneumoniae</i> mit Resistenz gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen und Fluorchinolonen
IQR	Interquartile Range
KP	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MLR	Multiple Logistische Regressionsanalyse
MRGN	Multidrug-resistant Gram-negative
NCP	No Contact Precautions
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase chain reaction
PFGE	Pulsed-Field-Gelelektrophorese
rep-PCR	repetitive extragenic palindromic Polymerase Chain Reaction
SCP	Single Room Contact Precautions
SDD	Selective digestive tract decontamination
SHR	Subdistribution Hazard Ratio
spp.	Spezies
ST	Sequenztyp
WHO	World Health Organization
WGS	Whole Genome Sequencing

1. Zusammenfassung

Die Kolonisation und Infektion mit (F)3GCR-EC stellt für vulnerable Patientengruppen, wie beispielsweise Patienten mit hämato-onkologischen und onkologischen Grunderkrankungen, eine ernstzunehmende gesundheitliche Bedrohung dar. In diesen Hochrisikogruppen empfehlen deutsche Richtlinien bisher für die Träger dieser Erreger die Kontaktisolierung im Einzelzimmer. Diese Empfehlung sorgt auf Grund unzureichender Evidenz zu diesem Thema für kontroverse Diskussionen. Es gilt, die potenziell negativen Auswirkungen einer Einzelzimmerkontaktisolierung auf das Wohlbefinden des Patienten mit zu berücksichtigen und zu prüfen, ob demgegenüber der Einsatz dieser Maßnahme in jedem Fall gerechtfertigt ist.

Das Ziel dieser prospektiven multizentrischen Studie war es, den Nutzen der bisher empfohlenen Kontaktisierungsmaßnahmen zum Infektionsschutz gegenüber F3GCR-EC zu bewerten. Hierzu wurden der nosokomiale Erwerb, die Transmissions-, Kolonisations- und Infektionsraten mit F3GCR-EC innerhalb eines Hochrisiko-Settings und unter Einbeziehung molekulargenetischer Analysen erfasst.

Über einen Zeitraum von 12 Monaten wurden alle Patienten der hämato-onkologischen Stationen von insgesamt vier deutschen Universitätskliniken miteingeschlossen. Um die Auswirkungen unterschiedlicher Infektionsschutzregime vergleichen zu können, wurden zwei Gruppen gebildet. Zwei der vier Kliniken mit Single room Contact Precautions (SCP-Standorte) folgten den Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut (KRINKO) und führten eine Einzelzimmerkontaktisolierung durch, wenn ein Patient positiv für F3GCR-EC getestet wurde. Die anderen beiden Kliniken, folgend als No Contact Precautions - Standorte (NCP-Standorte) bezeichnet, verfolgten in diesem Fall weiterhin ausschließlich Standardhygienemaßnahmen. Die Patienten wurden bei Aufnahme, in regelmäßigen Abständen während des Aufenthalts sowie vor Entlassung auf das Vorhandensein von (F)3GCR-EC gescreent. Die so erhaltenen Isolate wurden anschließend mit Hilfe von Whole genome sequencing (Ganzgenomsequenzierung, WGS) und Core-genome multi-locus sequence typing (Kerngenom Multilocus Sequenz Typisierung, cgMLST) weitergehend charakterisiert und hinsichtlich ihrer molekulargenetischen Verwandtschaft analysiert. Potenzielle Einflussfaktoren wurden durch Regressionsanalysen bewertet.

Insgesamt wurden 1.586 Patienten an SCP-Standorten und 1.386 Patienten an NCP-Standorten in die Studie eingeschlossen. Der nosokomiale Erwerb von F3GCR-EC wurde bei 1,01% (16/1586) der Patienten an SCP-Standorten und bei 1,59% (22/1386) der Patienten an NCP-Standorten beobachtet ($p=0,191$). Für 3GCR-EC beliefen sich die Anteile des nosokomialen Erwerbs auf 1,83% an SCP-Standorten und 3,83% an NCP-Standorten ($p=0,001$). Diese Differenz befand sich jedoch noch innerhalb der Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 5%. Die Anzahl der Blutstrominfektionen mit F3GCR-EC wie auch 3GCR-EC

waren in beiden Gruppen ähnlich niedrig. Durch das Einbeziehen von Stations- und Zimmerbelegungsdaten sowie den Ergebnissen des cgMLST konnten in drei Fällen an NCP-Standorten (0,22%) und ebenfalls in drei Fällen an SCP-Standorten (0,19%) direkte Transmissionen zwischen Patienten bestätigt werden.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Einzelzimmerkontaktisolierung keinen klinisch relevanten Einfluss auf den nosokomialen Erwerb und die direkte Transmission von F3GCR-EC zwischen Patienten in Hochrisikogruppen hat.

2. Einleitung

2.1 Enterobacteriaceae und ESBL-Bildung

Die Prävention von nosokomialen Infektionen mit multiresistenten Erregern stellt eine wichtige Aufgabe für unser Gesundheitssystem dar. Ein wichtiger Teil dieses Erregerspektrums stammt aus der Familie der Enterobacteriaceae. Bei der Familie der Enterobacteriaceae handelt es sich um häufig vorkommende gramnegative Bakterien. Ein Teil dieser Familie gehört zu der natürlichen Darmmikrobiota des Menschen. Enterobacteriaceae können verschiedene Kompartimente des menschlichen Körpers besiedeln, insbesondere den gastrointestinalen und urogenitalen Trakt⁷¹. Zudem können sie unterschiedliche Infektionen auslösen und sind hierbei einer der wichtigsten Verursacher von nosokomial und ambulant erworbenen Infektionen⁷⁰. Aus der Familie der Enterobacteriaceae sind *Escherichia coli* (EC) und *Klebsiella pneumoniae* (KP) die häufigsten Vertreter, die Infektionen beim Menschen verursachen⁷¹. EC ist ein gramnegatives Stäbchenbakterium. Die Verbreitung kann fäkal-oral zum Beispiel über die fäkale Verunreinigung von Oberflächen, Trinkwasser, Badegewässern und Lebensmitteln erfolgen³⁹. Verschiedene Studien deuten darauf hin, dass ESBL-produzierende *Escherichia coli* (ESBL-EC) mit Resistenz gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen (3GCR-EC) vorrangig ambulant erworben werden, beispielsweise über die Nahrungskette^{42,73,87}. KP ist ein gramnegatives, unbewegliches, unbegeißeltes, bekapseltes Stäbchenbakterium^{39,64}. Multiresistente KP werden in den meisten Fällen nosokomial übertragen. So treten die meisten Kolonisationen und Infektionen mit KP bei hospitalisierten Patienten auf^{24,39}. KP besitzt eine hohe Virulenz und kann beispielsweise auch über das Krankenhauspersonal übertragen werden^{24,28,29}.

Vornehmlich werden Infektionen mit Enterobacteriaceae mit Beta-Laktam-Antibiotika, wie beispielsweise Drittgenerations-Cephalosporinen und Fluorchinolonen therapiert¹⁷. Weltweit wurde jedoch in den letzten Jahren eine steigende Prävalenz von Enterobacteriaceae mit Resistenzen gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen (3GCR-E) beobachtet, da diese Bakterien Betalaktamasen mit erweitertem Wirkspektrum (extended spectrum beta-lactamase; ESBL) produzieren^{24,55}. Die Betalaktamase ist ein Enzym, genauer eine bakterielle Hydrolase. Diese Hydrolase hebt die antibiotische Wirkung von Betalaktam-Antibiotika auf, indem sie deren Betalaktamring hydrolytisch spaltet⁶⁴. Die Betalaktamase ist der häufigste Resistenzmechanismus, der zu einer Resistenz gegenüber Betalaktam-Antibiotika führt^{49,64}. Es existieren unterschiedliche Klassifikationen der verschiedenen Typen von Betalaktamasen. Eine der gängigen Klassifikationen ist die Klassifikation nach Ambler, welche die Betalaktamasen je nach Sequenz ihrer Aminosäuren in die vier Klassen A, B, C und D einteilt^{2,3}. Die Klassen A, C und D bezeichnen Serin-Betalaktamasen, die Gruppe B beschreibt eine Metallo-Betalaktamase^{13,64}. Daneben existiert eine funktionelle Klassifikation nach Bush und

Jacoby, welche die jeweiligen Substrate und Inhibitor-Profile berücksichtigt ¹³. ESBL gehören zu den Serin-Betalaktamasen der Klasse A oder D nach Ambler ^{64,89}.

Die Anzahl, der seit 1983 identifizierten ESBL-Varianten, hat in den letzten Jahren ständig zugenommen. Sie können insgesamt neun verschiedenen strukturellen Familien zugeordnet werden ¹². Zu den am häufigsten vertretenen ESBL-Familien gehören die CTX-M-, TEM- und SHV-Familien ^{12,17,26,89}. Einige der 3GCR-E bilden ihre Resistenz jedoch nicht über eine ESBL-Bildung aus, sondern verfügen über andere Resistenzmechanismen. Zu diesen Mechanismen gehören AmpC Betalaktamasen (AmpC) und Porinverluste. Die AmpC werden in der Klassifikation nach Ambler den Serin-Betalaktamasen der Gruppe C zugeordnet ^{13,61}. Sie gehören zu den Cephalosporinasen und bilden Resistenzen gegenüber Penicillinen, Cephalosporinen der zweiten und dritten Generation sowie Beta-lactam Beta-lactamase Inhibitor Kombinationen (BLBLI) ³⁵. Die AmpC-Gene werden bei vielen Enterobacteriaceae chromosomal kodiert. Sie können jedoch auch außerhalb des Chromosoms auf Plasmiden lokalisiert sein und als solche zwischen Bakterien ausgetauscht werden ³⁵.

Ein weiterer Resistenzmechanismus, der zu einer Resistenz gegenüber Cephalosporinen führen kann, ist der Porinverlust. Eine Verminderung der Porine in der bakteriellen Außenmembran führt zu einem Permeabilitätsverlust ¹⁰. Dieser Mechanismus kann die Aufnahme verschiedener Antibiotika in das Bakterium verhindern. In Kombination mit einer Expression von ESBL oder AmpC können Porinverluste bei Enterobacteriaceae auch ursächlich für eine Resistenz gegenüber Carbapenemen sein ³⁶. Neben einer Resistenz gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen kann zusätzlich eine Co-Resistenz gegenüber Fluorchinolonen bestehen. Die bakterizide Wirkung von Fluorchinolonen basiert auf der Interaktion mit den beiden Enzymen Gyrase und Topoisomerase IV, welche für die Replikation und Transkription der bakteriellen DNA notwendig sind. Eine Resistenz gegenüber Fluorchinolonen entsteht durch schrittweise Mutationen in DNA-Gyrase Untereinheiten und DNA-Topoisomerase IV Untereinheiten ²⁴. Enterobacteriaceae mit Resistenz gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen und Fluorchinolonen werden folgend als F3GCR-E bezeichnet. Besteht eine alleinige Resistenz gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen, erfolgt die Bezeichnung mit 3GCR-E.

In Bezug auf krankenhaushygienische Maßnahmen erfolgt die Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchenbakterien, zu denen auch die Enterobacteriaceae gehören, auf Grundlage einer KRINKO Empfehlung (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut) gemäß ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften gegenüber vier Antibiotikagruppen ⁷¹. Zu diesen Antibiotikagruppen gehören die Acylureidopenicilline, die Cephalosporine der 3. und 4. Generation, die Carbapeneme und die Fluorchinolone ⁷¹. Die KRINKO empfiehlt die Einteilung in 3MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchenbakterien mit Resistenzen gegen drei der vier

Antibiotikagruppen) und 4MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchenbakterien mit Resistenzen gegen vier der vier Antibiotikagruppen)⁷¹. Enterobacteriaceae, welche resistent gegenüber Acylureidopenicillinen, Cephalosporinen der 3. und 4. Generation und Fluorchinolonen sind, aber sensibel auf Carbapeneme reagieren, gehören zur Klasse der 3MRGN. 3GCR-E ohne Resistenz gegenüber Fluorchinolonen werden in der MRGN-Klassifikation nicht gesondert bezeichnet. Sobald zusätzlich eine Resistenz gegenüber Carbapenemen besteht und somit keine der vier Antibiotikagruppen mehr wirksam ist, gehören die Erreger zur Klasse der 4MRGN. Diese Einteilung wurde auch innerhalb der vorliegenden Studie berücksichtigt. Je nach Resistenzmuster wurden unterschiedliche Infektionsschutzmaßnahmen implementiert.

2.1.1. Risikofaktoren und gefährdete Patientengruppen

Eine besonders hohe Inzidenz von Kolonisation und Infektion mit ESBL-produzierenden Enterobacteriaceae (ESBL-E) zeigt sich bei Patienten mit hämato-onkologischen Grunderkrankungen und Neutropenie, bei Empfängern von Stammzell- und Organtransplantationen sowie bei Patienten, die auf einer Intensivstation behandelt werden^{9,44,65,72}. Diese Patienten werden folgend als Hoch-Risiko-Patienten bezeichnet. Als Kolonisation wird eine Besiedlung verschiedener Organsysteme des Menschen – im Falle von ESBL-E insbesondere des Gastrointestinal- und Urogenitaltrakts – ohne Bestehen einer Infektion bezeichnet⁹. Intakte Schleimhäute stellen eine wichtige Barriere gegen das Eindringen von Bakterien in die Blutgefäße dar. Diese natürliche Barriere kann durch zytotoxische Substanzen, die bei der Behandlung hämato-onkologischer Erkrankungen zum Einsatz kommen, geschädigt werden⁴⁴. Dadurch kann die Mukosa durch Bakterien der gastrointestinalen Mikrobiota leichter durchdrungen werden und es kann in der Folge zu Blutstrominfektionen (BSI) kommen^{9,11,19}. Folglich ist das Risiko, eine Blutstrominfektion mit ESBL-E zu erwerben, besonders für Patienten, die eine Chemotherapie oder immunsuppressive Therapie erhalten, erhöht⁹. Bei Patienten mit Neutropenie sind Blutstrominfektionen durch ESBL-E mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, vor allem dann, wenn eine adäquate Therapie zu spät eingeleitet wird^{18,82,87}. Daher ist es wichtig, mögliche Risikofaktoren für eine Kolonisation und Infektion mit ESBL-E zu identifizieren. Verschiedene Studien haben sich dieser Frage bereits gewidmet. Es wurden die Risikofaktoren gesondert für jeweils die Kolonisation oder die Infektion mit ESBL-E an Patienten auf Intensivstationen, Patienten mit Neutropenie und an Patienten mit onkologischen Grunderkrankungen untersucht. In der Zusammenschau aller Ergebnisse zeigt sich, dass der am häufigsten angegebene Risikofaktor sowohl für die Kolonisation als auch die Infektion mit ESBL-E, die vorangegangene Exposition gegenüber Antibiotika ist⁹. Zu den Antibiotikagruppen, die das Risiko für eine Kolonisation oder Infektion mit ESBL-E erhöhen, gehören unter anderem Beta-Lactam-Betalactamase-Inhibitor-Kombinationen (BLBLI), Drittgenerations-Cephalosporine,

Fluorchinolone und Aminoglykoside^{47,57,66,77}. Je nach Patientenkollektiv, Antibiotikagruppe und vorausgegangenem Zeitraum, in dem eine Exposition zu einem Antibiotikum stattgefunden hat, zeigten sich in den aufgeführten Studien Odds-Ratios von 3,22 bis 6,19^{5,9,27,40,47,58,66,82}. Neben der Exposition gegenüber Antibiotika wurden weitere Risikofaktoren für eine Kolonisation oder Infektion mit ESBL-E identifiziert. Viele Studien bestätigen den vorausgegangenen Kontakt zu Einrichtungen des Gesundheitssystems als unabhängigen Risikofaktor^{38,40,58,66}. Zusätzlich werden das Vorhandensein von chronischen Grunderkrankungen, Intensivtherapie und der Einsatz invasiver Verfahren und Operationen als Risikofaktoren für eine Kolonisation oder Infektion mit ESBL-E aufgeführt^{32,56,66,75}. Studien aus europäischen Ländern wie den Niederlanden, England und Schweden zeigten außerdem, dass Reisen in Hochrisikogebiete, vor allem nach Asien und Afrika, einen Risikofaktor für die Kolonisation mit ESBL-E darstellen^{59,60,86}.

2.1.2. Epidemiologie und Outcome

Über das letzte Jahrzehnt wurde weltweit eine steigende Prävalenz von 3GCR-E beobachtet^{24,55}. Der jährliche Report des European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) von 2015 zeigte unter Einbeziehung von 30 europäischen Ländern einen signifikanten Anstieg des bevölkerungsgewichteten mittleren Prozentsatzes von EC-Isolaten mit Resistenzen gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen von 11,9% im Jahr 2012 auf 13,1% im Jahr 2015. 88,6% der 3GCR-EC aus insgesamt 24 europäischen Ländern wurden als ESBL-Bildner ermittelt²⁴. Für 3GCR-*Klebsiella pneumoniae* (3GCR-KP) zeigte sich im gleichen Zeitraum (2012-2015) ein Zuwachs von 25,8% auf 30,3%. 85,3% der 3GCR-KP-Isolate aus 23 europäischen Ländern wurden als ESBL-Bildner identifiziert²⁴. Gesammelte Daten verschiedener Studien deuten darauf hin, dass die Kolonisationsraten mit ESBL-E deutlich niedriger bei ambulant behandelten Patienten und gesunden Personen sind, als bei stationär behandelten Patienten und Hoch-Risiko-Patienten^{37,43}. Eine Studie, welche die Kolonisationsraten von ESBL-E an fünf deutschen Universitätskliniken untersuchte, zeigte, dass 5-23% der Patienten mit einer hämatologischen oder onkologischen Grunderkrankung mit 3GCR-E kolonisiert sind⁸⁷. Bei den meisten der nachgewiesenen ESBL-E handelt es sich um EC gefolgt von KP, auch wenn die Inzidenzraten abhängig von der geografischen Lage, der untersuchten Patientenpopulation und dem jeweiligen Erregerstamm deutlich variieren^{9,87}. Während bei US-amerikanischen Patienten auf Intensivstationen eine Kolonisationsrate mit ESBL-E von 2,3% festgestellt wurde, lag die Rate bei einer vergleichbaren indischen Population bei 49,0%^{6,33}.

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass eine Kolonisation mit ESBL-E allein nicht zwangsläufig eine erhöhte Mortalität zur Folge hat^{5,48}. Für die Population der Hoch-Risiko-Patienten konnten einige Studien jedoch zeigen, dass eine bestehende Kolonisation mit ESBL-E das Risiko erhöht, eine konsekutive Infektion mit ESBL-E, einschließlich einer

Blutstrominfektion, zu erleiden^{7,48,67}. Bei Patienten mit einer durch Chemotherapie ausgelösten Neutropenie, sind Blutstrominfektionen assoziiert mit einer Verlängerung der Krankenhausaufenthalte, erhöhten Kosten und einer erhöhten Sterblichkeit⁸⁸. Die Durchführung eines fäkalen Screenings für ESBL-E bei allen Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen und die frühzeitige Diagnose sowie der rechtzeitige Einsatz einer gezielten Therapie der durch ESBL-E ausgelösten Blutstrominfektionen, könnte ggf. dazu beitragen die Mortalität zu reduzieren⁴⁸.

2.2 Prävention von Infektionen mit ESBL-E

Angesichts der weltweit steigenden Prävalenz von 3GCR-E, insbesondere bei Hochrisiko- Populationen, ist die Suche nach erfolgreichen präventiven Maßnahmen von großer Bedeutung. Bei multiresistenten Erregern werden in Krankenhäusern verschiedene Maßnahmen der Infektionsprävention angewandt. Dazu gehören Kontaktisierungsmaßnahmen wie das Tragen von Handschuhen, Kitteln und weiterer Schutzausrüstung bei Kontakt mit Patienten sowie die Unterbringung von Patienten in separaten Krankenzimmern. Es besteht eine fortlaufende Diskussion darüber, welche Maßnahmen zum Infektionsschutz und zur Eindämmung einer weiteren Ausbreitung von ESBL-E vorgenommen werden sollten. Von einigen Fachgesellschaften, wie beispielsweise der KRINKO, werden strikte Kontaktisierungsmaßnahmen durch eine Unterbringung von betroffenen Patienten mit Hochrisikoprofil in Einzelzimmern befürwortet^{16,54,71}. Aufgrund heterogener Datenlage stimmen die für Deutschland relevanten Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) und der European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) nicht in allen Punkten überein. Im Folgenden wird dies näher erläutert.

2.2.1. Empfehlungen der KRINKO zu Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen

Die Empfehlungen der KRINKO richten sich vornehmlich an Träger und Mitarbeiter von Krankenhäusern. Andere Einrichtungen, wie z.B. Alten- oder Pflegeheime werden hier nicht berücksichtigt. Die Empfehlungen gelten der Prävention der Übertragung von multiresistenten gramnegativen Stäbchenbakterien. Eine ausreichende und korrekte Händehygiene und Flächendesinfektion werden hier als grundlegende Maßnahmen einer jeden Infektionsprävention genannt. Die KRINKO arbeitet mit der Einteilung der multiresistenten gramnegativen Stäbchen je nach ihrem Resistenzverhalten in 3MRGN und 4MRGN ohne Berücksichtigung der jeweils zu Grunde liegenden Resistenzmechanismen. Diese teilweise komplexe Einteilung der Erreger nach Resistenzmustern sollte durch das jeweilige diagnostische Labor erfolgen. Die Kommission empfiehlt alle Patienten mit Besiedlung oder Infektion durch 3MRGN EC oder 3MRGN *Klebsiella spp.* in Risikobereichen zu isolieren. Zu

den Isolierungsmaßnahmen werden Barrieremaßnahmen wie die Verwendung von Schutzkitteln und Handschuhen sowie die Unterbringung der Patienten im Einzelzimmer gezählt. Zu den Risikobereichen gehören solche, in denen Patienten mit einer erhöhten Infektionsgefahr gepflegt werden. In jeden Fall gelten Intensivstationen, inklusive der Neonatologie und hämato-onkologische Stationen als Bereiche mit besonders gefährdeten Patienten. Für Patienten mit einer Besiedelung oder Infektion durch ein 3GCR-E ohne Resistenz gegenüber Fluorchinolonen werden hingegen keine Isolierungsmaßnahmen empfohlen. Bei der Empfehlung der KRINKO zur Isolierung von Patienten mit einer Besiedelung oder Infektion mit 3MRGN EC oder 3MRGN *Klebsiella spp.* handelt es sich um eine Expertenmeinung. Eine ausreichend klare Studienlage als Grundlage dieser Empfehlung existiert bis dato nicht. Außerdem befasst sich die KRINKO mit der Frage, ob generelle Screeningverfahren zum Nachweis von 3MRGN EC und *Klebsiella spp.* durchgeführt werden sollen. Die Durchführung eines aktiven Screenings auf 3MRGN EC oder 3MRGN *Klebsiella spp.* in der endemischen Situation zur Prävention der weiteren Verbreitung wird nicht empfohlen. Jedoch erachtet die KRINKO ein gezieltes Screeningverfahren für Risikopatienten als sinnvoll. Die Sanierung einer Kolonisation mit 3MRGN EC oder *Klebsiella spp.* wird nicht empfohlen, da zurzeit keine erfolgreichen Sanierungskonzepte für diese Mikroorganismen vorliegen. Gegenüber den Empfehlungen für 3MRGN wird die Kontaktisolierung bei Besiedelung oder Infektion mit 4MRGN in allen Bereichen empfohlen⁷¹.

