

# **MRGN-Prävalenz in der normalgesunden Bevölkerung Niedersachsens**

**Dissertation**  
**zur Erlangung des Doktorgrades**  
**(Dr. rer. nat.)**  
**des Fachbereichs Humanwissenschaften**  
**der Universität Osnabrück**

vorgelegt  
von  
Jacqueline Hillenbrand  
aus  
Gelsenkirchen

**Osnabrück, 2022**

Für meine Eltern

## **Danksagung**

Ich möchte mich bei denjenigen bedanken, die mich bei der Erstellung meiner Dissertation unterstützt haben.

An erster Stelle gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. med. Swen Malte John für die Bereitschaft der Betreuung dieser Dissertation. Zudem danke ich für all die Motivation zur Fertigstellung dieser Arbeit, all die Zeit und Energie, die die Betreuung dieser Arbeit in Anspruch nahmen und dafür, dass er dabei immer das richtige Maß aus Anleitung und selbstständigem Arbeiten für mich fand.

Bei Frau Dr. med. Jutta Esser möchte ich mich ganz herzlich für die großartige Unterstützung bei der Projektplanung, Rekrutierung der Probanden und der Möglichkeit zur Durchführung aller mikrobiologischen Analysen in den Räumen der Laborarztpraxis Osnabrück bedanken. Ebenfalls danke ich sehr für die vielen Diskussionen, ihre Beteiligung an der Gewinnung der Finanzierungshilfen und den fachlichen Input.

Herrn Dr. rer. nat. Jörg-Christian Greie möchte ich für die Unterstützung bei der Probandenrekrutierung und vielen Diskussionen und danken, ohne die manche Ideen und Möglichkeiten für die vorliegende Dissertation nicht aufgekommen wären.

Mein Dank gilt allen beteiligten Kooperationspartnern dieser Studie. Der Universitätsklinik Groningen, insbesondere Herrn Dr. Alex Friedrich und Frau Dr. Corinna Glasner, danke ich für die finanzielle Unterstützung und Bereitschaft der molekularen Analysen der Bakterienisolate. Ebenfalls danke ich dem Niedersächsischen Landesgesundheitsamt, besonders Herrn Dr. Matthias Pulz, für die finanzielle Unterstützung. Ohne diese Hilfen wäre die Durchführung dieser Studie nicht möglich gewesen.

Ich danke allen der am Projekt teilgenommenen Probanden und Probandinnen, die sich Zeit für die Teilnahme genommen haben. Ohne ihre Kooperation und Bereitschaft wäre diese Studie nicht möglich gewesen.

Ein großer Dank geht an meine Kollegen und Kolleginnen der Laborarztpraxis Osnabrück, die mich während der letzten Jahre bei dieser Arbeit unterstützt haben. Besonders der Abteilung

Mikrobiologie möchte ich meinen speziellen Dank für die großartige Hilfe, Unterstützung und die offenen Ohren für fachliche Fragen aussprechen.

Herrn Dr. rer. nat. Lukasz Stasielowicz vom Institut für Psychologie der Universität Osnabrück danke ich sehr für die Hilfe bei der statistischen Datenauswertung und die Geduld, mir alles genau zu erklären.

Mein großer Dank geht auch an Frau Dr. rer. nat. Cara Symanzik für die tollen, produktiven Gespräche und Tipps, die mir bei der Fertigstellung dieser Arbeit sehr geholfen haben.

Dorothea Ziemens danke ich sehr für all die vielen schönen Momente abseits dieser Arbeit, die mich den Stress für ein paar Stunden haben vergessen lassen.

Mein Dank gilt auch Ronja Völler für die schöne Zeit, die wir bei einem Tatortabend zusammen verbracht haben. Über die Jahre ist aus einer Kollegin eine gute Freundin geworden.

Ebenfalls danke ich meinem Freund Alex für die Unterstützung und immer neue Motivation bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Mein größter Dank gilt meiner Familie ohne deren Rückhalt und Unterstützung ich niemals so weit gekommen wäre.

## Abstract in Deutsch

**Einleitung:** Über die letzten Jahre haben die Prävalenzen multiresistenter gramnegativer Stäbchenbakterien (MRGN) und daraus resultierenden, eingeschränkt behandelbaren bakteriellen und teils nosokomialen Infektionen weltweit zugenommen. Bisher bekannte MRGN-Quellen wurden durch den Fokus auf bestimmte Risikogruppen belegt. Das Ausmaß der tatsächlichen MRGN-Verbreitung in der asymptomatischen Allgemeinbevölkerung eines Landes ist bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht umfassend bekannt. Vermutungen zufolge trägt dieser Bevölkerungsanteil jedoch einen großen Teil zur MRGN-Verbreitung bei. Durch ein unbemerktes MRGN-Trägertum gesunder Personen kann es zur Bakterienübertragung auf Risikopersonen kommen. Bakterielle Infektionen in Kombination mit einem supprimierten Immunsystem oder einer chronischen Erkrankung können für diese Personen lebensbedrohlich werden. Um in Zukunft die erfolgreiche Behandlung einer MRGN-Besiedlung weiterhin gewährleisten zu können, ist die Ermittlung der tatsächlichen MRGN-Verbreitung und -Quellen von hoher Priorität. Aus diesem Grund war das Ziel der vorliegenden Dissertation die Ermittlung der MRGN-Prävalenz in der gesunden Allgemeinbevölkerung Niedersachsens sowie die Identifizierung wesentlicher Risikofaktoren, die zu einer MRGN-Besiedlung führen können.

**Materialien & Methoden:** 527 Stuhlproben wurden kulturell auf ein MRGN-Vorkommen untersucht. Zusätzlich wurden mittels Fragebogen mögliche Risikofaktoren für eine Bakterienbesiedlung erhoben. Die mikrobiologischen Untersuchungen umfassten neben dem kulturellen MRGN-Nachweis eine Bakterienidentifizierung mittels Matrix-assisted laser desorption time-of-flight-Massenspektrometrie (MALDI-TOF) und die Testung der Antibiotikaempfindlichkeit durch Mikrodilution (Vitek 2). Neben der gängigen statistischen Auswertung wurden erstmalig die Bayes'sche logistische Regression und Poststratifizierung angewandt, um auf Basis der Stichprobe MRGN-Prävalenzen resultierend durch die abgefragten Risikofaktoren für die gesunde Bevölkerung Deutschlands abzuschätzen.

**Ergebnisse:** 30 ( $n = 527$ ) Stuhlproben wiesen eine MRGN-Besiedlung mit *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* oder *Citrobacter freundii* auf. Dabei dominierte *E. coli* ( $n = 28/31$ , 90,3 %) mit dem Resistenzphänotypen eines ESBL-Produzenten ( $n = 15/28$ , 53,6 %) oder mit zusätzlicher Resistenzeigenschaft gegen Fluorchinolone als 3MRGN-Stamm ( $n = 13/28$ , 46,4 %). Basierend auf der Stichprobe ergab sich mittels Poststratifizierung angepasst an die Alters- und Geschlechtsstruktur Niedersachsens eine allgemeine MRGN-Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung Niedersachsens von 5,9 %.

Bei der Analyse der erhobenen Risikofaktoren ergaben die Bayes'sche logistische Regression und Poststratifizierung starke Assoziationen einer MRGN-Besiedlung mit einem vergangenen Auslandsaufenthalt ( $OR = 1,69 [0,80; 3,78]$ ) und einer vergangenen Antibiotikaeinnahme ( $OR = 1,90 [0,9; 3,97]$ ). Es resultierten keine Assoziationen zu einer beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen ( $OR = 0,80 [0,38; 1,66]$ ) oder zu einem vergangenen Krankenhausaufenthalt ( $OR = 0,62 [0,21; 1,58]$ ).

**Fazit:** Die vorliegende Dissertation liefert aktuelle Hinweise über bislang nicht weiter untersuchte Eintragungswege der MRGN in eine asymptomatische Bevölkerungsgruppe. Dabei scheinen MRGN mit einer ähnlichen Frequenz in dieser Bevölkerungsgruppe verbreitet zu sein, wie sie bereits bei Risikogruppen nachgewiesen wurde. Die vorliegenden Ergebnisse sprechen dafür, dass eine berufliche Tätigkeit im Gesundheitswesen oder ein vergangener Krankenhausaufenthalt eine MRGN-Besiedlung nicht begünstigen im Vergleich zu anderen Faktoren wie einer Antibiotikaeinnahme und einem Auslandsaufenthalt. Des Weiteren lassen die ähnlichen MRGN-Prävalenzen in den Allgemeinbevölkerungen anderer europäischer Länder die Annahme zu, dass eine Besiedlung durch identische Risikofaktoren geschieht. Hinsichtlich der bedeutenden globalen Unterschiede zwischen den Gesundheitssystemen stützt die vorliegende Dissertation die Hypothese, dass die MRGN-Verbreitung einem breiteren Spektrum an Verbreitungswegen folgt als derjenigen von MRSA, dessen Verbreitungsweg eng mit dem Gesundheitssystem assoziiert ist. Darüber hinaus übersteigt die MRGN-Prävalenz in der deutschen Allgemeinbevölkerung die von MRSA, welche bei 0,5 % liegt. Die vorliegenden Ergebnisse geben Anlass für weitere Untersuchungen zu den diversen Eintragungswegen der MRGN. Besonders Maßnahmen im Bereich der Antibiotikaeinnahmen und -verordnungen sowie Auslandsreisen sollten im Fokus zukünftiger Strategien für die MRGN-Bekämpfung und -Eindämmung stehen, da durch deren grenzüberschreitenden Einfluss eine wachsende Rolle der MRGN-Verbreitung zu erwarten ist.

## Abstract in English

### The prevalence of multidrug-resistant gram-negative bacteria in the general population of Lower Saxony, Germany

**Introduction:** The prevalence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) producing gram-negative bacteria (MRGN) in all parts of the world has increased. MRGN are associated with nosocomial infections which generally cause difficulties in medical treatment. Previously known MRGN sources have been evaluated by focusing on people related to specific risk groups. So far, the extent of the actual MRGN prevalence in an asymptomatic general population of a country is not been fully investigate. However, it has been shown that people outside of known risk groups also have profoundly contributed to the spread of MRGN. The unnoticed carriage of MRGN in these people poses a threat for threatened people who are at high risk for a severe course including elder, immunosuppressed, and chronically ill people. Such colonization could cause, among others, life-threatening infections. Hence, it has become of great importance to ensure a successful treatment of these infections and therefore it is of great importance to investigate the prevalence of MRGN in the asymptomatic general population. Thus, this study aimed to determine the prevalence of MRGN in the general population in the western part of the federal state of Lower Saxony, Germany, as well as the risk factors for colonization with MRGN.