2.2.2. Empfehlungen der ESCMID zur Reduzierung der Transmission multiresistenter gramnegativer Bakterien zwischen Patienten

Wie auch die KRINKO sieht die ESCMID die grundlegenden Hygienemaßnahmen wie beispielsweise die Händehygiene, Flächendesinfektion und Schutzkleidung in Form von Handschuhen und Schutzkitteln für das Personal als Grundvoraussetzung zur Reduzierung der Transmission von Krankheitserregern in Krankenhäusern. Der Einsatz regelmäßiger Schulungen des Personals bezüglich einer korrekten Händehygiene wird empfohlen. Die korrekte Anwendung der Händehygiene soll sich hierbei nach den aktuellen Leitlinien der WHO richten. Bezüglich der Empfehlungen für eine Kontaktisolierung der Patienten, die mit multiresistenten gramnegativen Bakterien besiedelt oder infiziert sind, unterscheidet die ESCMID zwischen verschiedenen Spezies der Enterobacteriaceae, unter anderem zwischen EC und KP. Sie nimmt hierbei jedoch keine Einteilung in 3MRGN und 4MRGN vor. Alle Patienten, die mit ESBL-bildenden *Klebsiella spp.* besiedelt oder infiziert sind, sollen isoliert werden. Das versorgende Personal soll vor Eintreten in das Patientenzimmer einen Schutzkittel sowie Handschuhe anlegen und diese direkt nach Kontakt mit dem jeweiligen Patienten wieder ablegen und anschließend die Hände desinfizieren. Diese Empfehlung wird auch für andere ESBL-E gegeben, mit Ausnahme jedoch von ESBL-bildenden *E. coli* Bakterien. Die Empfehlung für eine Kontaktisolierung wird für EC als konditional angegeben.

Der ESCMID zufolge gibt es für Hochrisikobereiche wie Intensivstationen, Verbrennungszentren und hämato-onkologischen Stationen keine ausreichende Evidenz für die Effektivität von Isolierungsmaßnahmen für Patienten, die mit ESBL- EC besiedelt oder infiziert sind. Demgegenüber führt die ESCMID die möglichen negativen Auswirkungen einer Kontaktisolierung auf die Patientengesundheit als Argument gegen Isolierungsmaßnahmen an⁸⁰. Auf diesen Aspekt wird im folgenden Absatz gesondert eingegangen.

2.2.3. Negative Auswirkungen von Kontaktisolierung

Neben der Effektivität von SCP sollten auch die möglichen negativen Auswirkungen von Einzelzimmerisierungsmaßnahmen auf das Patientenwohl bedacht werden. In einem Review von Abad et al. wurden 16 Studien einbezogen, die sich mit dem Einfluss von Isolierungsmaßnahmen auf die Psyche von Patienten, die Patientenzufriedenheit, die Patientensicherheit und auf die Zeit, welche Pflegepersonal mit der direkten Patientenversorgung verbringt, beschäftigen¹. Ein Großteil dieser Studien zeigte einen negativen Einfluss auf die Psyche der Patienten mit höheren Raten an Depression und Angst aber auch Wut bei isolierten Patienten. Eine Studie von Catalano et al. zeigte einen Zusammenhang zwischen steigenden HADS-Scores (Hospital Anxiety and Depression Scale) und steigender Dauer der Isolierung¹⁵. Wurden isolierte Patienten nicht genügend über ihre Pflegesituation informiert, sank auch die Patientenzufriedenheit. Einige der im Review einbezogenen Studien zeigten, dass das Pflegepersonal durchschnittlich weniger Zeit mit der Pflege isolierter Patienten verbrachte als mit nicht isolierten Patienten. Auch die Patientensicherheit litt unter den Isolierungsmaßnahmen. So konnte eine der berücksichtigten Studien eine bis zu acht-fache Erhöhung unerwünschter Ereignisse in Verbindung mit Fehlern in der pflegerischen Versorgung der isolierten Patienten zeigen. Zu diesen Ereignissen gehören beispielsweise eine lückenhafte Aufzeichnung von Vitalparametern, eine inkomplette Dokumentation, Stürze, Druckulzera und Elektrolytentgleisungen⁷⁹. Bei der Entscheidung zur Etablierung von Isolierungsmaßnahmen sollten auch diese Faktoren immer miteinbezogen und die Vorteile einer Kontaktisolierung den genannten möglichen Nachteilen gegenübergestellt werden.

2.2.4. Bisherige Studienlage zur Effektivität einer Kontaktisolierung

Bisher haben sich verschiedene Studien mit der Effektivität einer Kontaktisolierung zur Vermeidung der Ausbreitung von ESBL-E befasst. Viele dieser Studien kommen zu dem Schluss, dass eine Kontaktisolierung von ESBL-E positiv getesteten Patienten nicht zu einer signifikanten Reduzierung der Verbreitung dieser Erreger führt. Eine Studie aus der Schweiz, die die nosokomiale Transmission von ESBL-E an Einrichtungen der Akutversorgung erfasste, konnte unter 117 Bettnachbarn von ESBL-E positiven Indexpatienten nur 5 (2,8%) Ansteckungen mit identischen Bakterienstämmen feststellen²⁵. Eine spätere, ebenfalls aus

der Schweiz stammende Studie konnte bei 133 Kontaktpatienten, die sich über mindestens 24 Stunden ein Zimmer mit einem ESBL-E tragenden Indexpatienten teilten, nur 2 (1,5%) durch PFGE (pulsed-field Gelelektrophorese) bestätigte Transmissionen nachweisen⁸³. Eine etwas höhere Rate an Transmissionen von ESBL-EC zwischen Patienten mit sich überschneidenden Krankenhausaufenthalten auf einer Intensivstation zeigte sich in einer Studie von Harris et al. Von 1.806 Patienten erwarben 23 (1,3%) eine Kolonisierung mit ESBL-EC während ihres Aufenthaltes. Nur bei 3 (13,0%) dieser 23 Patienten konnte eine nosokomiale Transmission durch den Nachweis von eng verwandten Bakterienstämmen mittels PFGE betätigt werden³¹. Eine 2019 erschienene niederländische Studie vergleicht die Transmissionsraten von ESBL-E in Einzel- versus Mehrbettzimmern. Dazu wurden an 16 verschiedenen Krankenhäusern ESBL-E positive Patienten je nach Studienabschnitt entweder im Einzelzimmer kontaktisoliert oder in einem Mehrbettzimmer unter Kontaktschutzmaßnahmen untergebracht. Unter der Anwendung der Einzelzimmerisolierung, konnte eine Transmission von ESBL-E von einem Indexpatienten zu einem Patienten der gleichen Station bei 11 (4,0%) von 275 Indexpatienten nachgewiesen werden. Im Zeitraum der Anwendung von Kontaktschutzmaßnahmen im Mehrbettzimmer bestätigten sich 14 (7,4%) Transmissionen von 188 Indexpatienten. Anhand dieser Ergebnisse konnte eine Nichtunterlegenheit der Kontaktisolierung im Mehrbettzimmer gegenüber der Isolierung im Einzelzimmer gezeigt werden (Nicht-Unterlegenheitsgrenzwert 10%)⁴¹. Die Ergebnisse der genannten Studien lassen darauf schließen, dass die direkte Transmission von ESBL-E zwischen Patienten nur selten vorkommt. Besonders selten scheint dies für ESBL-EC der Fall zu sein.

2.3 Fragestellung und Ziel der Arbeit

In der Vergangenheit wurde die Effektivität von Kontaktisierungsmaßnahmen zur Eindämmung der nosokomialen Transmission von ESBL-E immer wieder in Frage gestellt. Wiederholt bestätigten Studien niedrige Transmissionsraten von ESBL-EC zwischen Patienten, die unter Standardhygienemaßnahmen gepflegt werden^{25,31,83}. Gleichzeitig bestehen in Bezug auf Kontaktisierungsmaßnahmen für ESBL-EC voneinander abweichende Empfehlungen in Europa und Deutschland (siehe Ausführungen oben). Dieser Umstand bestärkt die Notwendigkeit der Durchführung weiterer klinischer Studien zu dieser Fragestellung. Der Effekt einer Einzelzimmer-Kontaktisolierung auf die Rate nosokomialer Transmissionen von ESBL-EC ist bisher noch nicht prospektiv untersucht worden. Zusätzlich fehlt in vielen Studien die Miteinbeziehung von sequenziellen Screeningverfahren, welche eine Unterscheidung zwischen ambulant und nosokomial erworbenen Transmissionen zulässt und durch die eine direkte Übertragung zwischen Bettnachbarn nachgewiesen werden kann.

Das Ziel dieser prospektiven multizentrischen Longitudinalstudie war es, den Effekt von Einzelzimmer-Kontaktisolierung auf den nosokomialen Erwerb, die Transmissionsraten, die Anzahl von Kolonisationen und Infektionen mit ESBL-EC mit spezifischem Resistenzmuster

(F3GCR-EC) bei Patienten auf hämato-onkologischen Stationen unter Einbeziehung molekulargenetischer Analysen zu bewerten. Die Ergebnisse sollten dazu beitragen, das potenzielle Risiko einer erhöhten Transmissionsrate durch den Verzicht auf Kontaktisierungsmaßnahmen gegenüber den potenziell schädlichen Effekten einer Einzelzimmer-Kontaktisolierung abzuwägen.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Setting

An der CONTAIN-Studie (A hospital-based cohort study in German hematological / oncological wards to assess the effect of contact isolation on nosocomial colonisation with ESBL-producing *Escherichia coli*) nahmen die hämato-onkologischen Stationen vier deutscher Universitätskliniken teil. Dazu gehörten das Universitätsklinikum der RWTH Aachen, das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, das Universitätsklinikum Köln sowie das Universitätsklinikum Tübingen. Die Durchführung des Patientenscreenings auf Kolonisation und Infektion mit (F)3GCR-E durch routinemäßige Rektalabstriche startete am 05.01.2015 und endet am 04.01.2016. In diesem Zeitraum wurden alle Patienten in die Studie miteingeschlossen, die aufgrund ihrer hämato-onkologischen Grunderkrankung für mindestens eine Nacht auf eine der vier hämato-onkologischen Stationen der teilnehmenden Universitätskliniken aufgenommen wurden. Weitere Einschlusskriterien bestanden nicht. Die folgenden Absätze beschreiben die Aufteilung und die Besonderheiten der beiden Patientengruppen anhand ihrer Standortzugehörigkeit.

3.1.1. Allgemeine Standortanforderungen

Jeder der vier Standorte verfolgte folgende Versorgungsstandards. Zur Untersuchung auf intestinale Kolonisation mit (F)3GCR-E wurden bei jedem Patient Rektalabstriche bzw. Stuhlproben innerhalb von 72 Stunden nach Aufnahme, im Verlauf des Aufenthaltes einmal pro Woche und zuletzt innerhalb von 72 Stunden vor Entlassung durchgeführt. Dabei durfte bei positivem Testergebnis keine Behandlung zur Dekolonisierung von (F)3GCR-E am Patienten zum Einsatz kommen. Die eingesetzten mikrobiologischen Untersuchungsmethoden werden im Abschnitt 3.6 beschrieben.

Um eine Einschätzung bezüglich der Effektivität von Kontaktisolierung bei Kolonisation oder Infektion mit (F)3GCR-*Escherichia coli* ((F)3GCR-EC) und (F)3GCR-*Klebsiella pneumoniae* ((F)3GCR-KP) treffen zu können, wurde an den Kliniken ein unterschiedliches Procedere nach Erhalt eines positiven Nachweises verfolgt. Die beiden folgenden Abschnitte beschreiben diese unterschiedlichen Vorgehensweisen. Bei einem Nachweis von 4-MRGN-Erregern, das heißt bei zusätzlichem Vorliegen einer Resistenz gegenüber Carbapenemen sowie bei einem Nachweis von F3GCR-KP, wurden an allen vier Kliniken Kontaktisierungsmaßnahmen durchgeführt. Bei einem Nachweis von 3GCR-EC ohne Resistenz gegenüber Fluorchinolonen wurde an keinem der vier Standorte eine Einzelzimmer-Kontaktisolierung durchgeführt.

3.1.2. Kliniken mit Kontaktisierungsmaßnahmen

Die Universitätskliniken in Hamburg-Eppendorf und Tübingen folgten den Empfehlungen der KRINKO (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention) ⁷¹. Im weiteren Verlauf werden diese als SCP-Standorte (single room contact precautions) beschrieben. Bei der Feststellung einer intestinalen Kolonisation oder Infektion mit F3GCR-EC durch einen Rektalabstrich oder eine Kultur wurde eine Kontaktisolerung des Patienten durchgeführt. Dazu gehörten die Unterbringung in einem Einzelzimmer sowie das Tragen von Schutzhandschuhen und Schutzkittel durch das medizinische Personal und Besucher. Isolierte Patienten waren ihrerseits dazu angehalten, Schutzhandschuhe und Schutzkittel beim Verlassen ihres Zimmers zu tragen. Eine Kontaktisolerung wurde erst dann aufgehoben, wenn mindestens zwei aufeinanderfolgende Screening-Proben negativ ausfielen. Wenn jedoch während des darauffolgenden Aufenthaltes ein Abstrich oder eine Kultur wieder positiv für F3GCR-EC getestet wurde, wurden die Kontaktisolerungsmaßnahmen umgehend wieder aufgenommen. Wurde ein Patient als Träger von F3GCR-EC entlassen, so musste er bei einer darauffolgenden Aufnahme von Beginn an isoliert werden.

3.1.3. Kliniken ohne Kontaktisierungsmaßnahmen

In den Universitätskliniken in Aachen und Köln wurde keine generelle Einzelzimmer-Kontaktisolerung bei einem positiven Testergebnis für die Kolonisation oder Infektion mit F3GCR-EC durchgeführt. Im weiteren Verlauf werden diese als NCP-Standorte (no contact precautions) beschrieben. Die Kliniken verfolgten ausschließlich Standardhygienemaßnahmen einschließlich einer umfassenden Handhygiene. Es wurden nur diejenigen Patienten isoliert, die mit F3GCR-EC kolonisiert oder infiziert waren und gleichzeitig unter Urininkontinenz oder Diarrhöen litten. Diarrhö wurde definiert als das Vorliegen von mehr als drei dünnflüssigen Stühlen pro Tag.

3.2 Datenerhebung

Die Erfassung der Patientendaten erfolgte mit Hilfe einer eigens für die Studie programmierten Datenbank auf dem internetbasierten Dokumentationssystem ClinicalSurveys.net (QuestBack, Oslo, Norwegen). Jeder Aufenthalt eines Patienten, der sich mindestens über eine Nacht auf Station erstreckte, wurde berücksichtigt. Die Dokumentation beinhaltete in Bezug auf die Patienten das Alter und Geschlecht, die zugrundeliegende onkologische oder hämatoonkologische Erkrankung, die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, den Ort von dem ein Patient aufgenommen oder zuverlegt wurde (von zu Hause, von einer anderen Station des gleichen Krankenhauses, aus einem anderen Krankenhaus oder aus einer Langzeitversorgungseinrichtung), die Form der Entlassung (Entlassung nach Hause, Verlegung oder Tod), die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen auf (F)3GCR-E und die Exposition gegenüber Antibiotika nach Klassen sowie die jeweilige Expositionsdauer

(\leq /7 Tage). Im Falle einer Kolonisation oder Infektion mit (F)3GCR-EC oder (F)3GCR-KP wurden zusätzliche Daten erfasst. Dazu gehörten die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchung der jeweiligen Proben (Tage nach Aufnahme, Probenmaterial) und die Dauer der Einzelzimmer-Kontaktisolation in Relation zum Aufnahmedatum. Für Patienten, die positiv auf (F)3GCR-EC und (F)3GCR-KP getestet wurden, wurde die Zimmerbelegung mit Station und Zimmer inklusive Verlegungen innerhalb der Stationen erfasst. Um eine Analyse auf Patientenebene zu ermöglichen, wurden die Daten im Falle mehrfacher Krankenhausaufnahmen kumuliert. Der insgesamt Verbrauch von Antibiotika wurde auf Stationsebene erfasst. Außerdem wurde für jede Station der Verbrauch von Handdesinfektionsmittel ermittelt.

3.3 Multimodales Handhygieneprogramm

Einen wesentlichen Einfluss auf die Infektionskontrolle von multiresistenten Bakterien hat eine ausreichende und gewissenhafte Handhygiene ⁴⁵. Um eine Vergleichbarkeit der stationären Handhygiene-Standards über den gesamten Beobachtungszeitraum zu gewährleisten, wurde an allen Standorten ein multimodales Handhygiene-Programm umgesetzt. Dieses Programm folgte den Strategien der WHO zur Verbesserung der Handhygiene: Save Lives – Clean Your Hands ⁹⁰. Dieses Programm beinhaltete ein theoretisches und praktisches Training des gesamten medizinischen Personals der entsprechenden Stationen und den Aushang von Postern am Arbeitsplatz zur kontinuierlichen Erinnerung an eine korrekte Händedesinfektion. Zusätzlich fand zu vier festgelegten Zeitpunkten im Verlauf des Studienzeitraums eine Überprüfung des korrekten Gebrauchs von Handdesinfektionsmittel statt mit anschließender Rückmeldung an das Personal.

3.4 Definitionen

1. Das Ereignis einer neu aufgetretenen nosokomialen Kolonisation oder Infektion mit 3GCR-EC oder F3GCR-EC wurde definiert als eine positive Kultur aus einem Rektalabstrich oder einer anderen Patientenprobe, die mehr als 72 Stunden nach Aufnahme eines initial negativ getesteten Patienten genommen wurde. Das Datum dieses Ereignisses wurde festgelegt als der Tag, an dem der Rektalabstrich oder die Kultur entnommen wurde.
2. Eine Dekolonisation war dann gegeben, wenn zwei aufeinanderfolgende fäkale Kulturen negativ auf 3GCR-EC bzw. F3GCR-EC getestet wurden.
3. Die Patient-zu-Patient Übertragung wurde definiert als die Isolation nah verwandter Isolate von zwei oder mehr Patienten der gleichen Station mit sich überschneidenden Krankenhausaufenthalten.

4. Eine nahe Verwandtschaft der Isolate war bei einer maximalen Anzahl von zehn Alleldifferenzen, festgestellt durch cgMLST, gegeben. Eine genauere Erläuterung des cgMLST findet sich in Abschnitt 3.6.10.

3.5 Endpunkte

Der primäre Endpunkt wurde als die Inzidenz der nosokomialen Kolonisation oder Infektion mit 3GCR-EC und F3GCR-EC festgelegt. Die Nicht-Unterlegenheit bei dem Vergleich von NCP- gegenüber SCP-Standorten wurde definiert als eine Differenz dieser Inzidenz von weniger als 5%.

Folgende sekundäre Endpunkte wurden festgelegt:

1. Die Rate der Patient-zu-Patient Transmissionen von 3GCR-EC und F3GCR-EC. Eine potenzielle Transmission wurde bei mittels cgMLST bestätigter naher Verwandtschaft (Grenze zehn Alleldifferenzen) der Isolate angenommen. Als bestätigt galt die Transmission, wenn sich die Krankenhausaufenthalte der jeweils betroffenen Patienten zeitlich und räumlich (mindestens Aufenthalt auf der gleichen Station) überschneiden.
2. Die Rate der intestinalen Kolonisation mit 3GCR-EC und F3GCR-EC aller Patienten.
3. Die Rate der Blutstrominfektionen mit 3GCR-EC und F3GCR-EC aller Patienten, definiert als die Isolation von 3GCR-EC und F3GCR-EC aus einer Blutkultur.
4. Die Rate der Blutstrominfektionen mit 3GCR-EC und F3GCR-EC bei bereits kolonisierten Patienten.
5. Der Anteil von Wiederaufnahmen, die mit einer 3GCR-EC und F3GCR-EC Infektion assoziiert wurden.

Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit liegt auf dem Einfluss von Kontaktisolierungen auf (F)3GCR-EC Raten. Da die Fähigkeit der ESBL-Produktion zwischen den Spezies durch Plasmide übertragen werden kann (horizontaler Gentransfer), könnten sich Effekte der Kontaktisolierung von (F)3GCR-EC positiven Patienten auch auf die Raten von (F)3GCR-KP auswirken. Obwohl diese Übertragung als sehr seltenes Ereignis in der klinischen Praxis angesehen wird, sollte jedes potenzielle Risiko für Patienten an den Standorten ohne Einzelzimmer-Kontaktisierungsmaßnahmen mit Nachweis von (F)3GCR-EC überprüft werden. Entsprechend wurden alle erfassten Daten auch für die KP ausgewertet und folgende Sicherheitsendpunkte festgelegt:

1. Die Rate der intestinalen Kolonisation mit F3GCR-KP aller Patienten, definiert als die Isolation von F3GCR-KP aus dem Material des Fäkalscreenings.
2. Die Rate der Blutstrominfektionen mit F3GCR-KP aller Patienten, definiert als die Isolation von F3GCR-KP aus einer Blutkultur.

3. Die Rate der Blutstrominfektionen mit F3GCR-KP bei bereits kolonisierten Patienten. Andere Spezies der Familie der ESBL-bildenden Enterobacteriaceae wurden im mikrobiologischen Labor erfasst, sind jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit.

3.6 Mikrobiologische Methoden

Für die mikrobiologischen Analysen wurde allen Standorten ein Laborprotokoll bereitgestellt.

3.6.1. Probengewinnung

Als Material für das Screening auf (F)3GCR-E diente ein tiefer rektaler Abstrich. Wenn kein Abstrich verfügbar war, diente eine Stuhlprobe als Probenmaterial. Für die Gewinnung eines rektalen Abstrichs kamen ein Geltupfer oder eSwab (Artikelnummer 480CE, Standard Nylon-Flockfaser-Abstrichtupfer für Rachen, Rektum und Stuhl; Hain Life Science) zum Einsatz. Der Tupfer wurde ca. 1,5 cm tief rektal eingeführt und dreimal rotiert, um ausreichend Material zu gewinnen. Anschließend wurde der Tupfer entfernt und in das zugehörige, mit Patientennamen und Datum beschriftete, Transportröhrchen überführt. Für die Gewinnung einer Stuhlprobe sollte ein ebenfalls mit Patientennamen und Datum gekennzeichnetes Probengefäß bis zur Hälfte mit Stuhl gefüllt werden. Jeder Probe wurde ein Materialbegleitbogen mit den Angaben Patientennamen, Geburtsdatum, Datum der stationären Aufnahme, jeweilige Klinik/Abteilung, Station, Datum der Probenentnahme, Untersuchungsmaterial und Fragestellung ESBL-Bildner ja oder nein beigelegt. Die Lagerung und der Transport der Proben in das mikrobiologische Labor durften insgesamt nicht länger als 24 Stunden dauern.

3.6.2. Materialanlage und Ablesung

Für die Materialanlage im Routinelabor wurde der Rektalabstrich bzw. das Stuhlmaterial auf eine chromID® ESBL-Platte (bioMérieux, Nürtingen) ausplattiert. Zusätzlich wurde eine Blutagarplatte und ein Selektivmedium zum Screening auf Carbapenem-Resistenz verwendet. Anschließend erfolgte eine Inkubation der Platten bei $35\pm 1^\circ\text{C}$ für 18-24 Stunden.

Bei sichtbarem Bakterienwachstum auf einer chromID® ESBL- oder Carbapenem-Platte erfolgte die genaue Speziesidentifizierung und Resistenztestung wie im nachfolgenden Absatz beschrieben. Sofern nach 18-24 Stunden kein Wachstum erkennbar war, wurde das Ergebnis als negativ gewertet.

3.6.3. Speziesidentifizierung und Resistenztestung

Für die Speziesidentifizierung und Resistenztestung erfolgte die Subkultivierung der Enterobacteriaceae-Kolonien der chromID® ESBL-Platte auf MacConkey-Agar. Zur Identifizierung der Bakterienspezies wurde anschließend die Massenspektrometrie (MALDI-ToF MS) eingesetzt.

Die MALDI-ToF MS (matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry) beruht auf der Analyse ribosomaler Proteine. Hierbei werden die Proteine der zu untersuchenden Mikroorganismen in einem Hochvakuum durch Laserbeschuss freigesetzt und ionisiert. Die entstandenen Ionen werden dann in einem elektrischen Feld beschleunigt. Die Masse der beschleunigten Analyten (Proteine) und ihr Ionisierungsgrad nehmen dabei Einfluss auf die Flugzeit, sodass die unterschiedlichen Massen der einzelnen Analyten bestimmt und zu einem Gesamtspektrum zusammengefasst werden können. Die MALDI-ToF-MS erfasst das für die jeweilige Bakterienspezies spezifische Spektrum der vorhandenen Biomarker und ermöglicht so eine Speziesdifferenzierung ⁷⁶.

Die anschließende Resistenztestung erfolgte mit dem automatisierten System Vitek2 (bioMérieux) unter Verwendung der Resistenzkarte AST N248, alternativ mit N223 oder N232 für Enterobakterien. Die Interpretation der Ergebnisse erfolgte nach den Vorgaben von EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

3.6.4. ESBL-Bestätigungstest

Der Bestätigungstest zum Nachweis einer ESBL-Bildung erfolgte mittels eines Combination Disc Test (CDT) nach den Vorgaben des CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute). Zur Durchführung des Testes wurde eine 90mm Müller-Hinton Platte mit einer Suspension von 0,5 McFarland beimpft. Nach Abwarten einer Trockenzeit von 1-2 Minuten wurden sechs Antibiotikaplättchen hinzugefügt. Bei den Antibiotikaplättchen handelte es sich um Cefotaxim, Ceftazidim, Cefepim, jeweils einmal in Verbindung mit und einmal ohne Clavulansäure (Hersteller MAST Diagnostika, Reinfeld), mit den Produktnummern D 62 C (Cefotaxim±Clavulansäure); D 63 C (Cefepim±Clavulansäure) und D 64 C (Ceftazidim±Clavulansäure). Der ESBL-Bestätigungstest wurde als positiv gewertet, wenn der Hemmhofdurchmesser durch den Betalaktamaseinhibitor Clavulansäure ≥ 5 mm zunahm. Für *Klebsiella oxytoca* entfiel die Bewertung für die Kombination Cefotaxim/Cefotaxim + Clavulansäure.

Unabhängig vom ESBL-Bestätigungstest, wurde jedes Enterobacteriaceae-Isolat mit Resistenz gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen auf das Vorliegen einer AmpC β -Laktamase überprüft. Dazu wurde ebenfalls ein CDT angewendet. Für die Testung auf AmpC wurde er jeweils mit Cefoxitin und Cefoxitin plus Cloxacillin durchgeführt. Zunächst wurde eine 90mm Müller-Hinton-Platte mit einer Suspension von 0,5 McFarland beimpft und eine ein- bis zweiminütige Trockenzeit abgewartet. Anschließend wurden die Antibiotikaplättchen Cefoxitin 30 μ g (FOX 30) und Cefoxitin 30 μ g/Cloxacillin 200 μ g (FOC 230) (Liofilchem, Roseto degli Abruzzi, Italy) hinzugefügt. Eine Resistenz gegenüber Cefotixin und die damit verbundene AmpC-Bildung bestätigt sich bei einem Hemmhofdurchmesser von ≤ 18 mm. Bei Cefoxitin+Cloxacillin bestätigt sich die AmpC-Bildung bei einer Zunahme des

Hemmhofdurchmessers von $\geq 4\text{mm}$ ⁶². Die Testung auf AmpC entfiel, falls Cefoxitin bereits mittels Vitek2, Etest oder Agardiffusion als sensibel getestet wurde.

3.6.5. Nachweis der Carbapenemresistenz

Um eine Resistenz gegenüber Carbapenemen nachzuweisen, wurde zunächst die minimale Hemmhofkonzentration (MHK) der Carbapeneme bestimmt. War die MHK für Meropenem und Imipenem $\geq 0,5\text{ mg/L}$ im Vitek2 erhöht, erfolgte die Überprüfung der gemessenen MHKs mittels Epsilon-Meter-Test (Etest) für Ertapenem, Meropenem und Imipenem. Zur phänotypischen Bestätigung konnte ein modifizierter Hodge-Test, ein Inhibitoren-basierter Test oder ein Carba-NP Test eingesetzt werden. Bei jedem Hinweis auf das Vorliegen einer Carbapenemase, folgte eine molekularbiologische Bestimmung des Carbapenemase-Gens.

3.6.6. Studienbezogene Ergebnisdokumentation und Stammasservierung

Die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen wurden in einer eigenen Excel-Tabelle je Standort erfasst und zusammengefasst lokal in die Studiendatenbank übertragen.

Die Asservierung der Stämme erfolgte im wissenschaftlichen Labor. Alle Enterobacteriaceae-Isolate mit Resistenz gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen (sowohl ESBL-Bildner als auch AmpC-positive Enterobacteriaceae, oder Isolate mit Carbapenemresistenz) wurden registriert und bei -80°C aufbewahrt. Jedem Isolat wurde eine Studienisolat-Nummer zugeordnet. Wenn mehrere 3GCR-E oder zwei unterschiedliche Spezies aus einer Probe isoliert wurden, erfolgte eine zusätzliche Nummerierung. Auch Blutkulturisolate von 3GCR- bzw. Carbapenem-resistenten Enterobacteriaceae wurden aufbewahrt, damit auch diese in die Typisierungsuntersuchungen eingeschlossen werden konnten.

3.6.7. Molekularer Nachweis von ESBL-Genotypen

Eine Auswahl der asservierten *Escherichia coli*- und *Klebsiella pneumoniae*-Isolate mit Resistenz gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen wurden auf das Vorliegen der in Deutschland am häufigsten vorkommenden ESBL-Genotypen CTX-M, SHV und TEM untersucht. Es wurden jeweils das erste und letzte Isolat eines jeden Patienten, sowie alle Isolate mit einem abweichendem Resistenzmuster in mindestens einem MHK-Wert von \geq drei Log-Stufen einer PCR für die ESBL-Genotypen unterzogen. Hierzu wurde eine DNA-Isolierung von den frischen Kulturen unter Verwendung des Mo Bio UltraClean Microbial DNA Isolation Kit (Mo Bio Laboratories, Inc., USA) durchgeführt. Um die DNA-Isolate auf das Vorliegen einer ESBL der Gruppe CTX-M-1, CTX-M-2 oder CTX-M-9 zu untersuchen, wurde das Verfahren der Multiplex II PCR angewendet. Mittels anschließender Gelelektrophorese konnte dann eine Zuordnung zu einer CTX-M-Gruppe anhand der Amplikonlänge erfolgen. Konnte ein Isolat in der Multiplex II PCR keiner CTX-M-Gruppe zugeordnet werden, wurde es auf das Vorliegen eines SHV- oder TEM-Genotyps getestet. Dazu wurde zunächst eine Single Plex PCR für TEM und SHV durchgeführt. Anschließend wurde das PCR-Produkt aufgereinigt und mit den

gleichen Primern der PCR sequenziert. Die Zuordnung der erhaltenen DNA-Sequenzen zu einem TEM- oder SHV-Typ erfolgte mit Hilfe des Basic Local Alignment Search Tool (BLAST). Bei dem BLAST handelt es sich um einen Algorithmus, welcher DNA-Sequenzen mit bereits in einer Datenbank vorhandenen Sequenzen vergleicht und die statistische Signifikanz der Übereinstimmung berechnet.

Dieser Sequenzabgleich und die damit einhergehende Zuordnung zu TEM- oder SHV-Typen war notwendig, da nicht alle TEM- und SHV-Genotypen für eine ESBL-Typ Betalaktamase kodieren. Einige Isolate können eine Wildtyp TEM/SHV oder eine Schmalspektrum-Betalaktamase enthalten.

3.6.8. Molekulare Typisierung von ESBL-Isolaten

Zur Nachverfolgung möglicher nosokomialer Übertragungen von 3GCR-E war eine genaue Typisierung der ausgewählten *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae* Isolate notwendig. Die Typisierung erfolgte im ersten Schritt mittels DiversiLab (bioMérieux). Das DiversiLab System basiert auf der Nutzung der repetitive extragenic palindromic PCR (rep-PCR) und wird für die genotypische Charakterisierung von Bakterien genutzt ²¹. Mithilfe des DiversiLab konnten die Stammidentitäten genauer bestimmt und Hinweise für eine mögliche Stammverwandtschaft gegeben werden. Eine mögliche Verwandtschaft der Isolate wurde bei einem Ähnlichkeitsindex von >95% durch die rep-PCR angenommen. Diese Isolate wurden zur weiteren Bestimmung dem Verfahren einer Ganzgenomsequenzierung (whole genome sequencing, WGS) und des core-genome multi-locus sequence typing (cgMLST) unterzogen.

3.6.9. Whole genome sequencing (WGS)

Das WGS ist ein Prozess, bei dem die komplette DNA-Sequenz des gesamten Genoms eines Isolates ermittelt und anschließend mit einer Datenbank verglichen wird. Die Sequenzierung erfolgte auf einem Illumina NextSeq 500 (Illumina GmbH, München) Mithilfe des Nextera XT library preparation kit (Illumina GmbH) nach Herstellerangaben. Die ausgelesenen Sequenzen wurden dann mittels der Software Velvet als Teil der SeqSphere molecular typing Software erneut zusammengefügt und anschließend zur Bestimmung der antimikrobiellen Resistenzdeterminanten (Ridom GmbH, Münster) und für das cgMLST genutzt ⁸.

3.6.10. Core genome multi-locus sequence typing (cgMLST)

Bei der cgMLST handelt es sich um eine molekulare Typisierungsmethode, welche durch die Bestimmung von Sequenztypen die eindeutige Charakterisierung von bakteriellen Isolaten ermöglicht. Dazu werden Sequenzen des Kerngenoms verglichen. Gegenüber der 7-loci ST (7-loci sequence typing), bei der sich die Typisierung auf die Nucleotidsequenzen von sieben sogenannten „Housekeeping-Genen“ beschränkt, werden bei der cgMLST deutlich mehr Genloci für die Typisierung genutzt ^{52,85}. Im Falle von *E. coli* betrachtet das cgMLST 2.936 Allele. Die cgMLST bietet somit eine deutlich bessere Auflösung als die 7-loci ST ⁵³.

Um das cgMLST Gen-Set zu ermitteln, wurde ein genomweiter Gen-zu-Gen-Vergleich durchgeführt. Dazu wurde die cgMLST Target Definer-Funktion (Version 1.1) der SeqSphere+-Software (Ridom GmbH) mit vorgegebenen Parametern genutzt ⁷⁴.

Der *E. coli* Stamm CFT073 diente hierbei als Referenz-Genom (NC_004431.1). Das Basic Local Alignment Search Tool (BLAST, Version 2.2.12) wurde für den paarweisen Vergleich mit den *E. coli* Query-Genomen genutzt. Die EnteroBase-Datenbank (<https://enterobase.warwick.ac.uk/>) diente zur Bestimmung der 7-Loci ST. Die Identifizierung der antimikrobiellen Resistenzgene erfolgte mithilfe des ResFinder tool (<https://cge.cbs.dtu.dk/services/ResFinder/>) ⁸.

3.7 Statistische Analyse

Während der Planung der Studie wurde die für die Beantwortung der Fragestellung des Einflusses der Kontaktisolierung auf die F3GCR-EC Raten notwendige Mindestfallzahl berechnet. Dazu wurde zunächst eine Nicht-Unterlegenheitsprüfung geplant. Unter Berücksichtigung der negativen Folgen einer Kontaktisolierung (siehe Abschnitt 2.2.3) wurde eine Nicht-Unterlegenheitsgrenzwert (Non-inferiority margin) von 5% als klinisch relevant festgelegt.

Die Berechnung der benötigten minimalen Fallzahl erfolgte mittels AdDPLAN 6 (AdDPLAN Inc., Köln). Es wurde angenommen, dass die insgesamt Rate der nosokomial erworbenen Kolonisation und Infektion mit F3GCR-EC 9,5% beträgt und dass die einseitige Typ-I-Fehlerrate bei 2,5% liegt. Davon ausgehend wurde eine minimale Fallzahl von 557 Patienten pro Gruppe benötigt, um eine Nicht-Unterlegenheit mit einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 5% zu demonstrieren. Letztendlich wurde die vordefinierte Nicht-Unterlegenheitsgrenze jedoch nicht für die statistische Analyse angewendet, da die beobachtete Rate deutlich unter 9,5% lag. Stattdessen wurden für alle Endpunkte Risikoquoten (Hazard ratios) mit 95%-Konfidenzintervallen berechnet. Ein zweiseitiger p-Wert <0,05 wurde als signifikant für alle Analysen gewertet ⁸.

Alle relevanten Daten wurden mit dem Dokumentationssystem ClinicalSurveys.net erfasst. Zu Beginn der Datenanalyse wurde ein Datenbankexport von allen, für diese Studie wichtigen Informationen, aus der ClinicalSurveys-Datenbank durchgeführt. Die Plausibilitätsprüfung, Bereinigung und Aufarbeitung der Patientendaten erfolgten mittels Microsoft Office Excel 2016. Die statistische Auswertung erfolgte mit der SPSS-Software von IBM (SPSS Statistics, Version 25; IBM, Armonk, New York, USA).

Zur Darstellung der Datenverteilung innerhalb der Gruppen wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten, der Median, der Mittelwert, sowie der Interquartilsabstand bestimmt. Die Gruppen wurden mittels Pearson's Chi-Quadrat Test, exaktem Fisher-Test, Mann-Whitney-U Test oder T-Test verglichen. Welche Methode jeweils zum Einsatz kam, wird in den Ergebnistabellen angegeben.

Alle Berechnungen wurden jeweils einmal auf Patientenebene und einmal auf Ebene der Krankenhausaufenthalte ausgeführt. In letzterem Fall wurde jeder Krankenhausaufenthalt einzeln gezählt.

Um den Effekt der Kovariaten auf die Subdistribution Hazard Ratio (SHR) der konkurrierenden Risiken (competing risks, in diesem Fall: letzte Entlassung innerhalb der Studienlaufzeit, Tod, ambulant erworbene 3GCR-EC bei der nächsten Aufnahme) abschätzen zu können, wurde das Fine-Gray distribution hazard regression Modell verwendet. Es wurden mehrere Krankenhausaufenthalte eines Patienten berücksichtigt⁸. Das Fine-Gray distribution hazard regression Modell wurde mithilfe von STATA (Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP) erstellt. Zu den untersuchten Variablen gehörten die Standortzugehörigkeit zu NCP- oder SCP-Standort, das Alter der Patienten in Jahren nach Kategorien (≤ 40 Jahre; 41-60 Jahre, > 60 Jahre), das Geschlecht (männlich/weiblich), die zugrundeliegende Erkrankung in vier Kategorien (akute Leukämie, Lymphom, Solider Tumor, Andere) und die Exposition gegenüber Antibiotika sowie die Dauer der Exposition in den Kategorien (keine Exposition, ≤ 7 Tage, > 7 Tage). Bezüglich der Exposition gegenüber Antibiotika wurde zum einen festgestellt, ob während des Studienzeitraumes eine Antibiotikatherapie generell stattgefunden hat und zum anderen, welche Antibiotikaklasse je Patient beziehungsweise je Krankenhausaufenthalt zum Einsatz kam. Diese berücksichtigten Variablen wurden basierend auf den festgestellten demographischen Unterschieden zwischen den Gruppen und der zuvor identifizierten Risikofaktoren für eine Kolonisation oder Infektion mit 3GCR-EC ausgewählt.

Mithilfe der folgend angegebenen Formeln wurden die Anzahl der Patienten und Krankenhausaufenthalte bestimmt, die gescreent werden müssten (number needed to screen) und bei denen anschließend eine Kontaktisolierung durchgeführt werden müsste, um eine nosokomiale Kolonisation oder Infektion mit F3GCR-EC zu verhindern. Die Berechnungen wurden auch durchgeführt, um die Anzahl der Patienten und der Krankenhausaufenthalte zu ermitteln, die gescreent werden müssten, um eine Transmission zwischen Patienten zu verhindern. Es wurde außerdem die Anzahl an Screeningproben bestimmt, die durchgeführt werden müsste und auf die entsprechende Kontaktisierungsmaßnahmen erfolgen müssten, um eine nosokomiale Kolonisation oder Infektion mit F3GCR-EC oder eine Transmission zwischen Patienten zu verhindern. Zu diesem Zweck wurde die Menge, der in den zwei Gruppen entnommenen Screeningproben, bestimmt. Die Zählung der Proben endete mit dem Nachweis von F3GCR-EC⁸.

$$\text{NNT} = 1/(\text{EE}/(\text{EE}+\text{EN})) - \text{CE}/(\text{CE}+\text{CN})$$

NNT: Anzahl der Proben/Krankenhausaufenthalte/Patienten, die entnommen/gescreent werden müssen, um ein Ereignis zu verhindern

EE: Anzahl der Ereignisse (Proben, Krankenhausaufenthalte oder Patienten mit nosokomial erworbenen F3GCR-EC/ mit Transmission von F3GCR-EC zwischen zwei Patienten) an SCP-Standorten

CE: Anzahl der Ereignisse in der Kontrollgruppe (NCP-Standort)

EN: Anzahl der Negativereignisse (Anzahl entnommener Proben der Krankenhausaufenthalte oder der Patienten ohne Nachweis/Transmission von F3GCR-EC) an SCP-Standorten

CN: Anzahl der Negativereignisse in der Kontrollgruppe (NCP-Standort)

8

3.8 Bettnachbar-Tracking

Um die Transmissionen zwischen Bettnachbarn feststellen zu können, wurden an einem NCP-Standort alle Bettnachbarn der Indexfälle nachverfolgt. Zu diesem Zweck wurden alle Aufnahmen von Patienten mit positivem Kolonisationsstatus für F3GCR-EC als Indexaufnahmen definiert. Anschließend wurde der F3GCR-EC-Kolonisationsstatus aller Bettnachbarn, die für mindestens eine Nacht das Zimmer mit der Indexaufnahme teilten, nachverfolgt.

3.9 Ethikvotum

Das Studienprotokoll wurde den zuständigen Ethikkommissionen in Aachen, Hamburg, Köln und Tübingen vorgelegt und von diesen bewilligt (Studennummer der Ethikkommission der Universität zu Köln: UKK13-347). Eine individuelle Patienteneinwilligung war im Rahmen dieser Beobachtungsstudie nicht notwendig.

3.10 Finanzierung

Die Studie wurde durch projektbezogene Gelder des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) finanziert. Es wurde von Seiten des DZIF weder Einfluss auf das Design, die Durchführung oder die Analyse der Studie genommen, noch war es in den Prozess der Publikation miteinbezogen.

4. Ergebnisse

In dem einjährigen Zeitraum vom 05.01.2015 bis zum 04.01.2016 konnten insgesamt 2.968 Patienten mit insgesamt 5.881 Krankenhausaufenthalten in die Studie eingeschlossen werden. Davon befanden sich 1.386 Patienten mit 2.833 Krankenhausaufenthalten an NCP-Standorten und 1.582 Patienten mit 3.048 Krankenhausaufenthalten an SCP-Standorten.

4.1 Demografie des Patientenkollektivs und Charakteristika der Aufenthalte

In Tabelle 1 werden die demografischen Charakteristika der Patienten aufgeführt. Die Verteilung der Altersgruppen war zwischen den beiden Gruppen vergleichbar. Der Median des Alters in Jahren betrug 62 Jahre an NCP- und 63 Jahre an SCP-Standorten ($p=0,067$). Die Verteilung der Geschlechter war ebenfalls ähnlich. Insgesamt waren mit 57,3% an NCP-Standorten und 58,7% an SCP-Standorten mehr Patienten männlich als weiblich. Signifikante Unterschiede fanden sich hingegen bei der Verteilung der zugrunde liegenden hämatoonkologischen und onkologischen Erkrankungen ($p<0,001$). Während an NCP-Standorten die Lymphome mit 39,2% den größten Anteil der Grunderkrankungen bildeten, waren an SCP-Standorten die soliden Tumore mit 34,8% am häufigsten vertreten (vgl. Tabelle 1). Die kumulierte Dauer der Krankenhausaufenthalte war an NCP-Standorten länger mit einem Median von 15 Tagen, verglichen mit einem Median von 11 Tagen an SCP-Standorten ($p<0,001$). Betrachtet man die Aufenthaltsdauer nach Kategorien, zeigt sich, dass an NCP-Standorten die meisten Patienten (27,6%) zwischen 14 und 29 Tagen aufgenommen wurden. An SCP-Standorten fielen die meisten Patienten (30,8%) in die Kategorie der Aufnahmedauer bis maximal sechs Tage. Die Exposition gegenüber Antibiotika beliebiger Klassen war an SCP-Standorten mit 71,6% insgesamt häufiger im Gegensatz zu 61,2% an NCP-Standorten ($p<0,001$). Von den aufgeführten Antibiotikaklassen wurden an allen Standorten am häufigsten Beta-Lactam-Betalactamase-Inhibitor-Kombinationen (BLBLI) verabreicht. Die Häufigkeiten des Einsatzes der anderen aufgeführten Antibiotikaklassen ist je nach Standorttyp jedoch unterschiedlich. Auf Ebene der Krankenhausaufenthalte betrachtet, zeigten sich ähnliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (vgl. Tabelle 2).

An allen Standorten wurden die meisten Patienten von zu Hause aufgenommen und auch wieder ins häusliche Umfeld entlassen. Den größten Anteil der Patienten, die von einer anderen medizinischen Versorgungseinrichtung aufgenommen wurden, bildeten an allen Standorten die internen Übernahmen von anderen Stationen innerhalb des gleichen Krankenhauses. Mit 0,2% an NCP-Standorten und 1,0% an SCP-Standorten wurden vergleichsweise wenige Patienten aus Langzeit-Pflegeeinrichtungen übernommen. Während des einjährigen Studienzeitraumes verstarben 105 Patienten (7,5%) an NCP-Standorten und 81 Patienten (5,1%) an SCP-Standorten.