**Materials & Method:** 527 stool samples were screened for the presence of MRGN. Additionally, a questionnaire was used for the evaluation of certain known risk factors for colonization with MRGN. For the detection and identification of MRGN established microbiological methods were used. Samples were cultured on selective agar plates containing third-generation cephalosporins. Phenotypically ESBL-producing bacteria were identified using the MALDI-TOF technique. Moreover, antimicrobial susceptibility testing was performed using a Vitek 2. In addition to commonly performed statistical analysis, the poststratification and Bayesian logistic regression were applied to determine the prevalence of MRGN in the ambulatory population of Germany as well as the influence of risk factors on potential MRGN carriage.

**Results:** MRGN was detected in 30 of 527 stool samples from healthy volunteers including *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae*, or *Citrobacter freundii*. *E. coli* ( $n = 28/31$ , 90.3 %) was the most frequently detected MRGN. Either the isolates showed the resistance phenotype of an ESBL-producer ( $n = 15/28$ ; 53.6 %) or additional resistance to fluoroquinolones ( $n = 13/28$ ; 46.4 %). Post-stratification for age and gender yielded a similar

population estimate of 5.9 % for the ambulatory population of Lower Saxony. In the analysis of the risk factors, Bayesian logistic regression and poststratification demonstrate a strong association between travel abroad ( $OR = 1.69 [0.80; 3.78]$ ) and antibiotic use ( $OR = 1.90 [0.9; 3.97]$ ) with a carriage of MRGN respectively. Potential risk factors such as working in a health care facility ( $OR = 0.80 [0.38; 1.66]$ ) and recent inpatient stay ( $OR = 0.62 [0.21; 1.58]$ ) did not attribute to MRGN carriage.

**Conclusion:** The present study provides indications for the diversity of the MRGN sources in the general population in Lower Saxony, which had not been further investigated. MRGN colonization seems to be high in this part of the population. Furthermore, similar MRGN prevalence can be observed in other general populations of European countries. Potential risk factors (e. g. working in a health care facility and recent inpatient stay) did not attribute to MRGN carriage as other factors (e. g. traveling and taking antibiotics). Moreover, the constant prevalence of MRGN in different countries shows the presence of similar risk factors for MRGN colonization of general populations. With regards to the significant global differences between health care systems of countries, this study supports the hypothesis that the MRGN spread follows a broader spectrum of sources than that of MRSA, whose spread is closely associated with the health care system. Additionally, the prevalence of MRGN in the German general population exceeds that of MRSA, which is 0.5 %. Accordingly, the present results illustrate the urgency of further investigations of the different sources of MRGN in the general population. There is yet an increased need for effective strategies regarding antibiotic use, their prescriptions as well as travel tourism. MRGN holds the potential for cross-border influence due to wide dissemination, therefore a growing role of these risk factors can be expected.

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABSTRACT IN DEUTSCH.....</b>	<b>V</b>
<b>ABSTRACT IN ENGLISH.....</b>	<b>VII</b>
<b>1. EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
1.1. <b>Aktueller Wissensstand über die Verbreitung multiresistenter Bakterien .....</b>	<b>1</b>
1.2. <b>Krisenmanagement im Gesundheitssystem .....</b>	<b>10</b>
1.2.1. Problematiken der medizinischen Versorgung durch das zunehmende Vorkommen von multiresistenten Bakterien .....	10
1.2.2. Das One-Health-Konzept - eine Antwort auf multiresistente Bakterien .....	12
1.3. <b>Zielsetzung .....</b>	<b>15</b>
<b>2. THEORETISCHER HINTERGRUND.....</b>	<b>19</b>
2.1. <b>Grundlagen bakterieller Antibiotikaresistenzen der <i>Enterobacterales</i>.....</b>	<b>19</b>
2.1.1. Resistenzmechanismen klinisch bedeutender multiresistenter Bakterien.....	20
2.1.2. Die Bildung von Extended-Spectrum $\beta$ -Laktamasen (ESBL).....	20
2.1.3. Fluorchinolonresistenz .....	23
2.2. <b>Die ESBL-Bestimmung nach EUCAST.....</b>	<b>24</b>
2.3. <b>Die MRGN-Klassifizierung nach der KRINKO .....</b>	<b>25</b>
2.4. <b>Die genetischen Grundlagen multiresistenter Bakterien .....</b>	<b>27</b>
2.4.1. Aktueller molekularbiologischer Forschungs- und Wissensstand über multiresistente Bakterien .....	27
2.4.2. Die schnelle Ausbreitung von Resistenzgenen durch Resistenzplasmide .....	28
2.4.3. Die Verbreitung von ESBL-Genen und daraus resultierenden Enzymvarianten innerhalb der <i>Enterobacterales</i> .....	30
2.5. <b>Das gramnegative Stäbchenbakterium <i>Escherichia coli</i>.....</b>	<b>32</b>
2.5.1. Die phylogenetischen Gruppen von <i>Escherichia coli</i> .....	32
<b>3. MATERIALIEN UND METHODEN.....</b>	<b>35</b>
3.1. <b>Studienplanung.....</b>	<b>35</b>
3.1.1. Rekrutierung der Testpopulation .....	35

3.1.2.	Ethikvotum .....	37
<b>3.2.</b>	<b>Mikrobiologische Analysen .....</b>	<b>39</b>
3.2.1.	Kultureller Nachweis multiresistenter gramnegativer Bakterien (MRGN) .....	39
3.2.2.	Bakterienidentifizierung und -klassifizierung .....	40
<b>3.3.</b>	<b>Angewandte Statistik .....</b>	<b>46</b>
3.3.1.	Deskriptive Statistik .....	46
3.3.1.1.	Charakterisierung des vorliegenden Datensatzes.....	46
3.3.1.2.	Grafische Darstellung kategorialer Daten.....	47
3.3.1.3.	Genutzte deskriptive Kenngrößen .....	48
3.3.2.	Induktive Statistik.....	48
3.3.3.	Die Ermittlung der MRGN-Prävalenzen mittels Poststratifizierung .....	49
<b>3.4.</b>	<b>Erläuterung der angewandten Poststratifizierung .....</b>	<b>54</b>
3.4.1.	Die Aufarbeitung des Originaldatensatzes, Bewertung der imputierten Daten und resultierenden MRGN-Prävalenzen .....	54
<b>3.5.</b>	<b>Geplante genetische Analysen .....</b>	<b>59</b>
<b>4.</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>61</b>
<b>4.1.</b>	<b>Hypothesenbasierte Ergebnisse .....</b>	<b>61</b>
4.1.1.	Die MRGN-Verbreitung innerhalb einer ambulanten Bevölkerungsgruppe .....	61
4.1.2.	Darstellung der gewonnenen Bakterienisolate .....	67
4.1.3.	Darstellung des Einflusses erhobener Risikofaktoren auf eine MRGN-Besiedlung .....	70
4.1.4.	Der Einfluss einer beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen auf eine MRGN-Besiedlung .....	72
4.1.4.1.	Deskriptive Statistik: Ergebnisse der Fragebögen .....	72
4.1.4.2.	Induktive Statistik: Eine berufliche Tätigkeit im Gesundheitswesen zeigte keine starke Assoziation mit einer MRGN-Besiedlung .....	75
4.1.5.	Der Einfluss eines vergangenen Krankenhausaufenthaltes auf eine MRGN-Besiedlung.....	76
4.1.5.1.	Deskriptive Statistik: Ergebnisse der Fragebögen .....	76
4.1.5.2.	Induktive Statistik: Ein vergangener Krankenhausaufenthalt wies keine Assoziation mit der erhöhten Gefahr einer MRGN-Besiedlung auf .....	79
4.1.6.	Der Einfluss einer vergangenen Antibiotikaeinnahme auf eine MRGN-Besiedlung .....	80
4.1.6.1.	Deskriptive Statistik: Ergebnisse der Fragebögen .....	80
4.1.6.2.	Induktive Statistik: Eine Antibiotikaeinnahme war mit der erhöhten Gefahr einer MRGN-Besiedlung assoziiert .....	83
4.1.7.	Der Einfluss eines vergangenen Auslandsaufenthalts auf eine MRGN-Besiedlung .....	84
4.1.7.1.	Deskriptive Statistik: Ergebnisse der Fragebögen .....	84
4.1.7.2.	Induktive Statistik: Ein vergangener Auslandsaufenthalt war mit der erhöhten Gefahr einer MRGN-Besiedlung assoziiert .....	87

4.1.8.	Der Einfluss der Kombination vergangener Antibiotikaeinnahmen und vergangener Auslandsaufenthalte auf eine MRGN-Besiedlung.....	88
4.1.8.1.	Deskriptive Statistik: Ergebnisse der Fragebögen .....	89
<b>4.2.</b>	<b>Von der Poststratifizierung ausgeschlossene Risikofaktoren .....</b>	<b>91</b>
4.2.1.	Der Einfluss eines regelmäßigen Fleischkonsums auf eine MRGN-Besiedlung.....	91
4.2.2.	Der Einfluss vom Besitz eines Haustieres auf eine MRGN-Besiedlung .....	92
4.2.3.	Der Einfluss eines Bads in einem Naturgewässer auf eine MRGN-Besiedlung.....	95
4.2.4.	Der Einfluss einer beruflichen Tätigkeit in der Landwirtschaft auf eine MRGN-Besiedlung.....	96
4.2.5.	Der Einfluss einer beruflichen Tätigkeit in der Abwasserwirtschaft auf eine MRGN-Besiedlung ....	97
<b>4.3.</b>	<b>Zusätzlich erhobene Daten im Rahmen der vorliegenden Dissertation .....</b>	<b>100</b>
4.3.1.	Die Untersuchung des Einflusses einer beruflichen Tätigkeit in der Lebensmittelindustrie auf eine MRGN-Besiedlung .....	100
4.3.2.	Die Untersuchung der Kotproben von Haustieren auf ein MRGN-Vorkommen .....	102
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>103</b>
<b>5.1.</b>	<b>Methodendiskussion.....</b>	<b>104</b>
5.1.1.	Die Rekrutierung der Testpopulation .....	104
5.1.2.	Das Fragebogeninstrument.....	106
5.1.3.	Die Mikrobiologische Analysen.....	108
5.1.4.	Die Poststratifizierung - ein geeignetes Modell zur statistischen Auswertung? .....	109
<b>5.2.</b>	<b>Ergebnisdiskussion.....</b>	<b>112</b>
<b>5.3.</b>	<b>Diskussion der hypothesenbasierten Ergebnisse .....</b>	<b>112</b>
5.3.1.	Keine Assoziationen der MRGN-Besiedlungen mit bestimmten Altersgruppen .....	112
5.3.2.	MRGN weisen in ihrer Verteilung Geschlechtsunterschiede auf.....	117
5.3.3.	Kein erhöhtes Risiko einer MRGN-Besiedlung durch eine berufliche Tätigkeit im Gesundheitswesen 120	
5.3.4.	Kein erhöhtes Risiko einer MRGN-Besiedlung durch einen vergangenen Krankenhausaufenthalt.	124
5.3.5.	Erhöhtes Risiko einer MRGN-Besiedlung durch die Einnahme eines Antibiotikums .....	130
5.3.6.	Erhöhtes Risiko einer MRGN-Besiedlung durch einen vergangenen Auslandsaufenthalt.....	135
<b>5.4.</b>	<b>Diskussion der von der Poststratifizierung ausgeschlossenen Risikofaktoren.....</b>	<b>140</b>
5.4.1.	Der Ausschluss eines regelmäßigen Fleischkonsums.....	140
5.4.2.	Der Ausschluss des Besitzes eines Haustieres.....	144
5.4.3.	Der Ausschluss der Bäder in Naturgewässern.....	146
5.4.4.	Der Ausschluss einer beruflichen Tätigkeit in der Landwirtschaft .....	148
5.4.5.	Der Ausschluss einer beruflichen Tätigkeit in der Abwasserwirtschaft .....	151

<b>6.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG, GESAMTFAZIT UND AUSBLICK.....</b>	<b>153</b>
6.1.	Zusammenfassung.....	153
6.2.	Gesamtfazit.....	158
6.3.	Ausblick.....	160
<b>7.</b>	<b>VERZEICHNISSE .....</b>	<b>162</b>
7.1.	Literaturverzeichnis.....	162
7.2.	Abkürzungsverzeichnis.....	194
7.3.	Abbildungsverzeichnis.....	196
7.4.	Tabellenverzeichnis.....	198
<b>8.</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>199</b>
8.1.	Fragebogen.....	200
8.2.	Probandeninformation.....	201
8.3.	Einwilligungserklärung.....	203
8.4.	Frequently asked questions (FAQs) und eingerichtete Probensammelstellen.....	207
8.5.	Erstelltes Antibiogramm mittels Vitek 2.....	208
8.6.	Datenquellen der Beispielzahlen der Poststratifizierung.....	209
8.7.	Zusätzliche Informationen zur statistischen Auswertung mit R Code.....	211
8.8.	Inhaltsstoffe der Vitek 2 AST-N223 Karte.....	212
<b>9.</b>	<b>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG .....</b>	<b>213</b>

## 1. Einleitung

### 1.1. Aktueller Wissensstand über die Verbreitung multiresistenter Bakterien

Die weltweit steigende Prävalenz multiresistenter Bakterien, die eine Resistenzeigenschaft gegen eine Vielzahl der aktuell eingesetzten Antibiotikagruppen besitzen, stellt eine große Bedrohung der menschlichen Gesundheit dar (Sherry et al. 2018). Wenn die globale Verbreitung multiresistenter Bakterien in Zukunft nicht eingedämmt wird, tritt laut Experten schon bald das postantibiotische Zeitalter ein, welches durch eine Hilflosigkeit bei der Behandlung bakterieller Infektionen durch unwirksame Antibiotika charakterisiert ist (Meyer 2016 a). Besonders die gramnegativen *Enterobacterales Escherichia coli* (*E. coli*) und *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) treten vermehrt mit meist mehreren Resistenzeigenschaften auf (Schulz-Stübner et al. 2015). Nach der Nomenklatur der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) werden sie in Deutschland als multiresistente gramnegative Stäbchenbakterien (MRGN) zusammengefasst (Schulz-Stübner et al. 2015). Dabei ist der Resistenzphänotyp eines ESBL<sup>1</sup> (Extended-Spectrum  $\beta$ -Laktamase)-Produzenten der weit verbreitetste Resistenzmechanismus unter diesen Bakterien (Schulz-Stübner et al. 2015). Für die zunehmend schnelle Verbreitung der MRGN sind unterschiedliche eng miteinander verflochtene Quellen verantwortlich (Tabelle 1) (Arcilla et al. 2017, Fischer et al. 2017, Gruber et al. 2013, Hamprecht et al. 2016, Königer et al. 2014, NLWKN et al. 2019).

Die weltweite MRGN-Verbreitung in der gesunden Bevölkerung schwankt stark zwischen den Kontinenten (Woerther et al. 2013). Dabei sind die Personenzahlen in Südostasien mit schätzungsweise 1,1 Billionen Trägern/-innen ESBL-bildender *Enterobacterales* am höchsten (Woerther et al. 2013). Deutlich geringer fallen die Zahlen in Afrika mit 110 Millionen Trägern/-innen, Amerika mit 48 Millionen Trägern/-innen und Europa mit 35 Millionen Trägern/-innen aus (Woerther et al. 2013). In europäischen Ländern liegt dabei die MRGN-Prävalenz in der allgemeinen Bevölkerung je nach betrachtetem Land zwischen 4,9 – 9,0 % (Geser et al. 2012, Leflon-Guibout et al. 2008, Mesa et al. 2006, Nicolas-Chanoine et al. 2013, Ny et al. 2018, Rodriguez-Bano et al. 2008, Ulstad et al. 2016, Vendrik et al. 2021, Vinue et al. 2009). In Deutschland liegt die MRGN-Prävalenz gegenwärtig schätzungsweise zwischen 4,1 - 6,0 %, wobei eine Besiedlung mit *E. coli* mit dem Phänotyp eines ESBL-Produzenten am

---

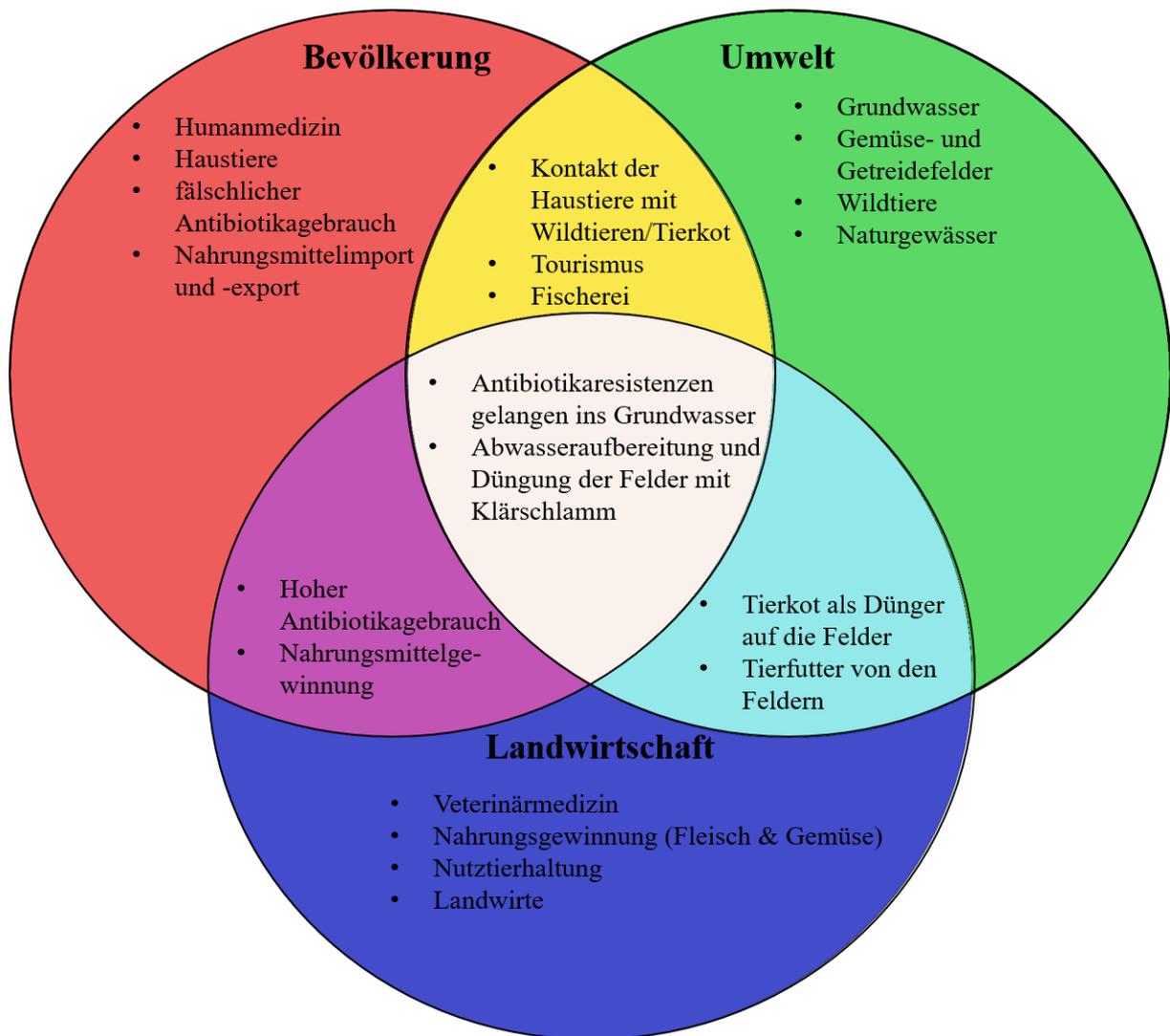
<sup>1</sup> ESBL (Extended-Spectrum  $\beta$ -Laktamase) stellt das am weitesten verbreitetste Resistenzenzym dar.

häufigsten vertreten ist (Belmar Campos et al. 2014, Fischer et al. 2017, Valenza et al. 2014). Schätzungen zufolge sind ca. 5,7 Millionen Menschen in Deutschland Träger/-innen dieses Bakteriums (Meyer 2016 a). Die Häufigkeit der Bakterienisolate, die Resistenzeigenschaften gegen Fluorchinolone und Carbapeneme aufweisen und folglich als 4MRGN<sup>2</sup>-Stämme gelten, haben in Deutschland zwischen 2006 und 2017 in klinischen Probenmaterialien in geringem Maße zugenommen (NLGA 2018 a, NLGA 2018 b). Da die Surveillancesysteme aus denen unser Wissen über die Bakterienverbreitung stammt, jedoch ausschließlich Resistenzdaten aus der stationären Versorgung berücksichtigen, kann die Dunkelziffer der tatsächlichen MRGN-Verbreitung in der deutschen Bevölkerung durchaus höher liegen (Eckmanns et al. 2014).