Tabelle 1: Charakteristika des Patientenkollektivs

	NCP n=1386	SCP n=1582	p-Wert
Alter in Jahren: Median (IQA)	62 (50-72)	63 (52-72)	0,067§
Alter nach Kategorie, n (%)			0,041†
≤ 40 Jahre	212 (15,3)	203 (12,8)	
41 - 60 Jahre	440 (31,7)	474 (30,0)	
>60 Jahre	734 (53,0)	905 (57,2)	
Geschlecht männlich, n (%)	794 (57,3)	928 (58,7)	0,456§
Grunderkrankung, n (%)			<0,001†
Akute Leukämie	179 (12,9)	288 (18,2)	
Lymphom	544 (39,2)	436 (27,6)	
Solider Tumor	474 (34,2)	550 (34,8)	
Andere	189 (13,6)	308 (19,5)	
Patienten mit multiplen Aufenthalten, n (%)	572 (41,2)	588 (37,2)	0,001§
Anzahl der Aufenthalte pro Patient: Median (IQA; R)	1 (1-2; 1-16)	1 (1-2; 1-14)	0,005§
Kumulierte Aufenthaltsdauer in Tagen: Median (IQA)	15 (7-30)	11 (5-27)	<0,001§
Kumulierte Aufenthaltsdauer nach Kategorie, n (%)			<0,001†
≤ 6 Tage	304 (21,9)	487 (30,8)	
7-13 Tage	339 (24,5)	391 (24,7)	
14-29 Tage	383 (27,6)	334 (21,1)	
>29 Tage	360 (26,0)	370 (23,4)	
Exposition gegenüber beliebiger Antibiotikaklasse, n (%)	848 (61,2)	1132 (71,6)	<0,001§
Kumulierte Exposition gegenüber BLBLI, n (%)			<0,001†
Keine	1029 (74,2)	925 (58,5)	
≤7 Tage einmal während eines Aufenthaltes	193 (13,9)	349 (22,1)	
Insgesamt längere Exposition	164 (11,8)	308 (19,5)	
Kumulierte Exposition gegenüber 3GC, n (%)			<0,001†
Keine	1241 (89,5)	1339 (84,6)	
≤7 Tage einmal während eines Aufenthaltes	94 (6,8)	135 (8,5)	
Insgesamt längere Exposition	49 (3,5)	108 (6,8)	
Kumulierte Exposition gegenüber Fluorchinolonen, n (%)			<0,001†
Keine	1239 (89,4)	1032 (65,2)	
≤7 Tage einmal während eines Aufenthaltes	97 (7,0)	255 (16,1)	
Insgesamt längere Exposition	50 (3,6)	295 (18,7)	
Kumulierte Exposition gegenüber Carbapenemen, n (%)			<0,001†
Keine	1174 (84,7)	1195 (75,5)	
≤7 Tage einmal während eines Aufenthaltes	104 (7,5)	152 (9,6)	
Insgesamt längere Exposition	108 (7,8)	235 (14,9)	

	NCP n=1386	SCP n=1582	p-Wert
Kumulierte Exposition gegenüber Glycopeptiden, n (%)			<0,001†
Keine	1285 (92,7)	1311 (82,9)	
≤7 Tage einmal während eines Aufenthaltes	45 (3,2)	126 (8,0)	
Insgesamt längere Exposition	56 (4,0)	145 (9,2)	
Kumulierte Exposition gegenüber anderer Antibiotikaklasse, n (%)			<0,001†
Keine	781 (56,3)	787 (49,7)	
≤7 Tage einmal während eines Aufenthaltes	264 (19,0)	381 (24,1)	
Insgesamt längere Exposition	341 (24,6)	414 (26,2)	

SCP: single room contact precautions; IQA: Interquartilsabstand; R: Spannweite; BLBLI: Beta-Lactam Betalactamase Inhibitor Kombinationen; 3GC: Drittgenerations-Cephalosporine

^a Die Exposition wurde für jeden Aufenthalt in Kategorien (Keine, ≤7 Tage, >7 Tage) erfasst und anschließend auf Patientenebene kumuliert

† Pearson's χ^2 test

§ Fisher's exact test

\$ Mann-Whitney U Test

Quelle: In Anlehnung an Biehl et al., 2019⁸

Tabelle 2: Charakteristika der Krankenhausaufenthalte

	NCP n=2833	SCP n=3048	p-Wert
Aufenthaltsdauer in Tagen: Median (IQA)	8 (5-14)	7 (4-14)	<0,001\$
Aufenthaltsdauer bis zur Kolonisation/Infektion mit F3GCR-EC*: Median (IQA)	10,5 (7-14,3)	9 (7-12,5)	0,388\$
Exposition gegenüber beliebiger Antibiotikaklasse während eines Aufenthaltes (%)	1402 (49,5)	2038 (66,9)	<0,001§
Exposition gegenüber BLBLI (%)			<0,001†
Keine	2428 (85,7)	2191 (71,9)	
≤ 7 Tage	249 (8,8)	570 (18,7)	
> 7 Tage	156 (5,5)	287 (9,4)	
Exposition gegenüber 3GC (%)			<0,001†
Keine	2672 (94,3)	2762 (90,6)	
≤ 7 Tage	116 (4,1)	178 (6,9)	
> 7 Tage	45 (1,6)	108 (3,5)	
Exposition gegenüber Fluorchinolonen (%)			<0,001†
Keine	2663 (94,0)	2230 (73,2)	
≤ 7 Tage	125 (4,4)	515 (16,9)	
> 7 Tage	45 (1,6)	303 (10,0)	
Exposition gegenüber Carbapenemen (%)			<0,001†
Keine	2584 (91,2)	2556 (83,8)	
≤ 7 Tage	140 (4,9)	231 (7,6)	
> 7 Tage	109 (3,8)	261 (8,6)	

	NCP <i>n</i> =2833	SCP <i>n</i> =3048	p-Wert
Exposition gegenüber Glycopeptiden			<0,001†
Keine	2717 (95,9)	2702 (88,6)	
≤ 7 Tage	60 (2,1)	184 (6,0)	
> 7 Tage	56 (2,0)	162 (5,3)	
Exposition gegenüber anderen Antibiotikaklassen			<0,001†
Keine	1805 (63,7)	1612 (52,9)	
≤ 7 Tage	739 (26,1)	1108 (36,4)	
> 7 Tage	289 (10,2)	328 (10,8)	
Aufnahme von (%):			0,000†
Anderem Krankenhaus	181 (6,4)	198 (6,5)	
Anderer Station im gleichen Krankenhaus	396 (14,0)	697 (22,7)	
Langzeit-Pflegeeinrichtung	6 (0,2)	29 (1,0)	
Zu Hause	2231 (78,8)	2007 (65,8)	
Unbekannt	19 (0,7)	117 (3,8)	
Entlassung nach (%):			0,000†
Anderer Station oder Krankenhaus	217 (7,7)	254 (8,3)	
Langzeit-Pflegeeinrichtung	21 (0,7)	60 (2,0)	
Patient verstorben	105 (3,7)	81 (2,7)	
Nach Hause	2424 (85,6)	2526 (82,9)	
Ende der Studie	40 (1,4)	57 (1,9)	
Unbekannt	26 (0,9)	70 (2,3)	

SCP: single room contact precautions; IQA: Interquartilsabstand; BLBLI: Beta-Lactam Betalactamase Inhibitor Kombinationen; 3GC: Drittgenerations-Cephalosporine

† Pearson's χ^2 test

§ Fisher's exact test

\$ Mann-Whitney U Test

*Es wurden ausschließlich Krankenhausaufenthalte mit einer nosokomialen Kolonisation oder Infektion mit F3GCR-EC in die Berechnung miteinbezogen

Quelle: In Anlehnung an Biehl et al., 2019⁸

4.2 Mikrobiologische Testergebnisse

4.2.1. Kolonisations- und Infektionsraten

An den NCP-Standorten wurde bei 22 von insgesamt 1.386 Patienten (1,59%) eine nosokomiale Kolonisation oder Infektion mit F3GCR-EC nachgewiesen. An den SCP-Standorten fanden sich bei 16 von insgesamt 1.582 Patienten (1,01%) eine nosokomiale Kolonisation oder Infektion mit F3GCR-EC. Diese Differenz von 0,58% liegt unterhalb der vordefinierten Nicht-Unterlegenheits-Grenze von 5% und ist nicht statistisch signifikant ($p=0,191$). Ebenso zeigte sich kein signifikanter Unterschied für die insgesamt Inzidenz der Kolonisation oder Infektion mit F3GCR-EC zwischen den beiden Gruppen (7,72% an NCP-Standorten versus 7,58% an SCP-Standorten; $p=0,890$). Insgesamt wurden drei

Blutstrominfektionen (BSI) durch F3GCR-EC an NCP-Standorten (0,22%) und vier an SCP-Standorten (0,25%) festgestellt ($p=1,000$).

Die krankenhaushygienische Versorgung von Patienten mit einem Nachweis von 3GCR-EC war an allen Standorten auf die Einhaltung der Basishygiene reduziert. Betrachtet man die nosokomialen Kolonisationen und Infektionen mit 3GCR-EC unabhängig der Resistenz gegenüber Fluorchinolonen, treten diese mit 3,82% der Patienten (53/1.386) häufiger an NCP-Standorten auf, verglichen mit 1,83% (29/1.582) an SCP-Standorten ($p=0,001$). Dennoch liegt diese Differenz von 1,99% innerhalb der vordefinierten Nicht-Unterlegenheits-Spanne von 5%. Die insgesamt Kolonisations- und Infektionsrate von 3GCR-EC lag an NCP-Standorten bei 14,21% (197/1.386) und an SCP-Standorten bei 11,25% (178/1.582; $p=0,017$). Die Anzahl der durch 3GCR-EC verursachten BSI war mit 0,36% (5/1.386) an NCP-Standorten und mit 0,25% (4/1.582) an SCP-Standorten ähnlich niedrig ($p=0,742$). Weitere Details inklusive des relativen Risikos und des 95% Konfidenzintervalls wie auch die Ergebnisse für F3GCR-KP und 3GCR-KP sind in Tabelle 3 dargestellt.

Der Kolonisationsstatus der Patienten wurde kontinuierlich während jedes Krankenhausaufenthaltes überprüft. Es ließ sich bei 28 von 229 Patienten mit einem F3GCR-EC-Nachweis (12,3%) und bei 48 von 378 Patienten mit einem 3GCR-EC-Nachweis (12,7%) eine Dekolonisation beobachten. Eine Dekolonisation war gegeben, wenn zwei aufeinanderfolgende Kulturen negativ für 3GCR-EC bzw. F3GCR-EC getestet wurden. Sieben der nach dieser Definition dekolonisierten Patienten mit F3GCR-EC wurden während eines späteren Krankenhausaufenthaltes jedoch wieder positiv getestet.

Beachtenswert ist außerdem, dass sich die Inzidenz der insgesamten und der nosokomial erworbenen Kolonisationen und Infektionen mit F3GCR-KP zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschieden. Die insgesamt Kolonisations- oder Infektionsrate lag bei 1,52% an NCP- und bei 1,26% an SCP-Standorten ($p=0,637$). Die Rate von nosokomial erworbenen F3GCR-KP lag bei 0,58% an NCP- und 0,32% an SCP-Standorten ($p=0,405$). Für 3GCR-KP ergaben sich für die Inzidenz der insgesamten und der nosokomial erworbenen Kolonisationen und Infektionen, wie auch bei 3GCR-EC, größere Differenzen zwischen NCP- und SCP-Standorten. Die genauen Werte werden in Tabelle 3 aufgeführt. Die Anzahl der durch F3GCR-KP verursachten BSI beläuft sich auf zwei Fälle (0,14%) an NCP-Standorten und einem Fall (0,06%) an einem SCP-Standort. Für 3GCR-KP wurden jeweils zwei BSI an NCP- und SCP-Standorten festgestellt (0,14% versus 0,13%).

4.2.2. Transmissionen zwischen Patienten und Bettnachbar-Tracking

Durch die genetische Typisierung mittels cgMLST konnten sieben potenzielle Transmissionen zwischen 13 Patienten mit F3GCR-EC an NCP-Standorten und neun potenzielle

Transmissionen zwischen 17 Patienten an SCP-Standorten identifiziert werden. Nach Einbeziehung der Daten zur Stationsbelegung und der Aufenthaltszeiten bestätigte sich eine Transmission von F3GCR-EC zwischen Patienten in insgesamt sechs Fällen. Davon fanden drei Transmissionen an NCP-Standorten (0,22%) und drei an SCP-Standorten (0,19%) statt ($p=1,000$); vgl. Tabelle 3).

Für Transmissionen von 3GCR-EC ergaben sich höhere Fallzahlen. An NCP-Standorten ließen sich 14 potenzielle Transmissionen zwischen 25 Patienten identifizieren, an SCP-Standorten waren es 13 Transmissionen zwischen 23 Patienten. Nach Berücksichtigung der Belegungsdaten konnte in sieben Fällen eine Transmission von Patient zu Patient an NCP-Standorten (0,51%) und in fünf Fällen (0,32%) an SCP-Standorten bestätigt werden. Auch diese Differenz war nicht statistisch signifikant ($p=0,564$). Das entsprechende relative Risiko mit den jeweiligen 95% Konfidenzintervallen ist in Tabelle 3 angegeben. Im gesamten Studienzeitraum wurde nur eine BSI mit F3GCR-EC nach einer potenziellen Transmission zwischen Patienten an einem NCP-Standort beobachtet.

Für F3GCR-KP konnten insgesamt drei Transmissionen (0,22%) an NCP-Standorten und eine Transmission (0,06%) an SCP-Standorten bestätigt werden ($p=0,345$). Für 3GCR-KP wurden fünf Transmissionen (0,36%) zwischen Patienten an NCP-Standorten und wiederum nur eine Transmission (0,06%) an SCP-Standorten festgestellt ($p=0,104$).

Zusätzlich wurde untersucht, wie viele der Transmissionen zwischen Patienten stattgefunden haben, die sich während ihres Krankenhausaufenthaltes ein Zimmer geteilt haben. Für F3GCR-EC war dies bei zwei von sechs Transmissionen der Fall, für 3GCR-EC konnte eine Transmission zwischen Bettnachbarn bei sieben von 12 Transmissionen festgestellt werden. Die restlichen Transmissionen fanden zwischen Patienten statt, die sich zur gleichen Zeit auf derselben Station aber nicht im selben Zimmer aufgehalten haben.

Tabelle 3: Endpunkte bezüglich Kolonisation und Infektion mit F3GCR-EC/-KP und 3GCR-EC/-KP sowie Transmissionen zwischen Patienten

	NCP; n = 1386 % (n)	SCP; n = 1582 % (n)	RR (95% KI)	p-Wert
F3GCR-EC				
Nosokomiale Kolonisation oder Infektion	1,59 (22)	1,01 (16)	1,58 (0,82-3,02)	0,191§
Insgesamte Kolonisation oder Infektion	7,72 (107)	7,58 (120)	1,02 (0,78-1,34)	0,890§
Blutstrominfektion	0,22 (3)	0,25 (4)	0,86 (0,19-3,83)	1,000§
Potenzielle durch cgMLST ermittelte Transmissionen	0,51 (7)	0,57 (9)	0,89 (0,33-2,38)	1,000§
Transmissionen von Patient zu Patient*	0,22 (3)	0,19 (3)	1,14 (0,23-5,65)	1,000§
3GCR-EC				
Nosokomiale Kolonisation oder Infektion	3,82 (53)	1,83 (29)	2,13 (1,35-3,37)	0,001§
Insgesamte Kolonisation oder Infektion	14,21 (197)	11,25 (178)	1,31 (1,05-1,62)	0,017§
Blutstrominfektion	0,36 (5)	0,25 (4)	1,43 (0,38-5,33)	0,742§
Potenzielle durch cgMLST ermittelte Transmissionen	1,01 (14)	0,82 (13)	1,23 (0,58-2,61)	0,699§
Transmissionen von Patient zu Patient *	0,51 (7)	0,32 (5)	1,60 (0,51-5,02)	0,564§
F3GCR-KP				
Nosokomiale Kolonisation oder Infektion	0,58 (8)	0,32 (5)		0,405§
Insgesamte Kolonisation	1,52 (21)	1,26 (20)		0,637§
Blutstrominfektion	0,14 (2)	0,06 (1)		0,601§
Transmission von Patient zu Patient *	0,22 (3)	0,06 (1)		0,345§
3GCR-KP				
Nosokomiale Kolonisation oder Infektion	1,59 (22)	0,50 (8)		0,005§
Insgesamte Kolonisation	3,39 (47)	1,58 (25)		0,002§
Blutstrominfektion	0,14 (2)	0,13 (2)		1,000§
Transmission von Patient zu Patient *	0,36 (5)	0,06 (1)		0,104§

F3GCR-EC: *Escherichia coli* mit Resistenz gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen und Fluorchinolonen; 3GCR-EC: *Escherichia coli* mit Resistenz gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen; F3GCR-KP: *Klebsiella pneumoniae* mit Resistenz gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen und Fluorchinolonen; 3GCR-KP: *Klebsiella pneumoniae* mit Resistenz gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen

NCP: no contact precautions; SCP: single room contact precautions; RR: Relatives Risiko (vergleicht NCP mit SCP)

§ Fisher's exact test,

*Die Transmission von Patient zu Patient wird definiert als die sich zeitlich überschneidende Aufenthaltsdauer auf der selben Station und naher Verwandtschaft der Isolate in der molekularen Typisierung

Quelle: In Anlehnung an Biehl et al., 2019⁸

In Tabelle 4 werden die Ergebnisse des Bettenachbar-Tracking für den NCP-Standort Köln genauer dargestellt. Die Nachverfolgung des Kolonisationsstatus der Bettenachbarn von Patienten, die mit F3GCR-EC kolonisiert oder infiziert waren, ergab folgende Ergebnisse. Insgesamt wurden 105 Index-Aufnahmen für F3GCR-EC mit 134 individuellen Bettenachbarn an diesem einen NCP-Standort erfasst. Von diesen 134 Bettenachbarn waren sieben (5,2%) mit F3GCR-EC kolonisiert, aber nur zwei (2,2%) hatten zuvor einen negativen Kolonisationsstatus und wurden während oder nach dem Aufenthalt im selben Zimmer mit dem Indexpatienten positiv für F3GCR-EC getestet. Keine dieser potenziellen Bettenachbar-Transmissionen konnte an diesem Beispielstandort durch die molekulare Typisierung bestätigt werden.

Das Bettenachbar-Tracking wurde zusätzlich auf die Kolonisation und Infektion durch Transmission von 3GCR-EC ausgeweitet. Hierbei ergaben sich für den NCP-Standort Köln 171 Index-Aufnahmen mit 201 Bettenachbarn. Von diesen 201 Bettenachbarn waren 16 (8,0%) mit 3GCR-EC kolonisiert, und neun (4,5%) hatten zuvor einen negativen Kolonisationsstatus und wurden während oder nach dem Aufenthalt im selben Zimmer mit dem Indexpatienten positiv für 3GCR-EC getestet. Durch die molekulare Typisierung wurde eine Transmission zwischen Bettenachbarn in drei Fällen (1,5%) bestätigt. In Tabelle 4 werden zusätzlich die Ergebnisse für 3GCR-KP und F3GCR-KP aufgeführt. Insgesamt zeigten sich hier mit einer Anzahl von 43 Indexaufnahmen mit 43 individuellen Bettenachbarn weniger Indexaufnahmen für 3GCR-KP, ebenso für F3GCR-KP mit 22 Indexaufnahmen mit 26 individuellen Bettenachbarn. Ein nosokomialer Erwerb von 3GCR-KP und F3GCR-KP bei den Bettenachbarn konnte jeweils nur in einem Fall mithilfe des whole genome sequencing (WGS) bestätigt werden (vgl. Tabelle 4).

Tabelle 4: Bettenachbar-Tracking - Statistik für den Standort Köln

	171 Index-Aufnahmen für 3GCR-EC	105 Index-Aufnahmen für F3GCR-EC
Anzahl der Bettenachbarn insgesamt*	201	134
Davon kolonisiert mit 3GCR-EC bzw. F3GCR-EC	16 (8,0%)	7 (5,2%)
Nachweis der Kolonisation während oder nach gemeinsamer Raumnutzung	13 (6,5%)	3 (2,2%)
Davon nosokomial erworben (negative Testung vor dem ersten positiven Nachweis während des Aufenthalts)	9 (4,5%)	2 (2,2%)
Bestätigt durch WGS	3 (1,5%)	0 (0%)
	43 Index-Aufnahmen für 3GCR-KP	22 Index-Aufnahmen für F3GCR-KP
Anzahl der Bettenachbarn insgesamt*	43	26
Davon kolonisiert mit 3GCR-KP bzw. F3GCR-KP	2 (4,7%)	1 (3,8%)
Nachweis der Kolonisation während oder nach gemeinsamer Raumnutzung	2 (4,7%)	1 (3,8%)
Davon nosokomial erworben (negative Testung vor dem ersten positiven Nachweis während des Aufenthalts)	2 (4,7%)	1 (3,8%)
Bestätigt durch WGS	1 (2,3%)	1 (3,8%)

F3GCR-EC: *Escherichia coli* mit Resistenz gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen und Fluorchinolonen; 3GCR-EC: *Escherichia coli* mit Resistenz gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen; F3GCR-KP: *Klebsiella pneumoniae* mit Resistenz gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen und Fluorchinolonen; 3GCR-KP: *Klebsiella pneumoniae* mit Resistenz gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen; WGS: Whole genome sequencing

*Mit sich überschneidender Dauer der Raumnutzung für mindestens eine Nacht

Quelle: In Anlehnung an Biehl et al., 2019⁸

4.2.3. Genetische Untersuchungen der Resistenzgene und Sequenztypen

Während des Studienzeitraums wurden insgesamt 593 3GCR-EC-Isolate an NCP-Standorten und 572 3GCR-EC-Isolate an SCP-Standorten gesammelt. Für *Klebsiella pneumoniae*-Isolate ergab sich eine Anzahl von 136 3GCR-KP-Isolaten an NCP-Standorten sowie 90 3GCR-KP-Isolate an SCP-Standorten. Mit den Verfahren der repPCR und PCR wurden insgesamt 544 Isolate auf das Vorhandensein der ESBL-Genotypen CTX-M1, TEM und SHV untersucht. Den größten Anteil der Isolate bildete die CTX-M-1-Gruppe mit 74,5% an SCP-Standorten und 74,3% an NCP-Standorten. Wie die Angaben in Tabelle 5 zeigen, ergaben sich insgesamt bezüglich der ESBL-Genotypen nur geringe Abweichungen zwischen den verschiedenen Standorten.

Tabelle 5: Verteilung von ESBL-Genotypen in 3GCR-EC - Bestimmung mittels PCR (n=544)

ESBL	NCP-Standorte; n=332 (%)	SCP-Standorte; n=212 (%)	Total; n=544 (%)
CTX-M-1 Gruppe	247 (74,4)	158 (74,5)	405 (74,4)
CTX-M-2 Gruppe	2* (0,6)	0	2 (0,4)
CTX-M-8 Gruppe	0	2 (0,9)	2 (0,4)
CTX-M-9 Gruppe	61 (18,4)	36 (17,0)	97 (17,8)
Andere†	22** (6,6)	18 (8,5)	40 (7,4)

ESBL: Extended spectrum beta-lactamase; 3GCR-EC: *Escherichia coli* mit Resistenz gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen; NCP: no contact precautions; SCP: single room contact precautions
 † beinhaltet TEM, SHV und AmpC; *ein Einzel-Isolat enthält CTX-M-1 und CTX-M-2 Gruppe; **beinhaltet 3 Isolate mit VIM

Quelle: In Anlehnung an Biehl et al., 2019⁸

Das whole genome sequencing (WGS) wurde an insgesamt 228 Isolaten durchgeführt, aufgeteilt auf 113 Isolate an NCP-Standorten und 115 Isolate an SCP-Standorten. Dabei zeigte sich das Vorhandensein von mindestens einer ESBL bei 212 Isolaten (93,0%). In der Gruppe der Isolate mit Resistenzen gegenüber Betalaktamasen, bei denen es sich jedoch nicht um ESBL-Bildner handelte, konnten die Betalaktam-Resistenzgene TEM-1, SHV-1, OXA-1, CMY-2 oder DHA-1 nachgewiesen werden. In der Gruppe der ESBL-Bildner war an beiden Standortgruppen CTX-M15 die häufigste ESBL, mit einem Nachweis in 101 Isolaten (37,1% der NCP- und 51,3% der SCP Isolate). CTX-M15 war häufig mit TEM-1 (n=34), OXA-1 (n=22), oder beiden (n=3) assoziiert. Zwei CTX-M15-Isolate wiesen multiple Betalaktamasen auf, einschließlich CMY-3, OXA-1, OXA-48, SHV-28 and TEM-1. In 41 Isolaten wurde CTX-M1 als die zweithäufigste ESBL in beiden Gruppen nachgewiesen. Davon besaß die Hälfte zusätzlich eine TEM-1. Ein einziges Isolat besaß eine VIM-1. In Tabelle 6 werden die Häufigkeiten der nachgewiesenen Betalaktam-Resistenzgene zusammengefasst.

Alle 228 Isolate wiesen mindestens ein Resistenzgen auf, welches eine Resistenz gegenüber Aminoglykosiden ausbildet. 109 Isolate besaßen die beiden Resistenzgene strA und strB. Eine große Anzahl von Isolaten besaßen weitere Resistenzgene. Dazu gehörten die Gene sul1, sul2 und sul3, welche für Resistenzen gegen Sulfonamide codieren (n=211), das Gen dfrA gegen Trimethoprim (n=192), die Gene tetA, tetB, tetD und tetM gegen Tetracycline (n=171), cat, cml und floR gegen Chloramphenicol (n=107), aac(6')Ib-cr gegen Fluorchinolone/Aminoglykoside (n=58), und erm, mef und mph gegen Makrolide (n=122). Weniger häufig traten die Resistenzgene mcr-1 gegen Colistin (n=3), arr gegen Rifampicin (n=6), Inu(F) gegen Lincosamide (n=2), qnr, qepA und oqxAB gegen Chinolone (n=31), und fosA gegen Fosfomycin (n=3) auf.

Von allen Isolaten, die in die Studie miteinbezogen wurden, waren sechs der Isolate nicht empfindlich gegenüber Imipenem, weitere sechs Isolate waren nicht empfindlich gegenüber

Meropenem und 16 Isolate zeigten keine Empfindlichkeit für Ertapenem. Nur drei der Isolate waren gegenüber allen drei Carbapenemen nicht empfindlich und zwei Isolate zeigten keine Empfindlichkeit für Meropenem und Ertapenem. Die restlichen 15 Isolate waren jeweils nur gegenüber einem der Carbapeneme resistent. Zwei dieser Isolate wurden sequenziert und es zeigte sich, dass sie die Resistenzgene CTX-M-14 und TEM-1B, oder TEM-1B und VIM-1 besaßen. Das einzige Isolat, bei dem das Resistenzgen OXA-48 nachgewiesen wurde, war empfindlich gegenüber Carbapenemen.