In aktuellen Studien werden vermehrt Quellen für den rasanten MRGN-Anstieg benannt, die auch außerhalb von MRGN-Risikoumgebungen, wie Krankenhäusern und Altenheimen, liegen (Arcilla et al. 2017, Fischer et al. 2017, Krüger et al. 2016). Aus diesen belegten Quellen lassen sich drei große MRGN-Reservoirs erkennen, dessen Sektoren sich in einem Kreislauf beeinflussen und eng miteinander verflochten sind: die Bevölkerung mit dem humanmedizinischen Bereich, die Landwirtschaft mit dem veterinärmedizinischen Bereich und die Umwelt (Abbildung 1). In der deutschen Bevölkerung hat in der Humanmedizin besonders der Gebrauch von Antibiotika, wie den Fluorchinolonen und oralen Cephalosporinen in der ambulanten und stationären Versorgung zugenommen (Meyer 2016 a). Dies spiegelt sich auch bei der Betrachtung isolierter MRGN wider (ARS 2020 a, ARS 2020 b). So lagen im Jahr 2020 der Anteil an *E.coli*-Isolaten, die resistent gegen 3. Generations-Cephalosporine waren, bei 9,6 % und Resistenzen gegen Fluorchinolone wurden bei 15,4 % (Levofloxacin) sowie 16,4 % (Ciprofloxacin) aller Isolate detektiert (ARS 2020 b). 10,7 % der *K. pneumoniae*-Isolate wiesen im selben Jahr Resistenzen gegen 3. Generations-Cephalosporine auf und 9,5 % (Levofloxacin) ebenso wie 11,2 % (Ciprofloxacin) Resistenzen gegenüber den Fluorchinolonen (ARS 2020 a). Dabei kann nicht ausreichend belegt werden, ob es sich immer um notwendige Antibiotikaverschreibungen handelte und eine richtige Anwendung seitens des Patienten/der Patientin erfolgte (Meyer 2016 a). Jedoch waren geschätzt 30,0 % der Antibiotikaverschreibungen für das Krankheitsbild des/der Patienten/-in nicht erforderlich (Meyer 2016 a).

---

<sup>2</sup> 4MRGN-Stamm (**M**ultiresistente **g**ramnegative Stäbchenbakterien mit Resistenz gegen 4 der 4 gängig eingesetzten Antibiotikaklasse) (RKI 2019)



**Abbildung 1: Kreislauf der MRGN-Verbreitung unter Berücksichtigung der Verflechtung aller drei großen MRGN-Reservoirs.** Durch den hohen Antibiotikaverbrauch in der Bevölkerung und der Landwirtschaft gelangen multiresistente Bakterien und einzelne Resistenzgene über Zwischenstopps wie Düngemittel oder Abwasseraufbereitung in die Umwelt. Von dort werden sie von Wildtieren über die Nahrung aufgenommen oder gelangen über die Bewässerung unserer Felder mit Grundwasser über die (tierische) Nahrung wieder zurück in die Bevölkerung oder Landwirtschaft. Für eine erfolgreiche Bekämpfung multiresistenter Bakterien müssen Maßnahmen an allen drei Reservoirs parallel vorgenommen werden (Quelle: eigene Darstellung).

Die MRGN-Zirkulation innerhalb der Bevölkerung und zwischen dieser und der Umwelt ist vielschichtig und verläuft über eine Vielzahl verschiedener Routen (Westphal-Settele et al. 2018). So wiesen Birgand et al. (2013) eine Dauer bis zur MRGN-Wiederbesiedlung eines/-r geheilten Patienten/-in von bis zu sechs Jahren nach. Folglich garantiert eine erfolgreiche Sanierung des Patienten/der Patientin nicht deren unbegrenzte Dauer. Diese Funde verdeutlichen die vielschichtige Zirkulation und daraus resultierende Vielfalt an MRGN-Quellen durch dessen Kontakt es zu einer Wiederbesiedlung zuvor unbesiedelter Personen kommen kann (Arcilla et al. 2017, Fischer et al. 2017, Gruber et al. 2013, Hamprecht et al. 2016, Königer et al. 2014). Demnach scheinen nicht nur Bewohner von Langzeitpflegeeinrichtungen und Altenheimen eine der Hauptrouten der MRGN-

Wiedereinführung in Krankenhäuser darzustellen, sondern vielmehr trägt die symptomlose Allgemeinbevölkerung einen großen Anteil an der bisher bekannten Bakterienprävalenz und -verbreitung bei (Valenza et al. 2014).

Zu den bisher bekannten Risikofaktoren für eine MRGN-Besiedlung zählt nicht nur ein Krankenhausaufenthalt, sondern auch eine berufliche Tätigkeit in einer Institution des Gesundheitswesens, wie beispielsweise die eines Arztes/einer Ärztin oder als Teil des Pflegepersonals (Gruber et al. 2013, Hamprecht et al. 2016). Durch den Kontakt mit zahlreichen MRGN-Quellen, wie kontaminierten Oberflächen oder eine unzureichende Händehygiene, tragen diese Berufsgruppen zudem maßgeblich zur Bakterienverbreitung innerhalb eines Krankenhauses bei (La Fauci et al. 2019). Ebenfalls können aber auch die Besucher der Patienten/Patientinnen MRGN unbemerkt ins Krankenhaus einführen oder vor Ort mit ihnen in Kontakt kommen und somit eine Einführungsroute der Bakterien aus dem Krankenhaus in die unmittelbare Umwelt und gesunden Bevölkerung darstellen (Banach et al. 2015). Die Bakterien befinden sich folglich in einem sich stetig bewegenden Verbreitungsstrom (Banach et al. 2015, Gruber et al. 2013, Hamprecht et al. 2016, La Fauci et al. 2019).

Aufgrund der zoonotischen Eigenschaften der MRGN bildet die Landwirtschaft ein weiteres großes MRGN-Reservoir, bei dem es schnell zu einer unbemerkten Besiedlung kommen kann (Abbildung 1) (Dahms et al. 2015, Fischer et al. 2017). Insbesondere die dortigen beruflichen Tätigkeiten stellen ein hohes Risiko für eine direkte Besiedlung dar (Dahms et al. 2015, Fischer et al. 2017). Jedoch birgt auch der Kontakt zu den Nutztieren während des Schlachtprozesses für die Mitarbeiter/-innen von Schlachthöfen eine erhöhte Gefahr (Gregova et al. 2012, Ivbulė et al. 2017, Sib et al. 2020). Durch den hohen Einsatz von Antibiotika in der intensiven Nutztierhaltung herrscht ein permanenter Selektionsdruck auf die Bakterien, der die schnelle Ausbildung und Verbreitung von Antibiotikaresistenzen zur Folge hat (Hübner 2016). Verschiedene Studien belegten, dass Personen, die regelmäßigen Kontakt zu Nutztieren haben, vermehrt mit MRGN besiedelt sind, weil die Nutztiere selbst eine vermehrte Besiedlung aufweisen (Dahms et al. 2015, Fischer et al. 2017). Neben den lebenden Tieren weist zudem auch das aus ihnen gewonnene Fleisch eine entsprechende MRGN-Besiedlungsrate auf (Belmar Campos et al. 2014, Köck 2021, Kola et al. 2012). Im Umkehrschluss bedeutet dies jedoch nicht, dass Personen, die sich vegetarisch ernähren, einer geringeren Gefahr ausgesetzt sind über die Nahrung MRGN aufzunehmen (Königer et al. 2014). Königer et al. (2014) widerlegten diese Annahme, indem sie keine signifikanten Unterschiede im MRGN-Trägertum zwischen Vegetariern und Fleischkonsumenten aufzeigten. Des Weiteren wiesen verschiedene Gemüsesorten eine Besiedlung mit multiresistenten Bakterien von bis zu 25,4 % auf (Zurfluh

et al. 2015). Die Nahrungsgewinnung durch die Fleischindustrie, das Bewässern der Felder mit Wasser aus Naturgewässern und die Aufbringung von Tierkot als Dünger auf unsere Felder stellen weitere vielfältige Einföhrungsrouten der MRGN aus unserer Landwirtschaft in unsere Umwelt und über unsere Nahrung zurück in die Gesellschaft dar (Heuer et al. 2008, Westphal-Settele et al. 2018).

Der Gebrauch von Antibiotika in der Gesellschaft und der Landwirtschaft wirkt sich auch auf das dritte MRGN-Reservoir, unsere Umwelt, aus (Wellington et al. 2013). Sowohl Antibiotikarückstände als auch MRGN selbst werden durch das Abwasser oder die Verwendung von Tierkot als Düngemittel in die Umwelt eingebracht (Abbildung 1) (Mesa et al. 2006, Wellington et al. 2013). Die dadurch resultierende gemischte Lebensgemeinschaft aus heimischen und exogenen Bakterien ist die perfekte selektive und ökologische Bedingung zur Entstehung neuer resistenter Bakterienstämme (Wellington et al. 2013). Auch in Deutschland sind bereits zahlreiche multiresistente Bakterien in der Umwelt zu finden (NLWKN et al. 2019). Der Niedersächsische Landesbetrieb für Wasserwirtschaft, Küsten- und Naturschutz (NLWKN) wies 2019 in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Bonn in einer Studie multiresistente Bakterien und Resistenzgene in niedersächsischen Natur- und Oberflächengewässern nach. Besonders besorgniserregend waren die Funde des Resistenzgens gegen das letzte Reserveantibiotikum der Humanmedizin, dem Colistin, welches oft als letzte Möglichkeit für eine Behandlung hochresistenter bakterieller Infektionen angewandt wird (Fritzenwanker et al. 2018, NLWKN et al. 2019). Ausgehend von der Umwelt gibt es ebenfalls wiederum einige Wiedereinföhrungsrouten der Bakterien in die Bevölkerung und die Landwirtschaft (Wellington et al. 2013). Beispielsweise über das bewässerte Getreide der Felder, Fischen aus Aquakulturen oder durch den Kontakt zu eigenen Haustieren, die sich selbst frei in der Umwelt bewegen und somit in Kontakt mit den teilweise hochresistenten Bakterien kommen können (Meyer et al. 2012, Schaufler et al. 2015, Wellington et al. 2013).

Die Zahlen des niedersächsischen Surveillancesystems ARMIN (Antibiotika-Resistenz-Monitoring in Niedersachsen) zeigen deutlich die Dringlichkeit der Eindämmung multiresistenter Bakterien auf (NLGA 2018 a, NLGA 2018 b). So steigen die Prävalenzzahlen im deutschen Bundesland Niedersachsen für *K. pneumoniae* seit 2009 stetig an (NLGA 2018 a). Gegenwärtig wurden in 11,0 – 12,0 % der untersuchten Patientenproben im stationären

Bereich *K. pneumoniae*-Isolate mit einer Resistenzeigenschaft eines 3MRGN<sup>3</sup>-Stammes nachgewiesen (NLGA 2018 a). Die ARMIN-Daten für den bekanntesten Vertreter multiresistenter *Enterobacterales*, *E. coli*, zeigen einen noch stärkeren Anstieg der Prävalenzzahlen (NLGA 2018 b). Bereits 2017 wurde in 15,0 % aller stationären und in 9,0 % aller ambulanten Patientenproben *E. coli* in Form eines 3MRGN-Stammes nachgewiesen (NLGA 2018 b). Auf Basis der ARMIN-Daten ist für beide Bakterien zukünftig ein weiterer Anstieg in den Prävalenzzahlen zu erwarten, wenn keine Maßnahmen zur Eindämmung ihre Verbreitungen etabliert werden (NLGA 2018 a, NLGA 2018 b). Um der Verbreitung von Antibiotikaresistenzen entgegenzuwirken, dürfen die drei MRGN-Reservoirs nicht einzeln betrachtet werden. Die dargestellte enge Verflechtung der Reservoirs – Bevölkerung, Umwelt und Landwirtschaft – fordert Strategien, die ihren Fokus auf Änderungen im humanmedizinischen, veterinärmedizinischen und umweltwirtschaftlichen Bereich legen (Hübner 2016). Nur so können weiterhin eine langfristig erfolgreiche medizinische Versorgung und Behandlung bakterieller Infektionen von Menschen und Tieren gewährleistet werden (Wellington et al. 2013).

---

<sup>3</sup> 3MRGN-Stamm (**M**ultiresistente **g**ramnegative Stäbchenbakterien mit Resistenz gegen 3 der 4 gängig eingesetzten Antibiotikaklassen) (RKI 2019)

**Tabelle 1: Übersicht der Methodiken und Ergebnissen vorangegangener Studien zur Ermittlung der Einflussgrößen verschiedener Risikofaktoren auf eine MRGN-Besiedlung.** Dargestellte wissenschaftliche Arbeiten dienten als Basis zur Beurteilung der ermittelten Einflussgrößen unterschiedlicher Risikofaktoren auf eine MRGN-Besiedlung in der vorliegenden Dissertation. Ebenfalls sind die aufgeführten Methodenprotokolle des kulturellen Bakteriennachweises und deren Identifizierung identisch zu den Methoden der vorliegenden Dissertation (ausgenommen die Methoden von Gruber et al., 2017).

Paper	Ziel	Untersuchte Risikofaktoren & mikrobiologische Methoden	Ergebnisse
NLWKN et al. 2019	Die Ermittlung von Antibiotikaresistenzen und antibiotikaresistenter Bakterien in Kläranlagen und Oberflächengewässern in Niedersachsen	<p><b>untersuchter Risikofaktor: Bäder in Naturgewässern</b></p> <p>Kultureller Nachweis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selektive Chromagarplatten</li> <li>• MALDI-TOF-Technologie: Bakterienidentifizierung</li> <li>• Mikrodilutionstest: Testung der Antibiotikaempfindlichkeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• insgesamt Wasserproben aus 112 Naturgewässern</li> <li>• Antibiotikarückstände: 66 (68,0 %) von 97 wässrigen Proben</li> <li>• <i>Enterobacterales</i> ESBL 3MRGN: 50 (45,0 %) von 112 Proben</li> <li>• <i>Enterobacterales</i> 4MRGN: 2 (&lt; 2,0 %) von 112 Proben</li> <li>• Colistinresistenz in zwei (2,1 %) von 97 wässrigen Proben und ein phänotypischer Nachweis</li> </ul>
Arcilla et al. 2017	Die Ermittlung des Einflusses eines Auslandsaufenthaltes auf eine Besiedlung mit ESBL-bildenden <i>Enterobacterales</i>	<p><b>untersuchter Risikofaktor: Auslandsaufenthalt</b></p> <p>Kultureller Nachweis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ESBL-selektive Chromagarplatten</li> <li>• Vitek2 und MALDI-TOF-Technologie: Testung der Antibiotikaempfindlichkeit und Bakterienidentifizierung</li> <li>• ESBL-Agardiffusionstest: Untersuchung der ESBL-Produktion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ESBL-bildende <i>Enterobacterales</i> nach Reiserückkehr: 633/2001 (34,3 %) Reiserückkehrer waren vor Reiseantritt negativ und nach der Rückkehr positiv</li> <li>• höchste Besiedlungsrate nach Asienreisen</li> <li>• Gründe für die Besiedlung im Ausland: Antibiotikaeinnahme, Diarrhoe &amp; chronische Darmerkrankung nach Rückkehr</li> <li>• Besiedlungsdauer 30 Tage (Median); 65 (11,3 %) von 577 Reiserückkehrern wiesen nach zwölf Monaten noch eine Besiedlung auf</li> </ul>

<p>Fischer et al. 2017</p>	<p>Die Ermittlung der Prävalenz ESBL-bildender <i>Enterobacterales</i> auf Schweinefarmen in NRW und bei dort tätigen Mitarbeitern/-innen.</p>	<p><b>untersuchter Risikofaktor: berufliche Tätigkeit in der Landwirtschaft</b></p> <p>Kultureller Nachweis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ESBL-selektive Chromagarplatten und Anlegung von Anreicherungsbouillon</li> <li>• Vitek2 und MALDI-TOF-Technologie: Testung der Antibiotikaempfindlichkeit und Bakterienidentifizierung</li> <li>• Bewertung des Resistenzphänotyps nach den EUCAST-Richtlinien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ESBL-bildende <i>Enterobacterales</i>: 31/51 (61,0 %) Funde auf den Farmen, fünf von 84 (6,0 %) Funden bei den Mitarbeitern/-innen</li> <li>• ähnliche ESBL-Prävalenz in der deutschen Bevölkerung nachgewiesen</li> </ul>
<p>Hamprecht et al. 2016</p>	<p>Die Ermittlung der Prävalenz von <i>Enterobacterales</i> mit der Resistenzeigenschaft eines 3MRGN-Stammes nach einem Krankenhausaufenthalt und die Erhebung von Risikofaktoren für eine Besiedlung.</p>	<p><b>untersuchter Risikofaktor: Krankenhausaufenthalt</b></p> <p>Kultureller Nachweis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ESBL-selektive Chromagarplatten</li> <li>• Vitek2 und MALDI-TOF-Technologie: Testung der Antibiotikaempfindlichkeit und Bakterienidentifizierung</li> <li>• ESBL-Agardiffusionstest: Ermittlung der ESBL-Produktion</li> <li>• Bewertung des Resistenzphänotyps nach den EUCAST-Richtlinien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Enterobacterales</i> ESBL 3MRGN: 416/4376 (9,5 %) aller untersuchten Patienten/-innen</li> <li>• <i>E. coli</i> dominiert in seinem Vorkommen (79,1 %)</li> <li>• belegte Risikofaktoren für eine MRGN-Besiedlung: Antibiotikaeinnahme, Krankenhausaufenthalt, Auslandsaufenthalt</li> </ul>
<p>Königer et al. 2014</p>	<p>Die Ermittlung eines Besiedlungsunterschiedes mit ESBL-bildenden <i>Enterobacterales</i> bei einer vegetarischen Ernährung im Vergleich zu Fleischkonsumenten</p>	<p><b>untersuchter Risikofaktor: regelmäßiger Fleischkonsum</b></p> <p>Kultureller Nachweis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ESBL-selektive Chromagarplatten</li> <li>• Vitek2: Testung der Antibiotikaempfindlichkeit und Bakterienidentifizierung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2,1 % von 94 Teilnehmer/-innen wiesen <i>Escherichia coli</i> als ESBL-Produzent auf</li> <li>• vorherige Studie: acht (3,6 %) von 223 Personen, die Fleisch konsumieren, wiesen ESBL-bildende <i>Enterobacterales</i> auf</li> <li>• Prävalenz ESBL-bildender <i>Enterobacterales</i> unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den Ernährungsweisen</li> </ul>

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);"><b>Gruber et al. 2013</b></p>	<p>Die Ermittlung der Prävalenz ESBL-bildender <i>Enterobacterales</i> sowie den Risikofaktoren für eine Besiedlung in Pflegeheimen, Notaufnahmen und Geriatrien in Frankfurt am Main</p>	<p><b>untersuchter Risikofaktor: Krankenhausaufenthalt und berufliche Tätigkeit im Gesundheitswesen</b></p> <p>Kultureller Nachweis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blutagar-, BLSE-Agar- und Endoagarplatten</li> <li>• Api20E (Bunte Reihe): Bakterienidentifizierung</li> <li>• ESBL-Agardiffusionstest: Untersuchung der ESBL-Produktion, Bewertung nach den CLSI-Richtlinien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ESBL-bildende <i>Enterobacterales</i>: 25/288 (8,7 %) aller Patienten/-innen, 4/64 (6,2 %) aller Mitarbeiter/-innen</li> <li>• Prävalenz ESBL-bildender <i>Enterobacterales</i>: 32,6 % in Geriatrien, 18,5 % in Altenpflegeheimen, 15,6 % in Notaufnahmen</li> <li>• belegte Risikofaktoren: Immobilität der Patienten/-innen, Harnkatheter, Krankenhausaufenthalte in der Vergangenheit, Wunden/Dekubitus</li> </ul>
--	---	--	---

## 1.2. Krisenmanagement im Gesundheitssystem

In den nachfolgenden Kapiteln werden die gesundheitlichen Risiken, die von einer Infektion mit multiresistenten Bakterien ausgehen, erläutert. Dabei bestimmen die Resistenzeigenschaften eines jeden Bakteriums die Behandlungsmöglichkeiten.

### 1.2.1. Problematiken der medizinischen Versorgung durch das zunehmende Vorkommen von multiresistenten Bakterien

Multiresistente Bakterien stellen das Gesundheitswesen vor ein zunehmend größeres therapeutisches Problem in der Behandlung von bakteriellen Infektionskrankheiten (Schulz-Stübner et al. 2015). 5,0 – 10,0 % aller stationären Patienten/-innen entwickeln während des Krankenhausaufenthaltes eine bakterielle nosokomiale Infektion (Bergogne-Berezin et al. 1993). Dabei handelt es sich häufig um Harnwegsinfekte, Wundinfektionen, Gewebe- und Weichteilinfektionen, Blutstrominfektionen oder Pneumonien (Fritzenwanker et al. 2018). Die wichtigsten bakteriellen Vertreter, die nosokomiale Infektionen auslösen, sind neben dem *Staphylococcus aureus* die *Enterobacterales E. coli* und *K. pneumoniae* (Forbes et al. 2002). Treten MRGN als Infektionserreger auf, dann besteht oftmals eine vorherige unbemerkte Darmkolonisation mit den entsprechenden Bakterien (Woerther et al. 2013). Jedoch kann es auch erst im Krankenhaus zu einer Kolonisation mit diesen Bakterien durch das Personal oder über kontaminierten Gegenständen in der unmittelbaren Umgebung des Patienten/der Patientin kommen (La Fauci et al. 2019). Infektionen mit 3MRGN-Stämmen führen zu einer sehr eingegrenzten Möglichkeit der antibiotischen Therapie (Hamprecht et al. 2016). Solche Bakterien sind ausschließlich sensibel gegenüber den Carbapenemen, welche als Reserveantibiotika bei der Behandlung das Mittel der Wahl sind (Fritzenwanker et al. 2018). Neben den Carbapenemen sind auch Cotrimoxazol, eine Kombination der Antibiotika Trimethoprim und Sulfamethoxazol und Gentamicin Alternativen für die Behandlung einer bakteriellen Infektion mit einem solch resistenten Phänotypen (Moulds et al. 2010, Rodriguez-Bano et al. 2018).