Tabelle 6: Häufigkeiten der Betalaktam-Resistenzgene einschließlich ESBL in 3GCR-EC* - Bestimmung mittels WGS (n=228)

	NCP; n=113 (%)	SCP; n=115 (%)	Total; n=228 (%)
CTX-M-1	35 (31,0)	16 (13,9)	51 (22,4)
CTX-M-14	11 (9,7)	13 (11,3)	24 (10,5)
CTX-M-15	42 (37,2)	59 (51,3)	101 (44,3)
CTX-M-27	10 (8,8)	8 (7,0)	18 (7,9)
CTX-M-3	3 (2,7)	2 (1,7)	5 (2,2)
Andere CTX-M ^a	3 (2,7)	2 (1,7)	5 (2,2)
TEM-1 ^b	53 (46,9)	55 (47,8)	108 (47,4)
OXA-1	15 (13,3)	24 (20,9)	39 (17,1)
Andere	8 ^c (7,1)	9 ^d (7,8)	17 (7,5)

*134 Isolate beherbergen mehr als ein Betalactam Resistenzgen (64 NCP, 70 SCP); WGS: Whole genome sequencing

^aCTX-M-32 (2 isolates), CTX-M-55 (2), CTX-M-65 (1); ^bTEM-1B (99), TEM-1C (2), TEM-1A (3), TEM-1D (1)

^cDHA (1), CMY-2 (1), CMY-3 (1), OXA-10 (1), SHV-12 (2), TEM-166 (1), VIM-1 (1)

^dOXA-10 (1), OXA-48 (1), SHV-1 (2), SHV-12 (1), SHV-28 (1), TEM-52C (2), TEM-207 (1)

Quelle: In Anlehnung an Biehl et al., 2019⁸

Die Ergebnisse des 7-loci ST von 3GCR-EC werden in Tabelle 7 zusammengefasst. Von insgesamt 53 Sequenztypen war der Sequenztyp ST-131 mit einem Anteil von 65 von insgesamt 228 sequenzierten Isolaten der häufigste. Dies zeigte sich auch bei der differenzierten Betrachtung der beiden Gruppen mit einem Anteil von 27,4% der Isolate an NCP-Standorten und 29,5% der Isolate an SCP-Standorten. Von diesen Isolaten besaßen 31 CTX-M1-5, 18 CTX-M-27, acht CTX-M-14, fünf CTX-M-1, zwei CTX-M-3 und einer CTX-M-24.

Tabelle 7: Vom WGS abgeleitete Verteilung der 7-loci Sequenztypen in 3GCR-EC (n=228)

Sequenztyp (ST)	NCP-Standorte; n=113 (%)	SCP-Standorte; n=115 (%)	Total; n=228 (%)
ST-10	6 (5,3)	7 (6,1)	13 (5,7)
ST-23	3 (2,7)	0 (0)	3 (1,3)
ST-34	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,4)
ST-38	1 (0,9)	2 (1,7)	3 (1,3)
ST-44	3 (2,7)	2 (1,7)	5 (2,2)
ST-46	5 (4,4)	0 (0)	5 (2,2)
ST-48	0 (0)	4 (3,5)	4 (1,8)
ST-56	2 (1,8)	0 (0)	2 (0,9)
ST-58	8 (7,1)	2 (1,7)	10 (4,4)
ST-59	0 (0)	2 (1,7)	2 (0,9)
ST-68	2 (1,8)	0 (0)	2 (0,9)
ST-69	5 (4,4)	4 (3,5)	9 (3,9)
ST-73	0 (0)	4 (3,5)	4 (1,8)
ST-88	2 (1,8)	3 (2,6)	5 (2,2)
ST-90	2 (1,8)	1 (0,9)	3 (1,3)
ST-93	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,4)
ST-131	31 (27,4)	34 (29,6)	65 (28,5)
ST-135	0 (0)	2 (1,7)	2 (0,9)
ST-141	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,4)
ST-155	1 (0,9)	2 (1,7)	3 (1,3)
ST-162	1 (0,9)	3 (2,6)	4 (1,8)
ST-167	1 (0,9)	4 (3,5)	5 (2,2)
ST-224	0 (0)	2 (1,7)	2 (0,9)
ST-227	0 (0)	2 (1,7)	2 (0,9)
ST-354	2 (1,8)	2 (1,7)	4 (1,8)
ST-361	2 (1,8)	0 (0)	2 (0,9)
ST-367	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,4)
ST-381	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,4)
ST-405	3 (2,7)	2 (1,7)	5 (2,2)
ST-410	2 (1,8)	7 (6,1)	9 (3,9)
ST-448	1 (0,9)	1 (0,9)	2 (0,9)
ST-453	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,4)
ST-602	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,4)
ST-617	2 (1,8)	1 (0,9)	3 (1,3)
ST-648	5 (4,4)	8 (7)	13 (5,7)
ST-683	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,4)
ST-744	4 (3,5)	2 (1,7)	6 (2,6)
ST-773	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,4)
ST-1049	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,4)
ST-1177	3 (2,7)	0 (0)	3 (1,3)
ST-1284	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,4)
ST-1421	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,4)
ST-1480	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,4)
ST-2003	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,4)
ST-2025	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,4)
ST-2496	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,4)
ST-2741	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,4)
ST-3024	2 (1,8)	0 (0)	2 (0,9)
ST-3564	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,4)
ST-3873	0 (0)	2 (1,7)	2 (0,9)
ST-7468	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,4)
ST-7469	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,4)
ST-7470	4 (3,5)	0 (0)	4 (1,8)

ST: Sequenztyp

3GCR-EC: *Escherichia coli* mit Resistenz gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen

Quelle: In Anlehnung an Biehl et al., 2019⁸

4.2.4. Verwandtschaft zwischen Blutstromisolaten und besiedelnden Isolaten

Mit Hilfe des cgMLST wurden mögliche klonale Verwandtschaften zwischen 3GCR-EC Blutstromisolaten und den besiedelnden Isolaten des gleichen Patienten untersucht. Im Studienzeitraum wurde ein Blutstromisolat nicht aufbewahrt und ein weiteres wurde nicht sequenziert. Eines der Blutstromisolate wurde in einem Patienten ohne intestinale Kolonisation nachgewiesen. Von den verbleibenden fünf Paaren, die verglichen wurden, wurde eines der Blutstromisolate als Einzelexemplar angesehen, da es eine hohe Zahl an allelischen Differenzen zum korrespondierenden Besiedlungsisolat aufwies. Die restlichen vier Blutstromisolate waren den besiedelnden Isolaten der jeweiligen Patienten molekulargenetisch sehr ähnlich.

4.3 Statistische Ergebnisse

4.3.1. Number needed to screen

Um eine nosokomial erworbene Kolonisation oder Infektion mit F3GCR-EC zu verhindern, müssten jeweils 174 Patienten und 397 Krankenhausaufenthalte gescreent werden. Zu diesem Zweck müssten 803 Proben gesammelt werden. Hingegen müssten 3.729 Patienten und 13.388 Krankenhausaufenthalte gescreent werden, um eine Transmission zwischen zwei Patienten zu verhindern. Dazu würde eine Anzahl von 24.274 Proben benötigt werden⁸. Die Ergebnisse dieser Berechnungen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 8: Ergebnisse der number needed to...- Berechnungen für F3GCR-EC

Number needed to	Ergebnis
Anzahl der entnommenen Proben, die nötig war, um eine nosokomial erworbene Kolonisation oder BSI mit F3GCR-EC zu verhindern	803,0 Proben
Anzahl der entnommenen Proben, die nötig war, um eine Transmission von F3GCR-EC zwischen zwei Patienten zu verhindern	2.4273,9 Proben
Anzahl der Krankenhausaufenthalte, die gescreent werden mussten, um eine nosokomial erworbene Kolonisation oder BSI mit F3GCR-EC zu verhindern	397,4 Aufenthalte
Anzahl der Krankenhausaufenthalte, die gescreent werden mussten, um eine Transmission von F3GCR-EC zwischen zwei Patienten zu verhindern	13.387,6 Aufenthalte
Anzahl der Patienten, die gescreent werden mussten, um eine nosokomial erworbene Kolonisation oder BSI mit F3GCR-EC zu verhindern	173,6 Patienten
Anzahl der Patienten, die gescreent werden mussten, um eine Transmission von F3GCR-EC zwischen zwei Patienten zu verhindern	3.729,0 Patienten

F3GCR-EC: *Escherichia coli* mit Resistenzen gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen und Fluorchinolonen

BSI: Blutstrominfektion

Quelle: In Anlehnung an Biehl et al., 2019⁸

4.3.2. Potenzielle Einflussfaktoren auf Patientenebene

Mit Hilfe des Subdistribution Hazard Regressions Modell wurde der Einfluss potenzieller Einflussfaktoren auf den nosokomialen Erwerb einer Kolonisation, Infektion oder BSI durch F3GCR-EC im Rahmen einer Competing Risk Analyse beurteilt. Zu den untersuchten Variablen gehörten die Standortzugehörigkeit zu NCP- oder SCP-Standorten, das Alter des Patienten in Kategorien (≤ 40 Jahre, 41-60 Jahre, > 60 Jahre), das Geschlecht, die zugrundeliegende Grunderkrankung in Kategorien und die Exposition gegenüber verschiedener Antibiotikaklassen sowie die Dauer der Exposition in Kategorien.

Es zeigte sich, dass keine Assoziation zwischen der Standortgruppe und einem nosokomialen Erwerb von F3GCR-EC bestand. Im Vergleich der Altersgruppen konnte festgestellt werden, dass ein Alter > 60 Jahre das Risiko für den nosokomialen Erwerb von F3GCR-EC reduziert (SHR 0,36; 95% KI 0,15-0,87). Eine Exposition gegenüber Nicht-Carbapenem-Antibiotika während des aktuellen oder vorausgegangenen Krankenhausaufenthaltes zeigte sich hingegen als unabhängiger Risikofaktor für den nosokomialen Erwerb von F3GCR-EC (SHR 4,65; 95% KI 1,52-14,21). Im Rahmen eine Sensitivitätsanalyse wurde die Competing Risk Analyse mit verschiedenen Kombinationen der betrachteten Variablen mehrfach wiederholt. Hierbei erhöhte sich die SHR mit der Dauer der Antibiotikaexposition. Wenn weitere Antibiotikaklassen in das Modell miteingeschlossen wurden, zeigte sich keine der Klassen als unabhängiger Risikofaktor. Auch in diesen Modellen zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Zugehörigkeit zu einer der Standortgruppen (NCP versus SCP). Die Modelle sind dem Anhang dieser Arbeit zu entnehmen (Tabellen 13 - 18).

Die verschiedenen Analysen wurden bezüglich der Krankenhausaufenthalte wiederholt. Hierbei konnte lediglich der Einfluss des Patientenalters auf den nosokomialen Erwerb von F3GCR-EC bestätigt werden. (Siehe Tabelle 10 und Tabellen 19 - 23 im Anhang)

Tabelle 9: Risikofaktoren für nosokomial erworbene Kolonisation oder BSI mit F3GCR-EC auf Patientenebene

Variablen	Univariate Analyse			Multivariate Analyse*		
	SHR ^a	95%KI	p-Wert	SHR ^a	95%KI	p-Wert
Standort						
SCP						
NCP	1,57	0,82-2,99	0,171	1,88	0,92-3,82	0,083
Alter						
≤40 Jahre						
41-60 Jahre	0,84	0,39-1,92	0,672	0,91	0,42-1,99	0,820
>60 Jahre	0,33	0,14-0,77	0,011	0,36	0,15-0,87	0,023
Geschlecht						
männlich						
weiblich	1,37	0,73-2,59	0,329	1,48	0,79-2,78	0,218
Grunderkrankung						
Solider Tumor						
Akute Leukämie	3,22	1,22-6,32	0,018	2,16	0,76-6,16	0,151
Lymphom	2,62	1,08-8,47	0,032	1,69	0,67-4,27	0,262
Andere	1,21	0,35-4,15	0,759	1,03	0,31-3,41	0,963
Exposition gegenüber Nicht-Carbapenemen						
Nein						
Ja	5,38	1,92-15,09	0,001	4,65	1,52-14,21	0,007
Exposition gegenüber Carbapenemen						
Nein						
Ja	1,87	0,92-3,79	0,085	1,29	0,52-3,17	0,580

F3GCR-EC: *Escherichia coli* mit Resistenz gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen und Fluorchinolonen; NCP: no contact precautions; SCP: single room contact precautions; SHR: Subdistribution Hazard Ratio

^aSHR und 95% KI für SHR aus dem Fine-Gray Modell entnommen

*Angepasstes multivariablen Modell für Alter, Geschlecht, Grunderkrankung, Exposition gegenüber Nicht-Carbapenemen und Exposition gegenüber Carbapenemen

Quelle: In Anlehnung an Biehl et al., 2019⁸

Tabelle 10: Risikofaktoren für nosokomial erworbene Kolonisation oder BSI mit F3GCR-EC auf Ebene der Krankenhausaufenthalte

Variablen	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	SHR ^a	95%KI	p-Wert	SHR ^a	95%KI	p-Wert
Standort						
SCP						
NCP	1,47	0,77-2,81	0,239	1,43	0,69-2,97	0,338
Alter						
≤40 Jahre						
41-60 Jahre	0,86	0,39-1,94	0,723	0,84	0,39-1,81	0,660
>60 Jahre	0,38	0,16-0,90	0,029	0,37	0,16-0,88	0,025
Geschlecht						
männlich						
weiblich	1,43	0,76-2,71	0,266	1,49	0,79-2,81	0,219
Grunderkrankung						
Solider Tumor						
Akute Leukämie	2,19	0,84-5,72	0,108	2,30	0,82-6,55	0,113
Lymphom	2,17	0,90-5,22	0,085	2,04	0,85-4,90	0,111
Andere	1,39	0,41-4,79	0,598	1,27	0,38-4,27	0,693
Exposition gegenüber Nicht-Carbapenemen im aktuellen Aufenthalt						
Nein						
Ja	0,57	0,30-1,09	0,089	0,59	0,31-1,11	0,102
Exposition gegenüber Carbapenemen im aktuellen Aufenthalt						
Nein						
Ja	1,36	0,66-2,81	0,410	1,24	0,51-3,02	0,630

F3GCR-EC: *Escherichia coli* mit Resistenz gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen und Fluorchinolonen; NCP: no contact precautions; SCP: single room contact precautions; SHR: Subdistribution Hazard Ratio;

KI: Konfidenzintervall

^aSHR und 95% KI für SHR aus dem Fine-Gray Modell entnommen

Quelle: In Anlehnung an Biehl et al., 2019⁸

4.3.3. Potenzielle Einflussfaktoren auf Standortebeine

Es wurden mehrere potenzielle Einflussfaktoren und Unterschiede zwischen den verschiedenen Standorten festgestellt. In beiden Gruppen bestand eine vergleichbar hohe Screening-Adhärenz mit einem Aufnahmescreening und einem Screening innerhalb von sieben Tagen vor Entlassung in 80,7% (2.286/2.833) der Krankenhausaufenthalte an NCP-Standorten und in 81,1% (2.475/3.048) der Krankenhausaufenthalte an SCP-Standorten (p=0,691). Ein vollständiges wöchentliches Screening während des gesamten Aufenthalts erfolgte in 80,7% (2.2987/2.833) an NCP-Standorten versus 78,6% (2.397/3.048) an SCP-Standorten (p=0,048). Im Vergleich zum Aufnahmescreening fällt die Screening-Adhärenz für

ein zeitgerechtes Abschlusscreening innerhalb von 72 Stunden vor Entlassung an beiden Standorten etwas schlechter aus. Bei jeweils 76,7% (2.174/2.833) an NCP-Standorten gegenüber 74,7% (2.277/3.048) an SCP-Standorten wurde ein Screening innerhalb von 72 Stunden vor Entlassung durchgeführt (p=0,073). Ein den Vorgaben entsprechendes vollständiges Screening wurde in 67,8% (1.920/2.833) der Aufnahmen an NCP-Standorten und in 66,8% (2.035/3.048) an SCP-Standorten erreicht (p=0,420). Der Anteil der Aufnahmen, bei denen kein einziges Screening erfolgte, war mit 7,8% (221/2.833) an NCP-Standorten und 9,8% (298/3.048) an SCP-Standorten vergleichsweise gering. Alle Ergebnisse für die Screening-Adhärenz werden in Tabelle 11 aufgeführt.

Tabelle 11: Screening-Adhärenz

	NCP (%) N = 2833	SCP (%) N = 3048	p-Wert
Aufnahme-Screening erfolgt	2355 (83,1)	2531 (83,0)	0,945§
Wöchentliches Screening vollständig	2287 (80,7)	2397 (78,6)	0,048§
Entlass-Screening innerhalb 72 Stunden erfolgt	2174 (76,7)	2277 (74,7)	0,073§
Aufenthalte mit mindestens einem Screening	2612 (92,2)	2750 (90,2)	0,008§
Aufenthalte ohne Screening	221 (7,8)	298 (9,8)	0,008§
Komplettes Screening	1920 (67,8)	2035 (66,8)	0,420§
Komplettes Aufnahmescreening und Screening innerhalb von 7 Tagen vor Entlassung	2286 (80,7)	2472 (81,1)	0,691§

NCP:no contact precautions; SCP: single room contact precautions; § Fisher's exact test

Die Compliance des medizinischen Personals in Bezug auf die korrekt ausgeführte Handhygiene war an allen Standorten vergleichbar gut mit über 80% der überwachten Indikationen. Die Abbildung 1 zeigt die Ergebnisse der beiden Studiengruppen. Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der Compliance im Verlauf des gesamten Studienzeitraums⁸. Die gesamte Antibiotikakonsumdichte von ausgewählten Antibiotikaklassen gemessen in definierten täglichen Dosen (defined daily doses, DDD) pro 1.000 Patiententagen wurde für alle teilnehmenden Stationen an jedem der vier Standorte bestimmt. Hier zeigten sich wesentliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Standorten. Besonders an den SCP-Standorten bestand eine höhere Konsumdichte von Fluorchinolonen, Carbapenemen und Glykopeptiden. Während des einjährigen Studienzeitraums variierte die Antibiotikakonsumdichte pro Quartal an den einzelnen Standorten nur wenig. Alle Daten bezüglich des Antibiotikakonsums sind in Tabelle 12 und Abbildung 2 aufgeführt.

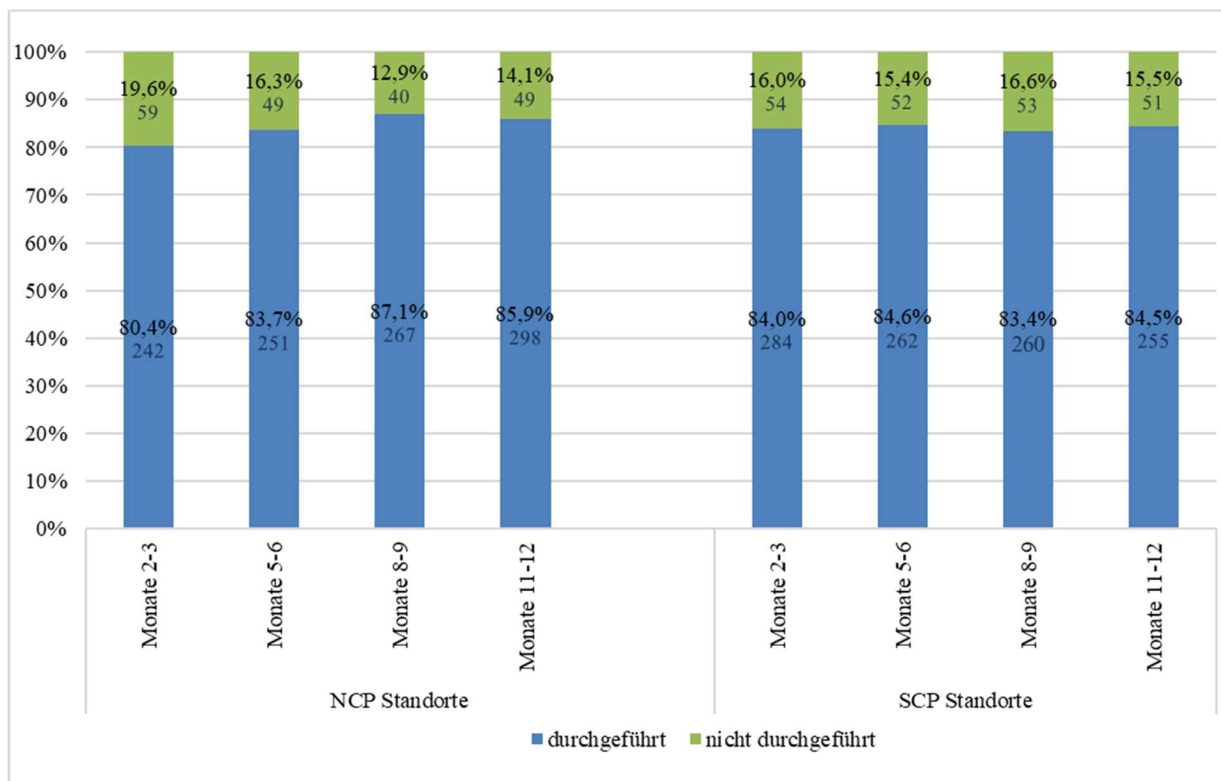


Abbildung 1: Handhygiene-Compliance im Beobachtungszeitraum innerhalb der Studienlaufzeit
 Absolute Zahlen entsprechen der Anzahl der Handhygiene-Indikationen.
 NCP: no single room contact precautions; SCP: single room contact precautions
 Quelle: Biehl et al., 2019⁸

Tabelle 12: Mittlere vierteljährliche definierte Tagesdosis pro 1000 Patiententage an teilnehmenden Standorten

	Standort 1 (NCP) - DDD/1000PT	Standort 2 (NCP) - DDD/1000PT	Standort 3 (SCP) - DDD/1000PT	Standort 4 (SCP) - DDD/1000PT
	Mittelwert/ Quartal	Mittelwert/ Quartal	Mittelwert/ Quartal	Mittelwert/ Quartal
BLBLI	95,22	133,26	164,43	239,57
Betalaktam ohne BLI	15,85	79,81	31,46	47,69
3GC	28,15	64,93	195,57	47,45
Fluorchinolone	72,24	43,58	245,34	278,71
Carbapeneme	157,65	125,91	275,34	253,78
Glykopeptide	36,65	39,48	140,81	83,16
Aminoglykoside	0,37	61,98	10,46	12,69

NCP: No single room contact precautions; SCP: single room contact precautions
 DDD: defined daily doses (Definierte Tagesdosis); PT: Patiententage
 BLBLI: Betalaktam Beta-Lactamase Inhibitor Kombinationen; BLI: Beta-Laktamase Inhibitor
 3GC: Drittgenerations-Cephalosporine
 Quelle: In Anlehnung an Biehl et al., 2019⁸

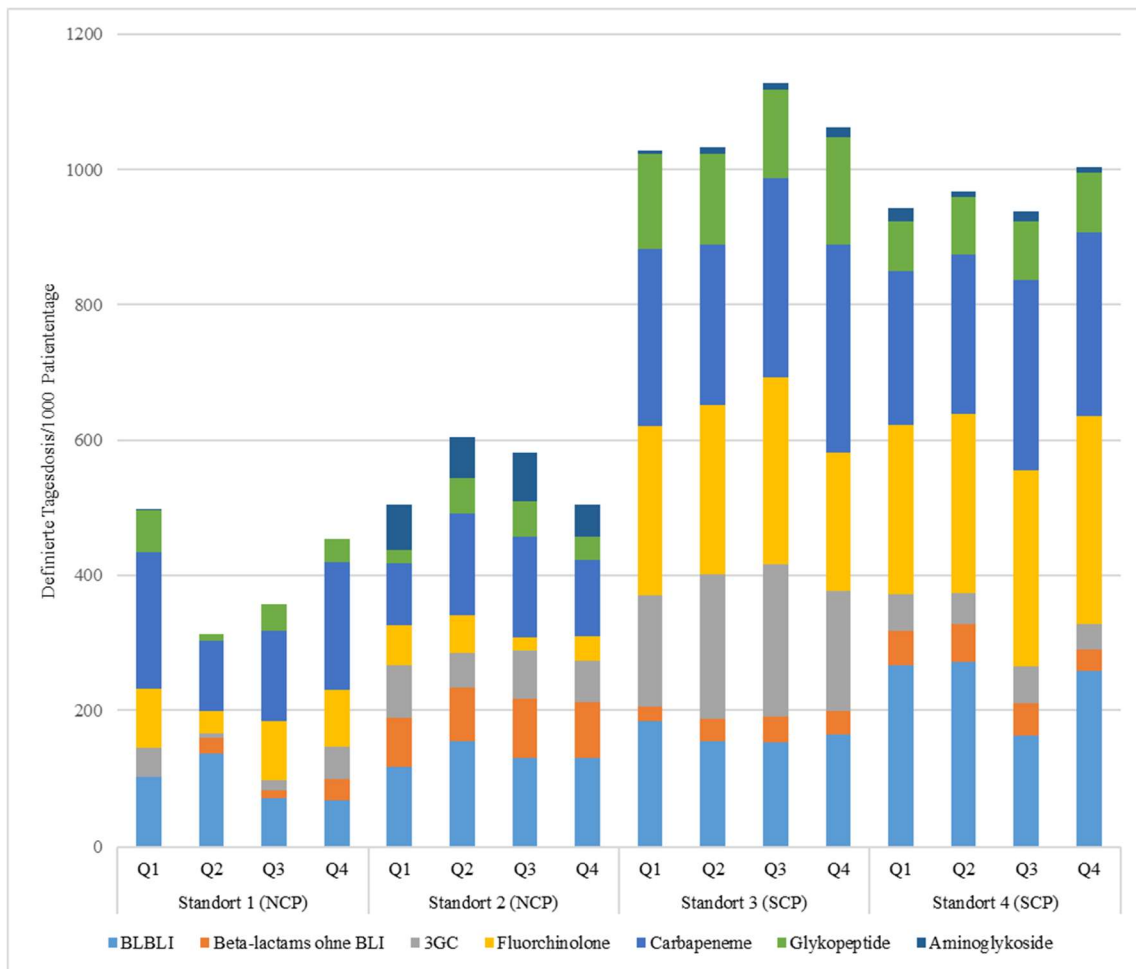


Abbildung 2: Antibiotikakonsum in definierter Tagesdosis pro 1000 Patiententage

Q: Quartal

BLBLI: Betalaktam Beta-Laktamase Inhibitor Kombinationen

BLI: Beta-Laktamase Inhibitor

3GC: Drittgenerations-Cephalosporine

Quelle: Biehl et al., 2019⁸

5. Diskussion

Die Zunahme von Resistenzen bei gramnegativen Stäbchen-Bakterien stellt unser Gesundheitssystem vor wachsende Herausforderungen. Um die Rate an nosokomialen Infektionen im stationären Sektor möglichst gering zu halten, müssen entsprechende Hygienemaßnahmen zur Infektionsprävention festgelegt und evaluiert werden. Zu den weit verbreitetsten Vertretern dieser multiresistenten Stäbchen-Bakterien gehören *Escherichia coli* mit Resistenz gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen (3GCR-EC) und zusätzlicher Fluorochinolon-Resistenz (F3GCR-EC). Bei einem Großteil dieser Erreger liegt eine ESBL-Bildung vor. Die Effektivität von Kontaktisierungsmaßnahmen zur Prävention der weiteren Ausbreitung dieser Erreger wird kontrovers diskutiert. Ziel dieser Arbeit ist es, den Effekt von Einzelzimmer-Kontaktisierung auf den nosokomialen Erwerb von F3GCR-EC und 3GCR-EC bei Patienten auf hämato-onkologischen Stationen unter Einbeziehung molekulargenetischer Analysen zu bewerten.