Problematischer, jedoch in Deutschland bislang nicht so häufig verbreitet, ist das Vorkommen eines 4MRGN-Stammes (Fritzenwanker et al. 2018). Meist entsteht dieser aus einem 3MRGN-Stamm und stellt das Gesundheitswesen durch seine zusätzliche Unempfindlichkeit gegenüber den Carbapenemen vor eine noch größere therapeutische Herausforderung als ein 3MRGN-Stamm (Fritzenwanker et al. 2018). Laut den Daten des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für das Vorkommen gramnegativer Krankenhauserreger

ist die Nachweisrate von Carbapenemasen, welche dem 4MRGN-Stamm die enzymatisch vermittelte Resistenzeigenschaft gegenüber den Carbapenemen verleiht, in den letzten Jahren angestiegen (RKI 2018 a). Dabei unterscheiden sich die Nachweisraten zwischen den gramnegativen Bakterien deutlich (RKI 2018 a). So war bei *E. coli* und *K. pneumoniae* deutlich häufiger eine Carbapenemase zu finden als bei anderen gramnegativen Vertretern (RKI 2018 a). Im Jahr 2020 betrug der Anteil an carbapenemresistenten *E. coli*-Isolaten 0,1 % und *K. pneumoniae*-Isolaten 0,3 % an allen isolierten multiresistenten Bakterien aus klinischen Probenmaterialien (NLGA 2020 a, NLGA 2020 b).

Die Therapiemöglichkeiten bei einer 4MRGN-Infektion sind um einiges limitierter als bei einer Infektion mit einem 3MRGN-Stamm (Fritzenwanker et al. 2018). Häufig wird nur das allerletzte humanmedizinische Reserveantibiotikum Colistin bei solchen Bakterien sensibel getestet und zur Therapie angewandt (Fritzenwanker et al. 2018). Wenn das im Jahr 2019 vom NLWKN in der Umwelt nachgewiesene *mcr1*-Gen, welches dem Bakterium eine Unempfindlichkeit gegen Colistin verleiht, sich in den nächsten Jahren jedoch weiterverbreitet und den Weg aus der Umwelt in unsere Bevölkerung findet, kann eine Infektion mit einem 4MRGN-Stamm vermehrt geschehen und nicht mehr erfolgreich behandelt werden (Petrosillo et al. 2019). Immer öfters fällt die Bezeichnung des Eintretens eines postantibiotischen Zeitalters (Meyer 2016 a). Um dies mit dem Versuch der weiteren Eindämmung des Antibiotikagebrauchs zu umgehen, soll der Entstehung und Übertragung einer nosokomialen Infektion durch geeignete Maßnahmen frühzeitig entgegengewirkt werden (Miethke 2011).

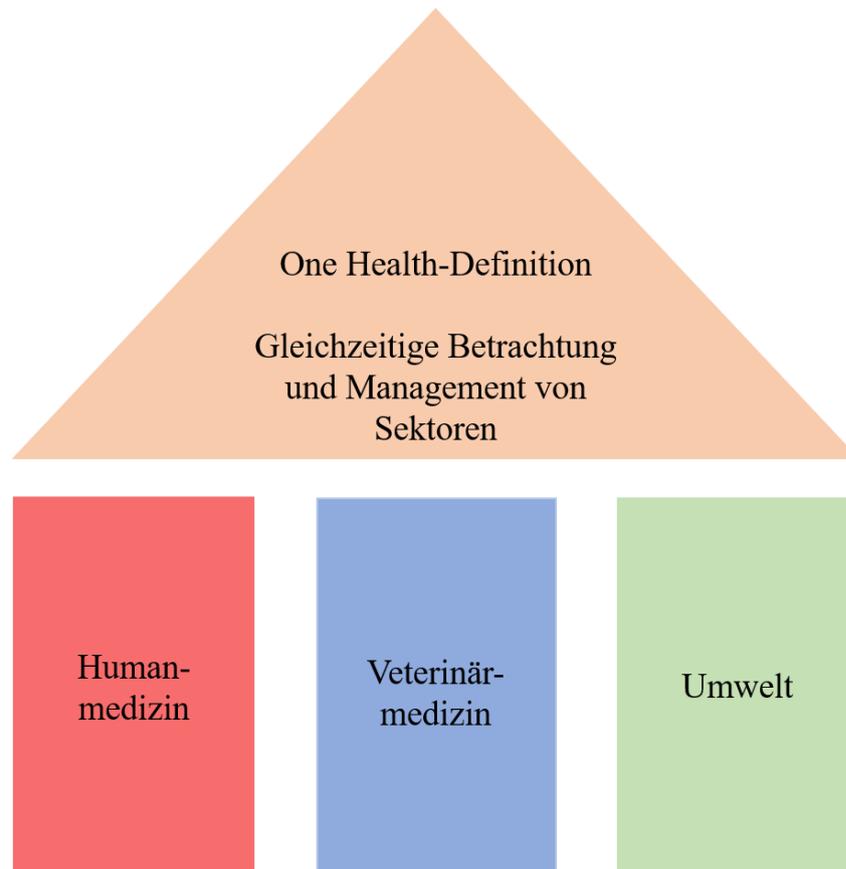
Ein Ansatz bei der Vorbeugung nosokomialer Infektionen und der weiteren MRGN-Verbreitung in Krankenhäusern sind entsprechend entwickelte Hygieneleitlinien (RKI 2020 a). Die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) empfiehlt Maßnahmen und Strategien, die Krankenhäusern im Umgang mit MRGN helfen sollen (RKI 2020 a). Diese Empfehlungen umfassen Vorgaben der Basishygiene, welche beispielsweise die Händehygiene des Pflegepersonals und das Reinigen und Desinfizieren von Flächen miteinschließt (RKI 2020 a). Ebenso gibt es Empfehlungen zu Hygienemaßnahmen, die eine erfolgreiche Behandlung eines/-r MRGN-Patienten/-in und einer Vermeidung der Bakterienverbreitung innerhalb des Krankenhauses zum Ziel haben (RKI 2020 a). Diese Empfehlungen werden regelmäßig vom Robert Koch Institut (RKI) weiterentwickelt und öffentlich im Internet allen medizinischen Einrichtungen zugänglich gemacht (RKI 2020 a). Viele Städte und Landkreise in Deutschland haben zudem ihre eigenen Netzwerke im Kampf gegen die Ausbreitung multiresistenter Bakterien gegründet, um vor Ort noch effektiver

Methoden einer erfolgreichen Prävention der MRGN-Verbreitung zu entwickeln und anzuwenden (Württemberg 2020). Die Mehrheit der multiresistenten Bakterien wird primär über den direkten persönlichen Kontakt übertragen und wäre damit im Prinzip durch den konsequenten Einsatz entsprechender Hygienemaßnahmen in ihrer Ausbreitung kontrollierbar (Miethke 2011).

### **1.2.2. Das One-Health-Konzept - eine Antwort auf multiresistente Bakterien**

Resistenzgene müssen nicht immer neu generiert werden (Miethke 2011). Bakterien existieren seit mehreren Milliarden Jahren und Resistenzmechanismen existierten bereits vor der Einführung der Antibiotika (Miethke 2011, Niedrig et al. 2017). Beispielsweise befinden sich Gene für bestimmte  $\beta$ -Laktamasen seit Millionen Jahren auf bakteriellen Plasmiden (Aminov 2009). Folgerichtig kann die Entstehung neuer Antibiotikaresistenzen nicht gestoppt, sondern lediglich verlangsamt werden (Miethke 2011). Primär geht es vielmehr um die Fragestellung, wann und wie diese sich ausbreiten und welche Therapieoptionen letztendlich eine erfolgreiche Behandlung versprechen (Miethke 2011). Zur Beantwortung dieser Fragen sind epidemiologische und molekulare Studien von großer Bedeutung (Calderon 2000).

Da die Verbreitung und Entstehung von Antibiotikaresistenzen ein gemeinsames Problem der drei genannten Sektoren - Bevölkerung, Umwelt und Landwirtschaft- darstellt, benötigt es die Zusammenarbeit aller sektorzugehörigen Berufsfelder wie den Human- und Veterinärmedizinern, aber auch den Landwirten (Niedrig et al. 2017, Schulz-Stübner et al. 2015). Um die Zusammenhänge und Verflechtungen der Sektoren besser zu verstehen und der Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen nachhaltig entgegenwirken zu können, ist eine einheitliche, sektorübergreifende Bekämpfungsstrategie entwickelt worden – das One-Health-Konzept (Abbildung 2) (Hübner 2016).



**Abbildung 2: Darstellung des One-Health-Ansatzes mit den beteiligten Institutionen** – der Humanmedizin, der Veterinärmedizin und der Umwelt. Nur mit einer gemeinsamen, sektorübergreifenden Bekämpfungsstrategie kann der Ausbreitung von multiresistenten Bakterien nachhaltig entgegengewirkt werden (modifiziert nach Hübner 2016).

Die Gesundheit von Menschen und Tieren muss ganzheitlich betrachtet werden (RKI 2020 b). Mehr als die Hälfte aller bekannten bakteriellen Krankheitserreger sind Zoonose-Erreger, welche gleichermaßen bei Menschen und Tieren Erkrankungen hervorrufen können und durch Antibiotika behandelt werden (Tenhagen et al. 2018). Die Eindämmung der Entstehung und Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen kann folglich nur durch sektorübergreifende Zusammenarbeit erfolgen (BMG 2020). Am Erreichen dieses Ziels sind zahlreiche Institutionen wie die zuständigen Bundesministerien, ihre Bundesbehörden und weltweite internationale Handelspartner beteiligt (BMG 2020). Das Bundesministerium für Gesundheit hat 2015 die Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie DART 2020 erarbeitet, welche Maßnahmen zusammenfasst, die zur Reduzierung von Antibiotikaresistenzen erforderlich sind (BMG 2020). Dabei steht der One-Health-Ansatz als sektorübergreifende Zusammenarbeit im Vordergrund (BMG 2020). Um diesem Ansatz gerecht zu werden, richten sich alle Ziele der DART 2020 gleichermaßen an die Human- und Veterinärmedizin (BMG 2020). Die übergeordneten Ziele der DART 2020 sind unter anderem eine Erhaltung und Verbesserung von medizinischen Therapieoptionen, eine frühzeitige Unterbrechung von Infektionsketten und eine frühzeitige

Erkennung der Entwicklung von Antibiotikaresistenzen (BMG 2020). Um diese Ziele erreichen zu können, ist eine regelmäßige Surveillance des Antibiotikaverbrauchs und des Bakterienvorkommens notwendig (RKI 2020 c). Das RKI überwacht zu diesem Zweck mit der Antibiotika-Verbrauchsurveillance bundesweit den Antibiotikaverbrauch in Krankenhäusern (RKI 2020 b). Ebenfalls werden mit der Antibiotika-Resistenz-Surveillance Daten zur Resistenzentwicklung erfasst (RKI 2020 b). Auch die Paul-Ehrlich-Gesellschaft erstellt seit 2008 einen regelmäßigen Bericht über den Antibiotikaverbrauch in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland (GERMAP) (RKI 2020 b). Nicht nur innerhalb Deutschlands, sondern auch über die Landesgrenzen hinaus sind Surveillancesysteme entstanden. Eines von ihnen ist das European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, welches Daten aus über 30 europäischen Ländern zur Überwachung der Resistenzentstehung und -verbreitung erfasst (ECDC 2020).

Erste Erfolge können die Strategien des One-Health-Ansatzes bereits verzeichnen. In der Humanmedizin ist mit der Einführung des Antibiotic Stewardship (ABS) ein essentieller Ansatzpunkt in der nationalen und internationalen Strategie zur Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen entwickelt worden (Schulz-Stübner et al. 2015). Ziel des ABS ist eine Verbesserung der stationären und ambulanten Antibiotikaverordnungspraxis (Schulz-Stübner et al. 2015). Der Patient/die Patientin soll demnach das bestmögliche Behandlungsergebnis bei minimaler Resistenzentwicklung erhalten (Schulz-Stübner et al. 2015). Verschiedene Studien belegten den Erfolg des ABS durch eine Reduktion der Antibiotikaverschreibung von 10,0 – 40,0 %, verkürzte Therapiedauern und signifikante Kostenreduktionen trotz erforderlicher Investitionen (Schulz-Stübner et al. 2015). Auch in der Veterinärmedizin zeichneten sich über die letzten Jahre Erfolge ab. So ist es seit 2006 in der Europäischen Union verboten, Antibiotika als leistungs- und wachstumsförderndes Mittel in der Tiermast zu verwenden (RKI 2020 b). Antibiotika dürfen bei Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen, nur noch zu therapeutischen Zwecken angewandt werden (RKI 2020 b). Auch die Antibiotikagaben in der Veterinärmedizin werden seit 2014 in einer Datenbank erfasst (RKI 2020 b). Sie sind in der Nutztierhaltung seit 2011 mit 1706 Tonnen/Jahr auf 733 Tonnen/Jahr im Jahr 2017 um mehr als die Hälfte zurückgegangen (RKI 2020 b). Zusätzlich gibt es im Rahmen des nationalen Resistenzmonitorings tierpathogener Bakterien (GERM-Vet) eine regelmäßige Überwachung der Antibiotikaempfindlichkeit verschiedener Bakterien bei Nutz- und Heimtieren (RKI 2020 b).

Für die Zukunft ist es wichtig, die Surveillance für Antibiotikaresistenzen und -empfindlichkeiten bei Bakterien aufrechtzuerhalten. Denn nur mit permanent aktuellen Daten

können Erfolge bereits angewandter Strategien ermittelt, eventuelle Fehlerquellen behoben und die Eindämmungsstrategien somit optimiert werden. Zudem sind die erhobenen Daten der Grundstein für eine verlässliche und erfolgreiche Bekämpfung der Verbreitung multiresistenter Bakterien in den verschiedenen Sektoren.

### **1.3.Zielsetzung**

Erhebungen zu Folge liegt die MRGN-Prävalenz in der deutschen Allgemeinbevölkerung regional beschränkt zwischen 4,1 - 6,0 % (Belmar Campos et al. 2014, Fischer et al. 2017, Valenza et al. 2014). Die Anzahl dieser Studien, die sich bislang auf die MRGN-Verbreitung in einer allgemeinen Bevölkerungsgruppe fokussiert haben, ist sehr limitiert. Zudem liegt ihr Studienzeitpunkt bereits in der Vergangenheit, weshalb die ermittelten Prävalenzen nur begrenzt auf die heutige Verbreitungssituation übertragen werden können. Neue wissenschaftliche Erkenntnisse über die aktuelle MRGN-Verbreitung sind notwendig, um die MRGN-Situation in Deutschland beurteilen zu können. Obwohl die Weltgesundheitsorganisation die weltweite MRGN-Verbreitung als eine „bakterielle Herausforderung des 21. Jahrhunderts“ bewertet (Weltgesundheitsorganisation 2020), fokussiert sich eine deutliche Mehrheit an Studien ausschließlich auf die MRGN-Prävalenz bei bereits erkrankten Personen oder Risikogruppen (Arcilla et al. 2017, Dahms et al. 2015, Eckmanns et al. 2014, Fischer et al. 2017, Gruber et al. 2013, Hamprecht et al. 2016). Dieser Fokus führt unausweichlich zu Prävalenzzahlen, die nicht auf den allgemeinen Teil der Bevölkerung anwendbar sind, aber der unter realen Bedingungen den größten Anteil einer Bevölkerung ausmacht (Kleist 2010). Über den tatsächlichen aktuellen Einfluss bereits belegter Risikofaktoren in der allgemeinen Bevölkerung Deutschlands ist demnach nichts bekannt. Zudem erfassen Surveillancesysteme meist ausschließlich Isolate aus der stationären klinischen Versorgung (Eckmanns et al. 2014). Die so ermittelten Prävalenzwerte spiegeln folglich nicht die tatsächliche MRGN-Ausbreitung in einer Bevölkerung wider, welche demnach bislang nicht umfassend untersucht ist und eine große Dunkelziffer darstellt. Dabei scheint dieser Teil der Bevölkerung einen nicht geringen Anteil an der MRGN-Verbreitung auszumachen. Durch die unbemerkte MRGN-Besiedlung gesunder Personen kann es zu unbeabsichtigten Übertragungen der Bakterien auf gefährdete Personen kommen. Bei solchen Personen handelt es sich meist um ältere Personen, immunsupprimierte Personen oder Personen mit chronischen Krankheiten wie beispielsweise Diabetes. Zum Schutze dieser Personengruppen und zur Gewährleistung einer weiterhin erfolgreichen medizinischen Behandlung von MRGN-Infektionen ist der Ermittlung der tatsächlichen MRGN-Verbreitung in der allgemeinen

Bevölkerung hohe Priorität entgegenzubringen. Dies kann durch die Feststellung möglicher MRGN-Quellen und daraus resultierenden Maßnahmen zur MRGN-Eindämmung geschehen.

Neben phänotypischen Charakteristika weisen Multiresistenzen zudem eine hohe genetische Vielfalt auf, die innerhalb der *Enterobacterales* weit verbreitet ist (Canton et al. 2006, Canton et al. 2012). Durch die Entschlüsselung genetischer Eigenschaften zur Resistenzbildung können bakterielle Infektionen besser eingeschätzt und deren medizinische Behandlung durch eine schnellere Diagnostik optimiert werden (Meinel et al. 2017). Auch Übertragungsketten zwischen Patienten/-innen lassen sich durch die genetischen Informationen der Bakterien rekonstruieren (Meinel et al. 2017). Zudem geben die gewonnenen Erkenntnisse Aufschluss über die aktuelle Verbreitungssituation von Antibiotikaresistenzen und die vielfältigen Übertragungswege der Bakterien auf den Menschen.

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine Pilotstudie, bei der der Fokus auf der Ermittlung der MRGN-Prävalenz in der gesunden Allgemeinbevölkerung Niedersachsens und den Einflussgrößen verschiedener Risikofaktoren auf eine mögliche MRGN-Besiedlung gelegt wurde. Zu diesem Zweck wurden erstmals die Poststratifizierung und Bayes'sche logistische Regression als statistische Rechenmodelle angewandt, um die MRGN-Prävalenz basierend auf der Stichprobe der vorliegenden Dissertation statistisch zu ermitteln. Die Anwendbarkeit der Poststratifizierung sollte zudem durch die Beantwortung der aufgestellten epidemiologischen Hypothesen beurteilt werden. Neben der tatsächlichen MRGN-Verbreitung in der allgemeinen Bevölkerung Niedersachsens sollten zusätzlich die MRGN-Quellen einer möglichen Besiedlung mithilfe eines eingesetzten Fragebogens ermittelt werden. Diese Quellen zu finden kann helfen, dem Anstieg der MRGN-Verbreitung entgegenzuwirken. Da  $\beta$ -Laktamantibiotika in der Humanmedizin die am häufigsten genutzten Wirkstoffe für die Bekämpfung bakterieller Infektionen sind (Meletis 2016), ist es zudem von enormer Wichtigkeit, die Verbreitung der ESBL-bildenden *Enterobacterales* einzudämmen und auf diesem Wege weiterhin eine erfolgreiche medizinische Behandlung zu gewährleisten.

Mit den gewonnenen Daten sollten folgende epidemiologische Hypothesen, die sich aus den bisherigen Studien ergaben, beantwortet werden:

1. Eine MRGN-Besiedlung beschränkt sich nicht ausschließlich auf Personen bestimmten Alters, sondern kann bei Personen jeder Altersgruppe zu finden sein.
2. Die berufliche Tätigkeit im Gesundheitswesen führt zu einem erhöhten Risiko einer MRGN-Besiedlung.
3. Ein vergangener Krankenhausaufenthalt erhöht die Gefahr einer MRGN-Besiedlung.
4. Die vergangene Einnahme eines Antibiotikums erhöht das Risiko einer MRGN-Besiedlung.
5. Ein vergangener Auslandsaufenthalt erhöht das Risiko für eine MRGN-Besiedlung.

Grundsätzlich waren ein epidemiologischer und ein molekularbiologischer Teil für die vorliegende Dissertation geplant. Der molekularbiologische Teil, der sich mit der genetischen Ausstattung an Resistenzgenen und -enzymen aller gewonnenen Bakterienisolate beschäftigen sollte, hätte zudem der Darstellung von Übertragungswegen der MRGN auf den Menschen und deren Verwandtschaftsverhältnisse untereinander dienen können. Aufgrund der aktuellen Covid19-Pandemie war es jedoch leider nicht möglich, die Sequenzierung der Bakterienisolate durchzuführen. Der molekularbiologische Teil kann aus diesem Grund ab Kapitel 2.4 lediglich in theoretischer Form ausgeführt werden.

Dennoch ergaben sich auf Basis vorangegangener Literatur molekularbiologische Hypothesen, deren Beantwortung zu einem späteren Zeitpunkt möglich wären:

1. Der ESBL-Typ CTX-M-15 ist auch bei multiresistenten *Enterobacterales* in der gesunden Allgemeinbevölkerung Niedersachsens vorwiegend zu finden.
2. Die isolierten Bakterien weisen mehrheitlich mehr als ein Resistenzgen auf.
3. Es gibt regionale Unterschiede in der genetischen Ausstattung der Bakterien bezüglich ihrer Resistenzgene und den daraus resultierenden Resistenzenzymen.
4. Die Risikofaktoren weisen unterschiedliche genetische Charakteristika bezüglich der ESBL-Typen auf.