5.1 Rate an nosokomialen Kolonisationen und Infektionen mit (F)3GCR-EC

In dieser Studie müssen die Ergebnisse für F3GCR-EC gegenüber 3GCR-EC differenziert betrachtet werden, da zwischen diesen beiden Gruppen Unterschiede festzustellen sind. Für die insgesamt Inzidenz der nosokomialen Kolonisation oder Infektion mit F3GCR-EC zeigte sich zwischen NCP- und SCP-Standorten kein signifikanter Unterschied (1,59% versus 1,01%; $p=0,191$; 95% CI). Betrachtet man jedoch die nosokomialen Kolonisations- und Infektionsraten für 3GCR-EC, zeigt sich mit 3,82% an NCP-Standorten gegenüber 1,83% an SCP-Standorten ein signifikanter Unterschied ($p=0,001$) (vgl. Tabelle 3). Liegt diese Differenz von 1,99% zwar noch unterhalb der festgelegten Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 5%, wirft die Diskrepanz der Resultate zwischen F3GCR-EC und 3GCR-EC dennoch Fragen auf und bietet Raum zur weiteren Diskussion. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass Kontaktisierungsmaßnahmen nur bei Patienten mit F3GCR-EC angewendet wurden. Somit kann nur über dieses Kollektiv eine Aussage bezüglich der Effektivität von Kontaktisierungsmaßnahmen getroffen werden. Die Ergebnisse für die F3GCR-EC-Gruppe deuten darauf hin, dass durch strikte Kontaktisierungsmaßnahmen, wie sie beispielsweise die KRINKO empfiehlt ⁷¹, keine signifikante Senkung der nosokomialen Ausbreitung von F3GCR-EC erreicht wird.

Die unterschiedlich hohen Raten von Kolonisation und Infektion mit 3GCR-EC lassen sich wahrscheinlich durch die unterschiedliche lokale Epidemiologie an den teilnehmenden Standorten begründen ^{30,87}. Diese mögliche Erklärung wird durch ähnliche Differenzen innerhalb der 3GCR-KP-Gruppe gestützt. Hier zeigte sich für die NCP-Standorte eine nosokomiale Kolonisations- und Infektionsrate von 1,59%, für SCP-Standorte hingegen nur eine Rate von 0,5% ($p=0,005$), während es bei F3GCR-KP keine signifikanten Unterschiede

bezüglich der insgesamten Kolonisations- und Infektionsraten (sowohl insgesamt als auch nosokomial erworben) gab (vgl. Tabelle 3). Somit ergab die Analyse dieser Sicherheitsendpunkte keine Hinweise auf eine durch ausbleibende Kontaktisolierung erhöhte Rate eines horizontalen Gentransfers.

Von einem klinischen Standpunkt aus ist weniger die alleinige Kolonisation als vielmehr die daraus möglicherweise resultierende Infektion mit (F)3GCR-*Escherichia coli* bedeutsam. Vergleicht man die Rate an Blutstrominfektionen (BSI) in beiden Gruppen, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen NCP- und SCP-Standorten, weder für F3GCR-EC noch für 3GCR-EC. Insgesamt wurden drei BSI durch F3GCR-EC an NCP-Standorten (0,22%) und vier an SCP-Standorten (0,25%) festgestellt ($p=1,000$). Für 3GCR-EC waren es fünf BSI (0,36%) an NCP-Standorten und vier BSI (0,25%) an SCP-Standorten ($p=0,742$). Die gleichmäßige Verteilung von BSI durch F3GCR-EC an beiden Standorten unterstützt die These, dass Einzelzimmerkontaktisierungsmaßnahmen keinen signifikanten Einfluss auf die Infektionsraten mit F3GCR-EC haben bei insgesamt sehr seltenen Nachweisen von BSI. Eine ähnlich niedrige Rate an BSI durch ESBL-E bei Patienten mit hämato-onkologischen Grunderkrankungen zeigte sich in einer vorausgegangenen Studie von Vehreschild et. al.⁸⁷. Eine französische Studie von Zahar et al. verglich die Inzidenz von ESBL-E über einen Zeitraum von 5 Jahren hinweg an zwei verschiedenen Krankenhäusern mit unterschiedlichen Infektionskontrollmaßnahmen⁹¹. In dieser Studie zeigte sich ebenfalls kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Leider wurden in dieser Studie kein Aufnahmescreening und keine molekulare Typisierung der Erreger durchgeführt, sodass keine Aussage über Transmissionsraten zwischen Patienten getroffen werden kann. Eine der größten Studien von Derde et al., welche die Daten von 13 Intensivstationen in acht verschiedenen Ländern einschloss, unterstützt die Annahme, dass eine Transmission von ESBL-E von Patient zu Patient nicht hauptverantwortlich für die Verbreitung von multiresistenten Enterobacteriaceae auf Intensivstationen ist und dass Kontaktisierungsmaßnahmen allein die Infektionsraten nicht reduzieren²². Leider fehlen auch in dieser Studie zum Teil die Screeninguntersuchungen bei Aufnahme der Patienten. Eine Cluster-randomisierte Studie aus dem Jahr 2020 verglich die Auswirkung von Kontaktisierungsmaßnahmen gegenüber Standardhygienemaßnahmen auf den nosokomialen Erwerb von ESBL-E auf Normalstationen ohne Intensivpflege an vier europäischen Universitätskliniken. Die Implementierung von Kontaktisierungsmaßnahmen zusätzlich zu Standardhygienemaßnahmen zeigte hier keinen Vorteil für die Kontrolle der Verbreitung von ESBL-E⁵¹.

5.2 Transmissionsraten

Ein weiterer wichtiger Punkt zur Evaluierung von Kontaktisierungsmaßnahmen ist die Transmissionsrate zwischen den Patienten. Auch hier zeigten sich für die Transmissionsrate

von F3GCR-EC zwischen NCP- und SCP-Standorten keine signifikanten Unterschiede (0,22% an NCP-Standorten versus 0,19% an SCP-Standorten, $p=1,000$). Nach Feststellung der molekulargenetischen Verwandtschaft der Isolate und Berücksichtigung der Daten zur Zimmerbelegung konnten insgesamt sechs Transmissionen zwischen Patienten (je drei an NCP-Standorten und drei an SCP-Standorten) identifiziert werden, die sich zur gleichen Zeit auf derselben Station aufgehalten haben. Davon haben jedoch nur zwei Transmissionen zwischen direkten Bettnachbarn stattgefunden. Für 3GCR-EC sind die Transmissionsraten mit insgesamt 12 Transmissionen höher (NCP-Standorte mit sieben Transmissionen (0,51%) versus fünf Transmissionen an SCP-Standort (0,32%), $p=0,564$). Von diesen 12 Transmissionen fanden sieben zwischen direkten Bettnachbarn statt. Es ist außerdem zu berücksichtigen, dass im gesamten Studienzeitraum nur eine BSI mit F3GCR-EC durch eine potenzielle Transmission zwischen zwei Patienten an einem NCP-Standort beobachtet wurde. Die Berechnungen der number needed to screen zeigen, dass zur Prävention einer einzigen nosokomialen Infektion mit F3GCR-EC 397 Krankenhausaufenthalte gescreent werden müssen. Um eine einzelne Transmission zwischen zwei Patienten zu verhindern, beläuft sich die Zahl auf 13.387 gescreente Aufnahmen mit insgesamt 24.273 Proben. Diese Zahlen machen deutlich, wie viel Aufwand zur Prävention einer nosokomialen Infektion mit F3GCR-EC nötig ist. Es sollte daher in Frage gestellt werden, ob dieser Aufwand mit all den dazugehörigen Kosten in Relation zu dem resultierenden Benefit steht. Insgesamt zeigen unsere Ergebnisse, dass eine direkte Ansteckung mit F3GCR-EC zwischen Bettnachbarn, aber auch zwischen Patienten auf der gleichen Station, ein seltenes Ereignis ist. In der Vergangenheit wurden einige Studien durchgeführt, die diese Beobachtung unterstützen. Tschudin-Sutter et al. erfasste zwischen 133 Bettnachbarn, die mit ESBL-EC kolonisiert waren, nur zwei Transmissionen (1,5%)⁸³. Fankhauser et al. bestätigte fünf Transmissionen (2,8%) ESBL-EC bei 177 Patienten, die sich ein Zimmer mit einem ESBL-EC-Träger teilten²⁵. Souverein et al. konnten in ihrer Studie zu nosokomialer Transmission von ESBL-EC unter Standardhygienemaßnahmen keine einzige Transmission bei insgesamt 69 Patienten nachweisen, die Kontakt zu einem ESBL-EC positiven Indexpatienten hatten⁷⁸. Eine weitere Studie von Tschudin-Sutter et al. erfasste Transmissionsraten ESBL-EC von 2,6% an einem Akutkrankenhaus und von 8,8% an einem Geriatrie-/Rehabilitationszentrum nach Aufhebung von Kontaktisierungsmaßnahmen⁸⁴. Eine monozentrische prospektive Nichtunterlegenheitsstudie aus Frankreich von Renaudin et al. verglich den Einfluss unterschiedlicher Infektionsschutzregime auf die Inzidenz nosokomial erworbener ESBL-E auf einer Intensivstation⁶⁸. Über zwei Jahre hinweg wurden durchgehend Kontaktisierungsmaßnahmen durchgeführt, anschließend kamen über weitere zwei Jahre lediglich Standardhygienemaßnahmen zum Einsatz. Auch hier zeigte sich ein fehlender Einfluss von Kontaktisierungsmaßnahmen bei strenger Einhaltung von

Handhygienemaßnahmen und unter evidenzbasiertem Einsatz von Antibiotika. Diese Studie schloss jedoch keine molekulargenetischen Untersuchungen mit ein. Eine 2019 veröffentlichte Studie aus Frankreich von Prevel et al. untersuchte die Verbreitung von ESBL-E auf einer Intensivstation unter Einsatz von PCR-Analysen und PFGE. Nur 1% der Patienten erwarb ESBL-E während des Intensivaufenthaltes und es bestätigte sich lediglich ein Fall einer Kreuztransmission⁶³.

5.3 Dekolonisation

In unserer Studie wurden außerdem potenzielle Dekolonisationen beobachtet. Bei 12,3% der Patienten mit einem F3GCR-EC-Nachweis und bei 12,7% der Patienten mit 3GCR-EC-Nachweis wurden wiederholt negative Proben erfasst, die als Dekolonisation gewertet wurden. Sieben der 28 Dekolonisationen von Patienten mit F3GCR-EC wurden jedoch bei nachfolgenden Aufnahmen wieder positiv getestet. Dieser Umstand könnte auf eine nur temporäre Dekolonisation, bzw. ein Absinken der Erregerdichte unter die Nachweisgrenze bei fehlendem Selektionsdruck durch Antibiotika oder durch eine antimikrobielle Behandlung hinweisen. Jedoch könnten Proben auch durch eine nicht korrekte Durchführung der Materialgewinnung als falsch negativ erfasst worden sein. Obwohl genaue Vorgaben zur Durchführung eines tiefen Rektalabstriches gemacht wurden, kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass einige Abstriche fehlerhaft durchgeführt wurden. Wenn zum Beispiel der Tupfer nicht tief genug eingeführt wurde und somit ein perianaler anstatt eines tiefen rektalen Abstriches gewonnen wurde, könnte dies eine falsch niedrige Rate der Kolonisation mit ESBL-EC erzeugt haben. Die Verwendung von Stuhlproben hätte hier mehr Sicherheit gebracht. Jedoch wären Stuhlproben nicht immer rechtzeitig verfügbar gewesen, sodass vermutlich eine schlechtere Screening-Adhärenz erreicht worden wäre. Insgesamt ist angesichts dieser Beobachtungen davon auszugehen, dass die Bakterienlast im Darm bei diesen Patienten schwankte. Weitere wissenschaftliche Untersuchungen zur Dynamik der Kolonisierung mit 3GCR-EC und F3GCR-EC gibt es bislang nicht. Das European Committee on Infection Control (EUCIC) veröffentlichte im Jahr 2019 evidenzbasierte Richtlinien zur Dekolonisation von Trägern multiresistenter Gram-negativer Bakterien, in denen die routinemäßige Dekolonisation von 3GCR-E nicht empfohlen wird⁸¹.

5.4 Stärken und Limitationen dieser Studie

In unserer Studie konnten über den Zeitraum von einem Jahr eine große Anzahl an Patienten eingeschlossen werden und mit insgesamt 5.881 untersuchten Krankenhausaufenthalten wurde eine ausreichend große Fallzahl erreicht. Der Dokumentationszeitraum über ein Jahr hat außerdem den Vorteil den Einfluss saisonaler Veränderungen auf die Daten zu relativieren. Betrachtet man die Demografie des untersuchten Patientenkollektivs, handelt es sich insgesamt um eine relativ homogene Patientenpopulation an allen Standorten. Bei den

zugrundeliegenden Grunderkrankungen handelt es sich ausschließlich um hämatoonkologische Erkrankungen und um Patienten, die in den meisten Fällen aus dem häuslichen Umfeld stationär aufgenommen wurden. Diese Faktoren tragen ebenfalls zu einer guten Vergleichbarkeit der Gruppen bei, erschweren jedoch die Übertragung der Ergebnisse auf Patienten anderer Fachrichtungen mit einem anderen Krankheitsspektrum. Die Auswahl dieses Patientenkollektivs erachten wir jedoch für sinnvoll, da hiermit Patienten mit einem besonderen Risikoprofil für nosokomiale Infektionen betrachtet werden können. Dieses Kollektiv erscheint vergleichbar mit Patienten auf Intensivstationen, welche in vielen ähnlichen Studien untersucht wurden.

Bezüglich der Variablen Alter, Grunderkrankung innerhalb des hämato-onkologischen Spektrums, Aufenthaltsdauer und Exposition gegenüber Antibiotika weichen die beiden Gruppen jedoch voneinander ab, was den direkten Vergleich der Gruppen erschwert. Eine im Vergleich signifikant längere Aufenthaltsdauer an NCP-Standorten und ein höherer Antibiotikakonsum an SCP-Standorten könnte Auswirkungen auf die tendenziell höheren Kolonisations- und Infektionsraten an NCP-Standorten gehabt haben. Der Einsatz von Carbapenemen schien sich protektiv auf eine nosokomiale Infektion mit F3GCR-EC auszuwirken. Jedoch wurden an NCP-Standorten Carbapeneme weniger häufig eingesetzt als an SCP-Standorten. Ein Alter über 60 Jahre ging mit einer niedrigeren Rate an nosokomial erworbenen F3GCR-EC einher. Dieser Umstand lässt sich jedoch eventuell dadurch erklären, dass in höherem Alter seltener intensive Chemotherapien angewandt werden, die die Patienten anfälliger für nosokomiale Infektionen machen ⁸. Eine ähnlichere Verteilung der Variablen Aufenthaltsdauer, Antibiotikaexposition und Alter zwischen den beiden Gruppen hätte folglich eventuell zu einer noch geringeren Differenz bezüglich unserer Endpunkte führen können. Eine Cluster-Randomisierung wäre vorteilhaft gewesen, um einen Ausgleich der beobachteten Unterschiede bezüglich zugrundeliegender Grunderkrankungen, Antibiotikaverbrauch und lokaler Epidemiologie zu erzielen. Leider war eine Cluster-Randomisierung nicht möglich, da nicht genügend Kliniken akquiriert werden konnten, die ihre Infektionskontrollmaßnahmen vorübergehend hätten ändern können. Um diese ungleiche Verteilung der Kovariablen auszugleichen, wurde eine multivariate Competing Risk Analyse durchgeführt. In dieser Form der Regressionsanalyse konnte letztlich kein Einfluss der verschiedenen Grunderkrankungen der Patienten auf die Rate nosokomial erworbener F3GCR-EC festgestellt werden.

Das Erreichen einer hohen Screening-Adhärenz war eine der größten Herausforderungen dieser Studie. Um valide Daten zu erhalten, war die Einhaltung eines strikten Screening-Regimes notwendig. Zwischen den beiden Gruppen war die Screening-Adhärenz vergleichbar hoch. Ein vollständiges Screening mit Aufnahme-, wöchentlichem und Entlassungsscreening wurde in 67,8% (NCP Standorte) und 66,8% (SCP-Standorte) erreicht. Betrachtet man die

Gruppe der durchgeführten Aufnahmescreenings, lag die Screening-Adhärenz je Standort und Gruppe bei über 80%. Eine ähnlich hohe Adhärenz wurde für die wöchentlichen Folgescreenings erreicht. Die meisten verpassten Screenings fallen in die Gruppe der durchgeführten Screenings innerhalb 72 Stunden vor Entlassung. Weniger als 10% der Aufenthalte erhielten kein Screening. Insgesamt wäre es ideal gewesen, eine noch höhere Screening-Adhärenz zu erreichen. Dennoch erachten wir die erreichte Anzahl an vollständigen Screenings als ausreichend und als gut vergleichbar zwischen den Standorten, um valide Aussagen treffen zu können.

Eine gewissenhaft durchgeführte Handhygiene ist besonders wichtig, um die Verbreitung von Krankheitserregern in Krankenhäusern einzudämmen ⁴⁵. Daher wurde an jedem Standort ein standardisiertes Handhygieneprogramm etabliert. An allen vier Standorten wurde eine adäquate Handhygiene-Compliance erreicht. Die Handhygiene-Compliance war an beiden SCP- und NCP-Standorten sehr ähnlich, sodass insgesamt von vergleichbaren hygienischen Grundvoraussetzungen an den jeweiligen Standorten auszugehen ist.

Als weitere Limitation dieser Studie ist die Bezugnahme auf F3GCR-EC. Damit ist die Komparabilität zu anderen Studien eingeschränkt, in denen üblicherweise 3GCR- oder ESBL-EC insgesamt untersucht werden. Möglicherweise hätten Kontaktisierungsmaßnahmen für alle 3GCR-EC zu ausgeprägteren Unterschieden der 3GCR-EC-Inzidenz geführt. Andererseits führt unserer Meinung nach die Co-Resistenz gegenüber Fluorchinolonen zu keiner Veränderung der Transmissibilität von 3GCR-EC. Gemäß dieser Voraussetzung sind unsere Ergebnisse gut auf Studien zu 3GCR-EC und somit auch zu den darin enthaltenen ESBL-EC übertragbar ⁸.

5.5 Schlussfolgerungen und Ausblick

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese groß angelegte multizentrische Studie bei Hoch-Risiko-Patienten mit hämato-onkologischen Grunderkrankungen eine Nicht-Unterlegenheit des Verzichts auf Einzelzimmerisierungsmaßnahmen (NCP) gegenüber deren Einsatz (SCP) zeigt. Diese Nicht-Unterlegenheit bezieht sich auf den nosokomialen Erwerb von F3GCR-EC und die Transmission dieses Erregers zwischen Patienten. Basierend auf diesen Ergebnissen kann unserer Einschätzung nach auf Infektionskontrollmaßnahmen mittels Einzelzimmerisierung für F3GCR-EC und 3GCR-EC verzichtet werden, ohne dadurch eine signifikant höhere Inzidenz von nosokomialer Kolonisation und Infektionen mit diesen Krankheitserregern zu riskieren. Da *Escherichia coli* eine der am häufigsten isolierten Spezies der multiresistenten Enterobacteriaceae darstellt und angesichts der in der Einleitung geschilderten negativen Auswirkungen von Einzelzimmerkontaktisierungen, haben Veränderungen der Infektionskontrollmaßnahmen für diese Gruppe substanziellen Einfluss auf die klinische Praxis ⁸.

Unsere Ergebnisse bezüglich nosokomialer Kolonisierungen und Infektionen sowie der Transmissionsraten tragen dazu bei, die Epidemiologie von F3GCR-EC und 3GCR-EC besser zu verstehen. Ein besonderes Augenmerk liegt auf der niedrigen Transmissionsrate zwischen Bettnachbarn. An dem NCP-Standort Köln wurden insgesamt nur zwei Fälle einer Transmission zwischen Bettnachbarn für 3GCR-EC (1,5% der Bettnachbarn) und kein einziger Fall für F3GCR-EC festgestellt. Ein Großteil der restlichen Transmissionen fand zwischen Patienten statt, die sich kein Zimmer teilten. Mit Hilfe von cgMLST wurden nahe Verwandtschaftsgrade von Erregerstämmen bei Patienten festgestellt, welche sich zu keinem Zeitpunkt auf der gleichen Station aufgehalten haben. Dieser Umstand lässt vermuten, dass sich die Erreger über andere Wege als die direkte Transmission zwischen Patienten innerhalb des Krankenhauses ausbreiten oder dass Übertragungen nah verwandter Erregerstämmen im ambulanten Sektor und der Bevölkerung stattfinden. Beide dieser Möglichkeiten würden nicht durch Einzelzimmer-Kontaktisierungsmaßnahmen beeinflusst. Auch andere Studien stellen die Vermutung an, dass ein Teil der Transmissionen von (F)3GCR-E innerhalb der Bevölkerung stattfindet. Tschudin-Sutter et al. sehen einen Zusammenhang zwischen Transmissionsraten und Dauer des Kontaktes zwischen Personen. Je länger der Kontakt zwischen zwei Personen ist, desto höher sei auch die Transmissionswahrscheinlichkeit⁸⁴. Sie vermuten, dass ein großer Teil der Transmissionen von ESBL-EC beispielsweise in Pflegeheimen und privaten Haushalten stattfinden. Sie beziehen sich auf eine Studie von Andersson et al., die in schwedischen Pflegeheimen genetisch nah verwandte ESBL-EC Isolate von Bewohnern in benachbarten Zimmern fanden⁴ und auf eine Studie von Hilty et al., welche in Privathaushalten in der Schweiz Transmissionsraten für ESBL-EC von 23% feststellten³⁴. Eine weitere Studie von Riccio et al. zeigte Übertragungen von ESBL-EC und ESBL-KP von kolonisierten Patienten auf Mitglieder gemeinsamer Haushalte nach deren Entlassung aus dem Krankenhaus⁶⁹. In einer Studie aus Frankreich wurden Patienten und Personal einer Langzeitpflegeeinrichtung mit tragbaren Sensoren ausgestattet, um nahe Kontakte zwischen Personen zu detektieren und Hinweise für Transmissionswege von ESBL-E zu sammeln. Hierbei zeigte sich eine niedrige Transmissionsrate für ESBL-EC durch körperlich nahe Interaktionen zwischen den Individuen²³. In dieser Studie zeigte sich außerdem eine im Vergleich zu ESBL-KP mehrfach höhere Rate an importierten ESBL-EC Isolaten, die Transmissionen innerhalb der Bevölkerung vermuten lassen. Kluytmans et al. identifizierte beispielsweise Geflügel als potenzielles Reservoir für ESBL-EC⁴². Auch Reiserückkehrer, vor allem aus Asien, wiesen in verschiedenen Studien hohe Kolonisationsraten mit ESBL-EC auf^{46,50}. Einige weitere Studien berichten von ähnlich hohen Raten an ambulant erworbener und nosokomialer Kolonisation mit ESBL-E^{5,14,20}. Letztendlich sind die genauen Ausbreitungswege von 3GCR-EC noch nicht vollständig aufgeklärt und weitere Studien zu diesem Thema wären sinnvoll. Neben einer genaueren Identifizierung von

Übertragungswegen innerhalb des Krankenhauses (beispielsweise über das Krankenhauspersonal, Aerosole, kontaminierte Gegenstände) sollten auch mögliche Übertragungswege außerhalb des Krankenhauses durch Umgebungsuntersuchungen weiter analysiert werden. Sinnvoll erscheint hier beispielsweise eine Untersuchung des Patientenumfeldes unter Miteinbeziehung von Wohnsituation, Kontaktpersonen, Auslandsaufenthalten, Beruf etc. sowie die Erfassung von Ernährungsgewohnheiten.

Unsere Beobachtung, dass sich der Einsatz von Nicht-Carbapenem-Antibiotika als unabhängiger Risikofaktor für den nosokomialen Erwerb von F3GCR-EC auswirkt und dass sich das Risiko mit der Dauer der Antibiotikaexposition erhöht, deutet darauf hin, dass es sich bei einem Teil der vermeintlichen Neubesiedlungen um bereits vorbestehende Besiedlungen mit F3GCR-EC handeln könnte, die durch einen positiven Selektionsdruck unter Antibiotikaexposition nachweisbar werden. Dieser Vermutung könnte in Zukunft durch Studien mit longitudinaler Probensammlung von Patienten weiter nachgegangen werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Abad C, Fearday A, Safdar N. Adverse effects of isolation in hospitalised patients: a systematic review. *The Journal of hospital infection* 2010; **76**(2): 97-102.
2. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1980; **289**(1036): 321-31.
3. Ambler RP, Coulson AF, Frere JM, et al. A standard numbering scheme for the class A beta-lactamases. *Biochem J* 1991; **276** (Pt 1): 269-70.
4. Andersson H, Lindholm C, Iversen A, et al. Prevalence of antibiotic-resistant bacteria in residents of nursing homes in a Swedish municipality: healthcare staff knowledge of and adherence to principles of basic infection prevention. *Scand J Infect Dis* 2012; **44**(9): 641-9.
5. Arnan M, Gudiol C, Calatayud L, et al. Risk factors for, and clinical relevance of, faecal extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) carriage in neutropenic patients with haematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; **30**(3): 355-60.
6. Azim A, Dwivedi M, Rao PB, et al. Epidemiology of bacterial colonization at intensive care unit admission with emphasis on extended-spectrum beta-lactamase- and metallo-beta-lactamase-producing Gram-negative bacteria--an Indian experience. *J Med Microbiol* 2010; **59**(Pt 8): 955-60.
7. Bert F, Larroque B, Paugam-Burtz C, et al. Pretransplant fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and infection after liver transplant, France. *Emerg Infect Dis* 2012; **18**(6): 908-16.
8. Biehl LM, Higgins P, Wille T, et al. Impact of single-room contact precautions on hospital-acquisition and transmission of multidrug-resistant *Escherichia coli*: a prospective multicentre cohort study in haematological and oncological wards. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2019; **25**(8): 1013-20.
9. Biehl LM, Schmidt-Hieber M, Liss B, Cornely OA, Vehreschild MJ. Colonization and infection with extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in high-risk patients - Review of the literature from a clinical perspective. *Critical reviews in microbiology* 2016; **42**(1): 1-16.
10. Blair JM, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJ. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature reviews Microbiology* 2015; **13**(1): 42-51.
11. Blijlevens NM, Donnelly JP, De Pauw BE. Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: an overview. *Bone Marrow Transplant* 2000; **25**(12): 1269-78.
12. Bonnet R. Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; **48**(1): 1-14.
13. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; **54**(3): 969-76.
14. Calatayud L, Arnan M, Linares J, et al. Prospective study of fecal colonization by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in neutropenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; **52**(11): 4187-90.
15. Catalano G, Houston SH, Catalano MC, et al. Anxiety and depression in hospitalized patients in resistant organism isolation. *South Med J* 2003; **96**(2): 141-5.
16. Centers for Disease C, Prevention. Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; **58**(10): 256-60.
17. Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Euro Surveill* 2008; **13**(47).
18. Corcione S, Angilletta R, Raviolo S, et al. Epidemiology and risk factors for mortality in bloodstream infection by CP-Kp, ESBL-E, *Candida* and CDI: A single center retrospective study. *Eur J Intern Med* 2018; **48**: 44-9.
19. Cornely OA, Schirmacher P. Clinical picture: Bacterial translocation in neutropenic sepsis. *Lancet* 2001; **358**(9296): 1842.

20. Daoud Z, Moubareck C, Hakime N, Doucet-Populaire F. Extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in Lebanese ICU patients: epidemiology and patterns of resistance. *J Gen Appl Microbiol* 2006; **52**(3): 169-78.
21. Deplano A, Denis O, Rodriguez-Villalobos H, De Ryck R, Struelens MJ, Hallin M. Controlled performance evaluation of the DiversiLab repetitive-sequence-based genotyping system for typing multidrug-resistant health care-associated bacterial pathogens. *J Clin Microbiol* 2011; **49**(10): 3616-20.
22. Derde LPG, Cooper BS, Goossens H, et al. Interventions to reduce colonisation and transmission of antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: an interrupted time series study and cluster randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2014; **14**(1): 31-9.
23. Duval A, Obadia T, Boëlle PY, et al. Close proximity interactions support transmission of ESBL-K. pneumoniae but not ESBL-E. coli in healthcare settings. *PLoS computational biology* 2019; **15**(5): e1006496.
24. European Centre For Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm, 2017.
25. Fankhauser C, Zingg W, Francois P, et al. Surveillance of extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in a Swiss Tertiary Care Hospital. *Swiss medical weekly* 2009; **139**(51-52): 747-51.
26. Gniadkowski M. Evolution and epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) and ESBL-producing microorganisms. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2001; **7**(11): 597-608.
27. Gudiol C, Calatayud L, Garcia-Vidal C, et al. Bacteraemia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli (ESBL-EC) in cancer patients: clinical features, risk factors, molecular epidemiology and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2010; **65**(2): 333-41.
28. Guet-Revillet H, Le Monnier A, Breton N, et al. Environmental contamination with extended-spectrum beta-lactamases: is there any difference between Escherichia coli and Klebsiella spp? *Am J Infect Control* 2012; **40**(9): 845-8.
29. Gurieva T, Dautzenberg MJD, Gniadkowski M, Derde LPG, Bonten MJM, Bootsma MCJ. The Transmissibility of Antibiotic-Resistant Enterobacteriaceae in Intensive Care Units. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2018; **66**(4): 489-93.
30. Hamprecht A, Rohde AM, Behnke M, et al. Colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae on hospital admission: prevalence and risk factors. *J Antimicrob Chemother* 2016; **71**(10): 2957-63.
31. Harris AD, Kotetishvili M, Shurland S, et al. How important is patient-to-patient transmission in extended-spectrum beta-lactamase Escherichia coli acquisition. *Am J Infect Control* 2007; **35**(2): 97-101.
32. Harris AD, McGregor JC, Johnson JA, et al. Risk factors for colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria and intensive care unit admission. *Emerg Infect Dis* 2007; **13**(8): 1144-9.
33. Harris AD, Nemoy L, Johnson JA, et al. Co-carriage rates of vancomycin-resistant Enterococcus and extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria among a cohort of intensive care unit patients: implications for an active surveillance program. *Infection control and hospital epidemiology* 2004; **25**(2): 105-8.
34. Hilty M, Betsch BY, Bogli-Stubler K, 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.
35. Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2009; **22**(1): 161-82, Table of Contents.
36. Kaase M. Carbapenemasen bei gramnegativen Erregern in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2012; **55**(12): 1401-4.

37. Kader AA, Kumar A, Kamath KA. Fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in patients and asymptomatic healthy individuals. *Infection control and hospital epidemiology* 2007; **28**(9): 1114-6.
38. Kang CI, Chung DR, Ko KS, Peck KR, Song JH, Korean Network for Study of Infectious D. Risk factors for infection and treatment outcome of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in patients with hematologic malignancy. *Ann Hematol* 2012; **91**(1): 115-21.
39. Kayser FH, Böttger EC, Deplazes P, Haller O, Roers A. Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie. 13 ed. Stuttgart: Thieme; 2014.
40. Kim SH, Kwon JC, Choi SM, et al. *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in patients with neutropenic fever: factors associated with extended-spectrum beta-lactamase production and its impact on outcome. *Ann Hematol* 2013; **92**(4): 533-41.
41. Kluytmans-van den Bergh MFQ, Bruijning-Verhagen PCJ, Vandenbroucke-Grauls C, et al. Contact precautions in single-bed or multiple-bed rooms for patients with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in Dutch hospitals: a cluster-randomised, crossover, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2019; **19**(10): 1069-79.
42. Kluytmans JA, Overdeest IT, Willemsen I, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* from retail chicken meat and humans: comparison of strains, plasmids, resistance genes, and virulence factors. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2013; **56**(4): 478-87.
43. Ko YJ, Moon HW, Hur M, Park CM, Cho SE, Yun YM. Fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Korean community and hospital settings. *Infection* 2013; **41**(1): 9-13.
44. Kola A, Holst M, Chaberny IF, Ziesing S, Suerbaum S, Gastmeier P. Surveillance of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria and routine use of contact isolation: experience from a three-year period. *The Journal of hospital infection* 2007; **66**(1): 46-51.
45. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. Empfehlungen zur Händehygiene. . *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2000; **43**: 230-3.
46. Kuenzli E, Jaeger VK, Frei R, et al. High colonization rates of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* in Swiss travellers to South Asia- a prospective observational multicentre cohort study looking at epidemiology, microbiology and risk factors. *BMC infectious diseases* 2014; **14**: 528.
47. Lee SO, Lee ES, Park SY, Kim SY, Seo YH, Cho YK. Reduced use of third-generation cephalosporins decreases the acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Infection control and hospital epidemiology* 2004; **25**(10): 832-7.
48. Liss BJ, Vehreschild JJ, Cornely OA, et al. Intestinal colonisation and blood stream infections due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) and extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBLE) in patients with haematological and oncological malignancies. *Infection* 2012; **40**(6): 613-9.
49. Livermore DM. beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; **8**(4): 557-84.
50. Lübbert C, Straube L, Stein C, et al. Colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in international travelers returning to Germany. *International journal of medical microbiology : IJMM* 2015; **305**(1): 148-56.
51. Maechler F, Schwab F, Hansen S, et al. Contact isolation versus standard precautions to decrease acquisition of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriales in non-critical care wards: a cluster-randomised crossover trial. *Lancet Infect Dis* 2020; **20**(5): 575-84.
52. Maiden MC, Bygraves JA, Feil E, et al. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; **95**(6): 3140-5.
53. Maiden MC, Jansen van Rensburg MJ, Bray JE, et al. MLST revisited: the gene-by-gene approach to bacterial genomics. *Nature reviews Microbiology* 2013; **11**(10): 728-36.

54. Mattner F, Bange FC, Meyer E, Seifert H, Wichelhaus TA, Chaberny IF. Preventing the spread of multidrug-resistant gram-negative pathogens: recommendations of an expert panel of the German Society For Hygiene and Microbiology. *Dtsch Arztebl Int* 2012; **109**(3): 39-45.
55. McDanel J, Schweizer M, Crabb V, et al. Incidence of Extended-Spectrum beta-Lactamase (ESBL)-Producing Escherichia coli and Klebsiella Infections in the United States: A Systematic Literature Review. *Infection control and hospital epidemiology* 2017; **38**(10): 1209-15.
56. Mendelson G, Hait V, Ben-Israel J, Gronich D, Granot E, Raz R. Prevalence and risk factors of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in an Israeli long-term care facility. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; **24**(1): 17-22.
57. Nakai H, Hagihara M, Kato H, et al. Prevalence and risk factors of infections caused by extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy* 2016; **22**(5): 319-26.
58. Nasa P, Juneja D, Singh O, Dang R, Singh A. An observational study on bloodstream extended-spectrum beta-lactamase infection in critical care unit: incidence, risk factors and its impact on outcome. *Eur J Intern Med* 2012; **23**(2): 192-5.
59. Ostholm-Balkhed A, Tärnberg M, Nilsson M, Nilsson LE, Hanberger H, Hällgren A. Travel-associated faecal colonization with ESBL-producing Enterobacteriaceae: incidence and risk factors. *J Antimicrob Chemother* 2013; **68**(9): 2144-53.
60. Otter JA, Natale A, Batra R, et al. Individual- and community-level risk factors for ESBL Enterobacteriaceae colonization identified by universal admission screening in London. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2019; **25**(10): 1259-65.
61. Philippon A, Arlet G, Jacoby GA. Plasmid-determined AmpC-type beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; **46**(1): 1-11.
62. Polsfuss S, Bloemberg GV, Giger J, Meyer V, Böttger EC, Hombach M. Practical approach for reliable detection of AmpC beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol* 2011; **49**(8): 2798-803.
63. Prevel R, Boyer A, M'Zali F, et al. Extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriales faecal carriage in a medical intensive care unit: low rates of cross-transmission and infection. *Antimicrob Resist Infect Control* 2019; **8**: 112.
64. Pschyrembel. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. In: Gruyter D, editor. Berlin; 2012. p. 262.
65. Qureshi ZA, Paterson DL, Pakstis DL, et al. Risk factors and outcome of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacter cloacae bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents* 2011; **37**(1): 26-32.
66. Razazi K, Derde LP, Verachten M, Legrand P, Lesprit P, Brun-Buisson C. Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2012; **38**(11): 1769-78.
67. Reddy P, Malczynski M, Obias A, et al. Screening for extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae among high-risk patients and rates of subsequent bacteremia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2007; **45**(7): 846-52.
68. Renaudin L, Llorens M, Goetz C, et al. Impact of Discontinuing Contact Precautions for MRSA and ESBL in an Intensive Care Unit: A Prospective Noninferiority Before and After Study. *Infection control and hospital epidemiology* 2017; **38**(11): 1342-50.
69. Riccio ME, Verschuuren T, Conzelmann N, et al. Household acquisition and transmission of extended-spectrum β -lactamase (ESBL) -producing Enterobacteriaceae after hospital discharge of ESBL-positive index patients. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2021.
70. Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologische Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2018. Robert Koch-Institut; 2019.
71. Robert Koch Institut. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Empfehlung der Kommission für

- Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). , 2012.
72. Rodriguez-Bano J, Picon E, Gijon P, et al. Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 2010; **48**(5): 1726-31.
 73. Rodriguez-Bano J, Picon E, Gijon P, et al. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2010; **50**(1): 40-8.
 74. Ruppitsch W, Pietzka A, Prior K, et al. Defining and Evaluating a Core Genome Multilocus Sequence Typing Scheme for Whole-Genome Sequence-Based Typing of *Listeria monocytogenes*. *J Clin Microbiol* 2015; **53**(9): 2869-76.
 75. Scheuerman O, Schechner V, Carmeli Y, et al. Comparison of Predictors and Mortality Between Bloodstream Infections Caused by ESBL-Producing *Escherichia coli* and ESBL-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Infection control and hospital epidemiology* 2018; **39**(6): 660-7.
 76. Schubert S, Weig M. MALDI-TOF-MS-basierte Verfahren zur Differenzierung von Bakterien und Pilzen. . In: Neumeister B, Geiss H, Braun R, Kimmig P, eds. Mikrobiologische Diagnostik. Stuttgart: Thieme 2009: 166-70.
 77. Shaikh S, Fatima J, Shakil S, Rizvi SM, Kamal MA. Risk factors for acquisition of extended spectrum beta lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in North-Indian hospitals. *Saudi journal of biological sciences* 2015; **22**(1): 37-41.
 78. Souverein D, Euser SM, Herpers BL, et al. No nosocomial transmission under standard hygiene precautions in short term contact patients in case of an unexpected ESBL or Q&A E. coli positive patient: a one-year prospective cohort study within three regional hospitals. *Antimicrob Resist Infect Control* 2017; **6**: 69.
 79. Stelfox HT, Bates DW, Redelmeier DA. Safety of patients isolated for infection control. *Jama* 2003; **290**(14): 1899-905.
 80. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, 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.
 81. Tacconelli E, Mazzaferri F, de Smet AM, et al. ESCMID-EUCIC clinical guidelines on decolonization of multidrug-resistant Gram-negative bacteria carriers. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2019; **25**(7): 807-17.
 82. Treacarichi EM, Tumbarello M, Spanu T, et al. Incidence and clinical impact of extended-spectrum-beta-lactamase (ESBL) production and fluoroquinolone resistance in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* in patients with hematological malignancies. *J Infect* 2009; **58**(4): 299-307.
 83. Tschudin-Sutter S, Frei R, Dangel M, Strandén A, Widmer AF. Rate of transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae without contact isolation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012; **55**(11): 1505-11.
 84. Tschudin-Sutter S, Frei R, Schwahn F, et al. Prospective Validation of Cessation of Contact Precautions for Extended-Spectrum beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli*(1). *Emerg Infect Dis* 2016; **22**(6): 1094-7.
 85. Urwin R, Maiden MC. Multi-locus sequence typing: a tool for global epidemiology. *Trends Microbiol* 2003; **11**(10): 479-87.
 86. van den Bunt G, van Pelt W, Hidalgo L, et al. Prevalence, risk factors and genetic characterisation of extended-spectrum beta-lactamase and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E and CPE): a community-based cross-sectional study, the Netherlands, 2014 to 2016. *Euro Surveill* 2019; **24**(41).

87. Vehreschild MJ, Hamprecht A, Peterson L, et al. A multicentre cohort study on colonization and infection with ESBL-producing Enterobacteriaceae in high-risk patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 2014; **69**(12): 3387-92.
88. Wisplinghoff H, Cornely OA, Moser S, et al. Outcomes of nosocomial bloodstream infections in adult neutropenic patients: a prospective cohort and matched case-control study. *Infection control and hospital epidemiology* 2003; **24**(12): 905-11.
89. Witte W, Mielke M. Beta-Laktamase mit weitem Wirkspektrum. Grundlagen, Epidemiologie, Schlussfolgerungen für die Prävention. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz Robert Koch Institut* 2003; **10**.
90. World Health Organization. WHO guidelines on hand hygiene in health care. : WHO, 2009.
91. Zahar JR, Poirel L, Dupont C, Fortineau N, Nassif X, Nordmann P. About the usefulness of contact precautions for carriers of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *BMC infectious diseases* 2015; **15**: 512.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: HANDHYGIENE-COMPLIANCE IM BEOBACHTUNGSZEITRAUM INNERHALB DER STUDIENLAUFZEIT	49
ABBILDUNG 2: ANTIBIOTIKAKONSUM IN DEFINIERTER TAGESDOSIS PRO 1000 PATIENTENTAGE	50

7.2 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: CHARAKTERISTIKA DES PATIENTENKOLLEKTIVS	33
TABELLE 2: CHARAKTERISTIKA DER KRANKENHAUSAUFENTHALTE	34
TABELLE 3: ENDPUNKTE BEZÜGLICH KOLONISATION UND INFektion MIT F3GCR-EC/-KP UND 3GCR-EC/-KP SOWIE TRANSMISSIONEN ZWISCHEN PATIENTEN	38
TABELLE 4: BETTNACHBAR-TRACKING - STATISTIK FÜR DEN STANDORT KÖLN	40
TABELLE 5: VERTEILUNG VON ESBL-GENOTYPEN IN 3GCR-EC - BESTIMMUNG MITTELS PCR (N=544)	41
TABELLE 6: HÄUFIGKEITEN DER BETALAKTAM-RESISTENZGENE EINSCHLIEßLICH ESBL IN 3GCR-EC* - BESTIMMUNG MITTELS WGS (N=228)	42
TABELLE 7: VOM WGS ABGELEITETE VERTEILUNG DER 7-LOCI SEQUENZTYPEN IN 3GCR-EC (N=228)	43
TABELLE 8: ERGEBNISSE DER NUMBER NEEDED TO...- BERECHNUNGEN FÜR F3GCR-EC	44
TABELLE 9: RISIKOFAKTOREN FÜR NOSOKOMIAL ERWORBENE KOLONISATION ODER BSI MIT F3GCR-EC AUF PATIENTENEbene... ..	46
TABELLE 10: RISIKOFAKTOREN FÜR NOSOKOMIAL ERWORBENE KOLONISATION ODER BSI MIT F3GCR-EC AUF EBENE DER KRANKENHAUSAUFENTHALTE	47
TABELLE 11: SCREENING-ADHÄRENZ	48
TABELLE 12: MITTLERE VIERTELJÄHRliche DEFINIERTE TAGESDOSIS PRO 1000 PATIENTENTAGE AN TEILNEHMENDEN STANDORTEN	49
TABELLE 13: VARIATION RISIKOANALYSE: EXPOSITION GEGENÜBER EINER BELIEBIGEN ANTIBIOTIKAKLASSE AUF PATIENTENEbene	66
TABELLE 14: VARIATION RISIKOANALYSE: EXPOSITIONSDAUER GEGENÜBER EINER BELIEBIGEN ANTIBIOTIKAKLASSE AUF PATIENTENEbene	67
TABELLE 15: VARIATION RISIKOANALYSE: EXPOSITIONSDAUER GEGENÜBER NICHT-CARBAPENEMEN UND CARBAPENEMEN AUF PATIENTENEbene	68
TABELLE 16: VARIATION RISIKOANALYSE: EXPOSITION GEGENÜBER VERSCHIEDENEN ANTIBIOTIKAKLASSEN AUF PATIENTENEbene	69
TABELLE 17: VARIATION RISIKOANALYSE: SEPARATE STANDORTE (PATIENTENEbene)	70
TABELLE 18: VARIATION RISIKOANALYSE: PATIENTENALTER IN VIER KATEGORIEN (PATIENTENEbene)	71
TABELLE 19: VARIATION RISIKOANALYSE: EINSATZ EINER BELIEBIGEN ANTIBIOTIKAKLASSE AUF EBENE DER KRANKENHAUSAUFENTHALTE	72
TABELLE 20: VARIATION RISIKOANALYSE: EINSATZDAUER VON NICHT-CARBAPENEMEN UND CARBAPENEMEN AUF EBENE DER KRANKENHAUSAUFENTHALTE	73
TABELLE 21: VARIATION RISIKOANALYSE: EINSATZ VERSCHIEDENER ANTIBIOTIKAKLASSEN AUF EBENE DER KRANKENHAUSAUFENTHALTE	74

TABELLE 22: VARIATION RISIKOANALYSE: EINSATZDAUER DER VERSCHIEDENEN ANTIBIOTIKAKLASSEN AUF EBENE DER KRANKENHAUSAUFENTHALTE 75

TABELLE 23: VARIATION RISIKOANALYSE: SEPARATE STANDORTE (EBENE DER KRANKENHAUSAUFENTHALTE) 76

7.3 Tabellen 13 - 18: Variationen der Risikoanalyse für nosokomial erworbene Kolonisation oder BSI mit F3GCR-EC auf Patientenebene; univariate und multivariate Regression – Sensitivitätsanalyse

Tabelle 13: Variation Risikoanalyse: Exposition gegenüber einer beliebigen Antibiotikaklasse auf Patientenebene

Variablen	Univariate Analyse			Multivariate Analyse*		
	SHR ^a	95%KI	p-Wert	SHR ^a	95%KI	p-Wert
Standort						
SCP						
NCP	1,57	0,82-2,99	0,171	1,83	0,94-3,58	0,077
Alter						
≤40 Jahre						
41-60 Jahre	0,84	0,37-1,88	0,672	0,92	0,42-2,01	0,839
>60 Jahre	0,33	0,14-0,77	0,011	0,36	0,15-0,87	0,023
Geschlecht						
männlich						
weiblich	1,37	0,73-2,59	0,329	1,47	0,78-2,75	0,232
Grunderkrankung						
Solider Tumor						
Akute Leukämie	3,22	1,23-8,47	0,018	2,23	0,84-5,89	0,107
Lymphom	2,62	1,08-6,32	0,032	1,63	0,67-3,94	0,279
Andere	1,21	0,35-4,15	0,759	1,04	0,31-3,45	0,949
Exposition gegenüber einem Antibiotikum						
Nein						
Ja	10,40	2,52-42,91	0,001	9,21	2,24-37,89	0,002

NCP: no contact precautions; SCP: single room contact precautions; SHR: Subdistribution Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall;

^aSHR und 95% KI für SHR wurden aus dem Fine-Gray Modell entnommen

Die Exposition gegenüber einem Antibiotikum wurde als zeitlich veränderliche Kovariate eingeschlossen und konnte sich für jeden Krankenhausaufenthalt ändern.

Quelle: In Anlehnung an Biehl et al., 2019⁸

Tabelle 14: Variation Risikoanalyse: Expositionsdauer gegenüber einer beliebigen Antibiotikaklasse auf Patientenebene

Variablen	Univariate Analyse			Multivariate Analyse*		
	SHR ^a	95%KI	p-Wert	SHR ^a	95%KI	p-Wert
Standort						
SCP						
NCP	1,57	0,82-2,99	0,171	1,88	0,96-3,67	0,066
Alter						
≤40 Jahre						
41-60 Jahre	0,84	0,37-1,88	0,672	0,91	0,41-2,00	0,817
>60 Jahre	0,33	0,14-0,77	0,011	0,37	0,15-0,88	0,024
Geschlecht						
männlich						
weiblich	1,37	0,73-2,59	0,329	1,46	0,78-2,74	0,238
Grunderkrankung						
Solider Tumor						
Akute Leukämie	3,22	1,23-8,47	0,018	2,07	0,76-5,62	0,155
Lymphom	2,62	1,08-6,32	0,032	1,58	0,64-3,89	0,318
Andere	1,21	0,35-4,15	0,759	1,03	0,31-3,44	0,964
Länge der Exposition gegenüber einem Antibiotikum in Kategorien						
Keine						
Bis zu 7 Tage	7,77	1,65-36,72	0,010	7,50	1,58-35,54	0,011
Längere Exposition	11,52	2,78-47,81	0,001	10,14	2,46-41,86	0,001

NCP: no contact precautions; SCP: single room contact precautions; KI: Konfidenzintervall;

SHR: Subdistribution Hazard Ratio

^aSHR und 95% KI für SHR aus dem Fine-Gray Modell entnommen

Die Exposition gegenüber einem Antibiotikum wurde als zeitlich veränderliche Kovariate eingeschlossen und konnte sich für jeden Krankenhausaufenthalt ändern.

Quelle: In Anlehnung an Biehl et al., 2019⁸

Tabelle 15: Variation Risikoanalyse: Expositionsdauer gegenüber Nicht-Carbapenemen und Carbapenemen auf Patientenebene

Variablen	Univariate Analyse			Multivariate Analyse*		
	SHR ^a	95%KI	p-Wert	SHR ^a	95%KI	p-Wert
Standort						
SCP						
NCP	1,57	0,82-2,99	0,171	1,86	0,93-3,71	0,078
Alter						
≤40 Jahre						
41-60 Jahre	0,84	0,37-1,88	0,672	0,91	0,42-1,98	0,805
>60 Jahre	0,33	0,14-0,77	0,011	0,36	0,15-0,86	0,022
Geschlecht						
männlich						
weiblich	1,37	0,73-2,59	0,329	1,46	0,78-2,74	0,240
Grunderkrankung						
Solider Tumor						
Akute Leukämie	3,22	1,23-8,47	0,018	2,23	0,79-6,29	0,131
Lymphom	2,62	1,08-6,32	0,032	1,68	0,65-4,31	0,283
Andere	1,21	0,35-4,15	0,759	1,02	0,31-3,43	0,970
Länge der Exposition gegenüber einem Nicht-Carbapenem						
Keine						
Bis zu 7 Tage	4,02	1,21-13,39	0,023	3,77	1,09-13,08	0,037
Längere Exposition	6,01	2,12-17,08	0,001	5,16	1,65-16,17	0,005
Länge der Exposition gegenüber einem Carbapenem						
Keine						
Bis zu 7 Tage	2,85	1,25-6,51	0,013	2,03	0,79-5,25	0,142
Längere Exposition	1,03	0,32-3,34	0,960	0,61	0,17-2,19	0,445

NCP: no contact precautions; SCP: single room contact precautions; KI: Konfidenzintervall;

SHR: Subdistribution Hazard Ratio

^aSHR und 95% KI für SHR aus dem Fine-Gray Modell entnommen

Die Exposition gegenüber einem Antibiotikum wurde als zeitlich veränderliche Kovariate eingeschlossen und konnte sich für jeden Krankenhausaufenthalt ändern.

Quelle: In Anlehnung an Biehl et al., 2019⁸

Tabelle 16: Variation Risikoanalyse: Exposition gegenüber verschiedenen Antibiotikaklassen auf Patientenebene

Variablen	Univariate Analyse			Multivariate Analyse*		
	SHR ^a	95%KI	p-Wert	SHR ^a	95%KI	p-Wert
Standort						
SCP						
NCP	1,57	0,82-2,99	0,171	1,91	0,96-3,81	0,067
Alter						
≤40 Jahre						
41-60 Jahre	0,84	0,37-1,88	0,672	0,90	0,41-1,98	0,798
>60 Jahre	0,33	0,14-0,77	0,011	0,38	0,16-0,89	0,026
Geschlecht						
männlich						
weiblich	1,37	0,73-2,59	0,329	1,50	0,79-2,83	0,211
Grunderkrankung						
Solider Tumor						
Akute Leukämie	3,22	1,23-8,47	0,018	1,72	0,54-5,47	0,357
Lymphom	2,62	1,08-6,32	0,032	1,74	0,65-4,66	0,266
Andere	1,21	0,35-4,15	0,759	1,00	0,31-3,28	0,995
Exposition gegenüber BLBLI						
Nein						
Ja	1,69	0,89-3,21	0,107	1,29	0,60-2,74	0,513
Exposition gegenüber 3GC						
Nein						
Ja	2,40	1,15-5,03	0,020	1,53	0,66-3,51	0,320
Exposition gegenüber Fluorchinolonen						
Nein						
Ja	1,58	0,80-3,13	0,189	1,09	0,52-2,29	0,818
Exposition gegenüber Carbapenemen						
Nein						
Ja	1,87	0,92-3,80	0,085	1,00	0,30-3,32	0,994
Exposition gegenüber Glykopeptiden						
Nein						
Ja	2,73	1,30-5,73	0,008	1,59	0,47-5,36	0,454
Exposition gegenüber einer anderen Antibiotikaklasse						
Nein						
Ja	3,22	1,60-6,50	0,001	2,16	0,86-5,46	0,102

NCP: no contact precautions; SCP: single room contact precautions; KI: Konfidenzintervall;
 SHR: Subdistribution Hazard Ratio; BLBLI: Beta-Lactam Betalactamase Inhibitor Kombinationen;
 3GC: Drittgenerations-Cephalosporine ; ^aSHR und 95% KI für SHR aus dem Fine-Gray Modell entnommen
 Die Exposition gegenüber einem Antibiotikum wurde als zeitlich veränderliche Kovariate eingeschlossen und konnte sich für jeden Krankenhausaufenthalt ändern.
 Quelle: In Anlehnung an Biehl et al., 2019⁸

Tabelle 17: Variation Risikoanalyse: Separate Standorte (Patientenebene)

Variablen	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	SHR ^a	95%KI	p-Wert	SHR ^a	95%KI	p-Wert
Standort						
NCP-Standort 1						
NCP-Standort 2	1,49	0,62-3,54	0,371	0,78	0,34-1,79	0,555
SCP-Standort 1	1,01	0,37-2,79	0,981	0,54	0,19-1,54	0,252
SCP-Standort 2	0,69	0,27-1,80	0,454	0,40	0,15-1,05	0,062
Alter						
≤40 Jahre						
41-60 Jahre	0,84	0,39-1,92	0,672	0,90	0,42-1,92	0,777
>60 Jahre	0,33	0,14-0,77	0,011	0,35	0,15-0,83	0,170
Geschlecht						
männlich						
weiblich	1,37	0,73-2,59	0,329	1,48	0,79-2,80	0,224
Grunderkrankung						
Solider Tumor						
Akute Leukämie	3,22	1,22-6,32	0,018	2,26	0,81-6,32	0,121
Lymphom	2,62	1,08-8,47	0,032	1,82	0,70-4,69	0,217
Andere	1,21	0,35-4,15	0,759	1,08	0,32-3,66	0,899
Exposition gegenüber Nicht-Carbapenemen						
Nein						
Ja	5,38	1,92-15,10	0,001	4,81	1,63-14,23	0,005
Exposition gegenüber Carbapenemen						
Nein						
Ja	1,87	0,92-3,79	0,085	1,27	0,52-3,10	0,598

NCP: no contact precautions; SCP: single room contact precautions; SHR: Subdistribution Hazard Ratio

^aSHR und 95% KI für SHR aus dem Fine-Gray Modell entnommen

Die Exposition gegenüber einem Antibiotikum wurde als zeitlich veränderliche Kovariate eingeschlossen und konnte sich für jeden Krankenhausaufenthalt ändern.

Quelle: In Anlehnung an Biehl et al., 2019⁸

Tabelle 18: Variation Risikoanalyse: Patientenalter in vier Kategorien (Patientenebene)

Variablen	Univariate Analyse			Multivariate Analyse*		
	SHR ^a	95%KI	p-Wert	SHR ^a	95%KI	p-Wert
Standort						
SCP						
NCP	1,57	0,82-2,99	0,171	1,90	0,93-3,86	0,077
Alter in 4 Kategorien						
≤47 Jahre						
48-60 Jahre	0,96	0,44-2,06	0,0908	1,05	0,50-2,23	0,896
61-70 Jahre	0,46	0,18-1,17	0,103	0,05	0,20-1,27	0,143
>70 Jahre	0,27	0,10-0,77	0,015	0,31	0,11-0,89	0,029
Geschlecht						
männlich						
weiblich	1,37	0,73-2,59	0,329	1,49	0,80-2,79	0,211
Grunderkrankung						
Solider Tumor						
Akute Leukämie	3,22	1,22-6,32	0,018	2,21	0,77-6,34	0,140
Lymphom	2,62	1,08-8,47	0,032	1,71	0,68-4,30	0,257
Andere	1,21	0,35-4,15	0,759	1,08	0,32-3,62	0,903
Exposition gegenüber Nicht-Carbapenemen						
Nein						
Ja	5,38	1,92-15,10	0,001	4,64	1,53-14,05	0,007
Exposition gegenüber Carbapenemen						
Nein						
Ja	1,87	0,92-3,79	0,085	1,27	0,51-3,18	0,605

NCP: no contact precautions; SCP: single room contact precautions; SHR: Subdistribution Hazard Ratio

^aSHR und 95% KI für SHR aus dem Fine-Gray Modell entnommen

Die Exposition gegenüber einem Antibiotikum wurde als zeitlich veränderliche Kovariate eingeschlossen und konnte sich für jeden Krankenhausaufenthalt ändern.

Quelle: In Anlehnung an Biehl et al., 2019⁸

7.4 Tabellen 19 - 23: Variationen der Risikoanalyse für nosokomial erworbene Kolonisation oder BSI mit F3GCR-EC auf Ebenen der Krankenhausaufenthalte; univariate und multivariate Regression – Sensitivitätsanalyse

Tabelle 19: Variation Risikoanalyse: Einsatz einer beliebigen Antibiotikaklasse auf Ebene der Krankenhausaufenthalte

Variablen	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	SHR ^a	95%KI	p-Wert	SHR ^a	95%KI	p-Wert
Standort						
SCP						
NCP	1,47	0,77-2,81	0,239	1,83	0,92-3,63	0,086
Alter						
≤40 Jahre						
41-60 Jahre	0,86	0,39-1,94	0,723	0,89	0,41-1,93	0,772
>60 Jahre	0,38	0,16-0,90	0,029	0,40	0,17-0,95	0,038
Geschlecht						
männlich						
weiblich	1,43	0,76-2,71	0,266	1,52	0,81-2,86	0,193
Grunderkrankung						
Solider Tumor						
Akute Leukämie	2,19	0,84-5,72	0,108	1,56	0,58-4,23	0,379
Lymphom	2,17	0,90-5,22	0,085	1,42	0,58-3,48	0,443
Andere	1,39	0,41-4,79	0,598	1,19	0,35-3,98	0,781
Einsatz einer beliebigen Antibiotikaklasse während des Krankenhausaufenthaltes						
Nein						
Ja	5,84	1,81-18,80	0,003	5,78	1,73-19,33	0,004

NCP: no contact precautions; SCP: single room contact precautions; SHR: Subdistribution Hazard Ratio;

KI: Konfidenzintervall

^aSHR und 95% KI für SHR aus dem Fine-Gray Modell entnommen

Quelle: In Anlehnung an Biehl et al., 2019⁸

Tabelle 20: Variation Risikoanalyse: Einsatzdauer von Nicht-Carbapenemen und Carbapenemen auf Ebene der Krankenhausaufenthalte

Variablen	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	SHR ^a	95%KI	p-Wert	SHR ^a	95%KI	p-Wert
Standort						
SCP						
NCP	1,47	0,77-2,81	0,239	1,41	0,69-2,90	0,346
Alter						
≤40 Jahre						
41-60 Jahre	0,86	0,39-1,94	0,723	0,86	0,40-1,85	0,693
>60 Jahre	0,38	0,16-0,90	0,029	0,37	0,16-0,88	0,025
Geschlecht						
männlich						
weiblich	1,43	0,76-2,71	0,266	1,49	0,79-2,81	0,220
Grunderkrankung						
Solider Tumor						
Akute Leukämie	2,19	0,84-5,72	0,108	2,46	0,90-6,73	0,081
Lymphom	2,17	0,90-5,22	0,085	2,06	0,86-4,94	0,105
Andere	1,39	0,41-4,79	0,598	1,28	0,38-4,28	0,685
Einsatzdauer eines Nicht-Carbapenems während des Krankenhausaufenthaltes						
Keine						
Maximal 7 Tage	0,46	0,19-1,14	0,095	0,48	0,19-1,18	0,109
> 7 Tage	0,66	0,32-1,37	0,269	0,68	0,33-1,42	0,303
Einsatzdauer eines Carbapenems während des Krankenhausaufenthaltes						
Keine						
Maximal 7 Tage	2,34	1,04-5,29	0,041	2,16	0,86-5,41	0,099
> 7 Tage	0,55	0,14-2,23	0,401	0,48	0,11-2,09	0,329

NCP: no contact precautions; SCP: single room contact precautions; SHR: Subdistribution Hazard Ratio;

KI: Konfidenzintervall

^aSHR und 95% KI für SHR aus dem Fine-Gray Modell entnommen

Quelle: In Anlehnung an Biehl et al., 2019⁸

Tabelle 21: Variation Risikoanalyse: Einsatz verschiedener Antibiotikaklassen auf Ebene der Krankenhausaufenthalte

Variablen	Univariate Analyse			Multivariate Analyse*		
	SHR ^a	95%KI	p-Wert	SHR ^a	95%KI	p-Wert
Standort						
SCP						
NCP	1,47	0,77-2,81	0,239	1,44	0,73-2,84	0,297
Alter						
≤40 Jahre						
41-60 Jahre	0,86	0,39-1,94	0,723	0,87	0,40-1,89	0,726
>60 Jahre	0,38	0,16-0,90	0,029	0,39	0,17-0,91	0,030
Geschlecht						
männlich						
weiblich	1,43	0,76-2,71	0,266	1,53	0,81-2,89	0,187
Grunderkrankung						
Solider Tumor						
Akute Leukämie	2,19	0,84-5,72	0,108	1,88	0,63-5,58	0,258
Lymphom	2,17	0,90-5,22	0,085	1,72	0,65-4,59	0,275
Andere	1,39	0,41-4,79	0,598	1,21	0,37-3,97	0,756
Einsatz von BLBLI						
Nein						
Ja	1,05	0,53-2,09	0,883	0,95	0,44-2,07	0,906
Einsatz von 3GC						
Nein						
Ja	1,46	0,62-3,47	0,387	1,20	0,48-3,02	0,700
Einsatz von Fluorchinolonen						
Nein						
Ja	0,78	0,35-1,76	0,553	0,58	0,25-1,38	0,221
Einsatz von Carbapenemen						
Nein						
Ja	1,36	0,66-2,81	0,410	1,13	0,37-3,42	0,828
Einsatz von Glykopeptiden						
Nein						
Ja	1,54	0,68-3,50	0,297	1,27	0,38-4,30	0,701
Einsatz einer anderen Antibiotikaklasse						
Nein						
Ja	2,00	1,04-3,85	0,039	1,72	0,74-3,97	0,204

NCP: no contact precautions; SCP: single room contact precautions; KI: Konfidenzintervall; SHR: Subdistribution Hazard Ratio; BLBLI: Beta-Lactam Betalactamase Inhibitor Kombinationen; 3GC: Drittgenerations-Cephalosporine

^aSHR und 95% KI für SHR aus dem Fine-Gray Modell entnommen

Quelle: In Anlehnung an Biehl et al., 2019⁸

Tabelle 22: Variation Risikoanalyse: Einsatzdauer der verschiedenen Antibiotikaklassen auf Ebene der Krankenhausaufenthalte

Variablen	Univariate Analyse			Multivariate Analyse*		
	SHR ^a	95%KI	p-Wert	SHR ^a	95%KI	p-Wert
Standort						
SCP						
NCP	1,47	0,77-2,81	0,239	1,54	0,77-3,05	0,219
Alter						
≤40 Jahre						
41-60 Jahre	0,86	0,39-1,94	0,723	0,93	0,43-2,04	0,862
>60 Jahre	0,38	0,16-0,90	0,029	0,41	0,17-0,97	0,043
Geschlecht						
männlich						
weiblich	1,43	0,76-2,71	0,266	1,54	0,82-2,89	0,182
Grunderkrankung						
Solider Tumor						
Akute Leukämie	2,19	0,84-5,72	0,108	2,07	0,72-5,95	0,179
Lymphom	2,17	0,90-5,22	0,085	1,74	0,76-4,51	0,254
Andere	1,39	0,41-4,79	0,598	1,21	0,37-3,94	0,752
Einsatzdauer von BLBLI						
Keine						
Maximal 7 Tage	1,08	0,47-2,50	0,857	1,02	0,42-2,49	0,963
> 7 Tage	1,34	0,55-3,28	0,521	1,20	0,43-3,37	0,728
Einsatzdauer von 3GC						
Keine						
Maximal 7 Tage	2,03	0,80-5,16	0,138	1,93	0,78-4,78	0,153
> 7 Tage	0,61	0,08-4,45	0,626	0,51	0,06-4,76	0,556
Einsatzdauer von Fluorchinolonen						
Keine						
Maximal 7 Tage	0,58	0,18-1,90	0,369	0,48	0,14-1,58	0,224
> 7 Tage	1,06	0,38-2,94	0,917	0,85	0,28-2,54	0,769
Einsatzdauer von Carbapenemen						
Keine						
Maximal 7 Tage	3,34	1,04-5,29	0,041	2,22	0,78-6,32	0,134
> 7 Tage	0,55	0,14-2,23	0,401	0,43	0,06-2,87	0,381
Einsatzdauer von Glykopeptiden						
Keine						
Maximal 7 Tage	1,84	0,65-5,21	0,251	1,42	0,41-4,97	0,583
> 7 Tage	1,27	0,39-4,12	0,689	1,70	0,30-9,68	0,550
Einsatzdauer einer anderen Antibiotikaklasse						
Keine						

Variablen	Univariate Analyse			Multivariate Analyse*		
	SHR ^a	95%KI	p-Wert	SHR ^a	95%KI	p-Wert
Maximal 7 Tage	2,46	1,32-4,91	0,011	2,08	0,92-4,70	0,077
> 7 Tage	1,16	0,43-3,15	0,766	0,87	0,29-2,61	0,803

NCP: no contact precautions; SCP: single room contact precautions; KI: Konfidenzintervall;
SHR: Subdistribution Hazard Ratio; BLBLI: Beta-Lactam Betalactamase Inhibitor Kombinationen; 3GC: Drittgenerations-Cephalosporine

^aSHR und 95% KI für SHR aus dem Fine-Gray Modell entnommen

Quelle: In Anlehnung an Biehl et al., 2019⁸

Tabelle 23: Variation Risikoanalyse: Separate Standorte (Ebene der Krankenhausaufenthalte)

Variablen	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	SHR ^a	95%KI	p-Wert	SHR ^a	95%KI	p-Wert
Standort						
NCP-Standort 1						
NCP-Standort 2	1,36	0,57-3,25	0,483	1,02	0,43-2,43	0,972
SCP-Standort 1	1,01	0,37-2,77	0,991	0,86	0,30-2,52	0,789
SCP-Standort 2	0,71	0,28-1,85	0,489	0,62	0,23-1,70	0,354
Alter						
≤40 Jahre						
41-60 Jahre	0,86	0,39-1,94	0,723	0,86	0,41-1,82	0,690
>60 Jahre	0,38	0,16-0,90	0,029	0,38	0,16-0,88	0,025
Geschlecht						
männlich						
weiblich	1,43	0,76-2,71	0,266	1,50	0,79-2,83	0,213
Grunderkrankung						
Solider Tumor						
Akute Leukämie	2,19	0,84-5,72	0,108	2,30	0,85-6,27	0,102
Lymphom	2,17	0,90-5,22	0,085	2,08	0,85-5,11	0,109
Andere	1,39	0,41-4,79	0,598	1,32	0,39-4,50	0,655
Exposition gegenüber Nicht-Carbapenemen im aktuellen Aufenthalt						
Nein						
Ja	0,57	0,30-1,09	0,089	0,59	0,31-1,13	0,110
Exposition gegenüber Carbapenemen im aktuellen Aufenthalt						
Nein						
Ja	1,36	0,66-2,81	0,410	1,24	0,51-3,00	0,633

NCP: no contact precautions; SCP: single room contact precautions; SHR: Subdistribution Hazard Ratio;
KI: Konfidenzintervall

^aSHR und 95% KI für SHR aus dem Fine-Gray Modell entnommen

Quelle: In Anlehnung an Biehl et al., 2019⁸

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Biehl LM, Higgins P, Wille T, Peter K, Hamprecht A, Peter S, Dörfel D, Vogel W, Häfner H, Lemmen S, Panse J, Rohde H, Klupp EM, Schafhausen P, Imirzalioglu C, Falgenhauer L, Salmanton-García J, Stecher M, Vehreschild JJ, Seifert H, und Vehreschild M, Impact of single-room contact precautions on hospital-acquisition and transmission of multidrug-resistant *Escherichia coli*: a prospective multicentre cohort study in haematological and oncological wards. *Clin Microbiol Infect*, 2019. 25(8): p. 1013-1020.