Beteiligte Kooperationspartner zur Finanzierung der vorliegenden Dissertation waren der Fachbereich 08 Humanwissenschaften, Institut für Gesundheitsforschung und Bildung, Abteilung Dermatologie, Umweltmedizin und Gesundheitswissenschaften an der Universität Osnabrück, das Niedersächsische Landesgesundheitsamt, welches Finanzmittel aus dem

grenzüberschreitenden Projekt EurHealth-1Health verwaltete, das Netzwerk des Gesundheitsdienstes von Landkreis und Stadt Osnabrück sowie der Pool Frauenförderung der Universität Osnabrück, der die Durchführung der Dissertation mit einem sechsmonatigen Promotionsstipendium unterstützte.

## 2. Theoretischer Hintergrund

Die nachfolgenden Kapitel beschäftigen sich mit den verschiedenen Resistenzmechanismen, die multiresistenten *Enterobacterales* eine Unempfindlichkeit gegenüber verschiedenen Antibiotikaklassen verleihen sowie das weitverbreitete und angewandte Klassifizierungssystem nach der KRINKO. Dieses System erlaubt auf Basis der Antibiotikaempfindlichkeiten des isolierten Bakteriums eine Einteilung dessen in einen ESBL-Produzenten, 3MRGN- oder 4MRGN-Stamm und legt die daraus resultierende medizinische Versorgung eines/-r Patienten/-in fest.

### 2.1. Grundlagen bakterieller Antibiotikaresistenzen der *Enterobacterales*

*Enterobacterales* sind in vielen ökologischen Nischen zu finden, wie dem menschlichen und tierischen Darmtrakt oder in Teilen der belebten Umwelt (Forbes et al. 2002). Sie werden aufgrund der hohen Speziesanzahl grundsätzlich in zwei Untergruppen eingeteilt (Forbes et al. 2002). Die erste Untergruppe umfasst alle kommensalen Spezies, die den Darmtrakt von Menschen und anderen Säugetieren als natürliches Habitat besiedeln und oftmals Infektionen auslösen können (Forbes et al. 2002). Die zweite Untergruppe hat ihr natürliches Habitat in der Umwelt, kann allerdings durch Einführungsrouten auch den Darmtrakt des Menschen und der Säugetiere besiedeln (Forbes et al. 2002). Sie lösen jedoch selten eine Infektion aus (Forbes et al. 2002). Da die Habitate dieser Mikroorganismen sehr vielfältig sind, gibt es zahlreiche Transmissionswege für eine Besiedlung des Menschen mit teilweise multiresistenten *Enterobacterales* (Abbildung 1) (Forbes et al. 2002, Westphal-Settele et al. 2018).

Von entscheidender Bedeutung für die erfolgreiche Ausbreitung multiresistenter Bakterien ist ihre hohe genetische Variabilität und die damit verbundene Fähigkeit zur Adaption an die unterschiedlichsten Lebensräume und deren Bedingungen (Miethke 2011). Die Gesamtheit der Bakterienmenge der physiologischen Flora eines Menschen liegt weitaus höher als die Anzahl der eigenen Körperzellen (Miethke 2011). Somit ist auch die Anzahl von bakteriellen Genen der physiologischen Flora viel höher als die Anzahl der Gene des humanen Genoms (Miethke 2011). Folglich bestehen genügend Möglichkeiten für das Auftreten spontaner Mutationen, welche durch bekannte Mechanismen wie der Transduktion, Transformation und Konjugation schnell verbreitet werden können (Miethke 2011). Diese so entstehenden Resistenzgene sind meist nicht chromosomal verankert, sondern befinden sich auf mobilen Plasmiden, die die Bakterien untereinander und auch speziesübergreifend durch den horizontalen Gentransfer austauschen können (Purves et al. 2011). Durch die sogenannten multi drug resistance regions

der Plasmide, die meist mehr als ein Resistenzgen enthalten, können zudem gleich mehrere Resistenzen unter den Bakterien weitergegeben werden (RKI 2007). Zusätzlich beschleunigt der permanente Antibiotikaselektionsdruck ausgehend von der Bevölkerung, der Landwirtschaft und der Umwelt die Entstehung und Verbreitung von Resistenzgenen (Miethke 2011). Das Resultat sind multiresistente Bakterien, die eine Vielzahl von verschiedenen Resistenzgenen gegen nahezu alle Antibiotikaklassen tragen können (Miethke 2011). Eine Infektion mit Bakterien, die eine solche genetischen Ausstattung besitzen, erschweren zunehmend eine erfolgreiche medizinische Behandlung des Patienten/der Patientin (Fritzenwanker et al. 2018, Hamprecht et al. 2016).

### **2.1.1. Resistenzmechanismen klinisch bedeutender multiresistenter Bakterien**

Die Gruppe der multiresistenten Bakterien, die durch Infektionen Patienten/-innen gefährden, eine Behandlung erschweren und zusätzliche Kosten verursachen, umfasst neben den bekannten Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA)-Stämmen und Vancomycin-resistenzen Enterokokken auch multiresistente *Enterobacterales* (Miethke 2011). Die häufigsten Vertreter dieser Gruppe sind ESBL-bildende *E. coli*- oder *K. pneumoniae*-Stämme (Schulz-Stübner et al. 2015). Diese beiden Vertreter gehören zur kommensalen Darmflora des Menschen und aller Säugetiere, können jedoch durch das Erlangen von Resistenzgenen pathogene Eigenschaften entwickeln (Croxen et al. 2010). Die wichtigsten Resistenzmechanismen werden in den nachfolgenden Kapiteln erläutert.

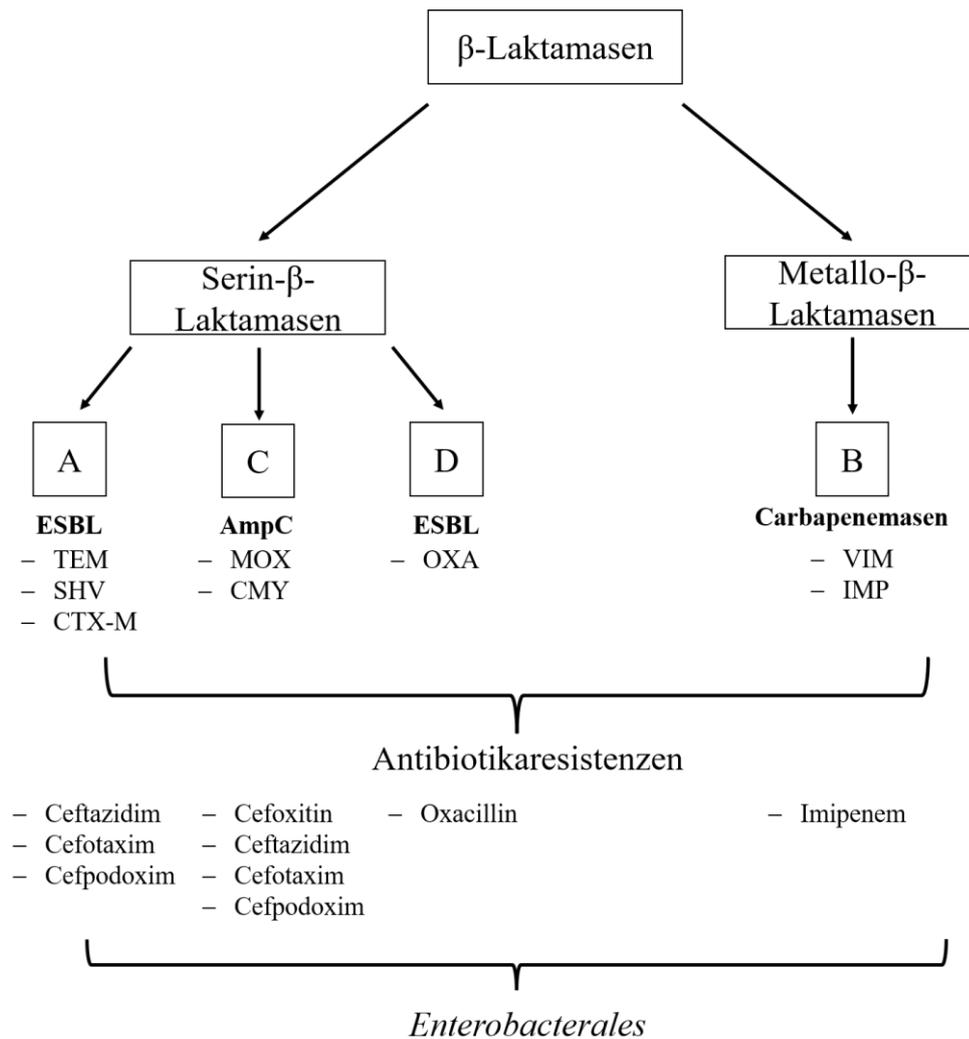
### **2.1.2. Die Bildung von Extended-Spectrum $\beta$ -Laktamasen (ESBL)**

Aufgrund der hohen Wirksamkeit von  $\beta$ -Laktamantibiotika gegenüber vielen bakteriellen Infektionen wurden sie seit 1980 vermehrt zur medizinischen Versorgung eingesetzt (Liakopoulos et al. 2016, Zaniani et al. 2012). Die bis dahin nur natürlich vorkommenden chromosomalen  $\beta$ -Laktamasen in gramnegativen Bakterien waren nicht von medizinischer Bedeutung (Liakopoulos et al. 2016). Erst die Bildung der ersten plasmidcodierten  $\beta$ -Laktamase TEM-1 war der Startpunkt eines Phänomens, das sich nicht mehr aufhalten lies (Datta et al. 1965). Aufgrund des Selektionsdruckes durch die Verwendung neuer Antibiotika konnte in den vergangenen Jahren die Entstehung neuer Resistenzmechanismen beobachtet werden (Liakopoulos et al. 2016). Einer der verbreitetsten Resistenzmechanismen ist die enzymatische Bildung von  $\beta$ -Laktamasen, welche sich durch ihren Wirkungsmechanismus charakterisieren

(Schulz-Stübner et al. 2015). Definitionsgemäß zeichnen sich alle  $\beta$ -Laktamasen durch ihre molekulare Struktur und dem Wirkmechanismus, der Hydrolyse des  $\beta$ -Laktamringes der eingesetzten  $\beta$ -Laktamantibiotika, aus (Fisher et al. 2020, RKI 2007, Witte et al. 2003). Zu diesen Antibiotika gehören alle Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme (RKI 2007, RKI 2019 a). Die Unempfindlichkeit gegenüber diesen  $\beta$ -Laktamantibiotika ist unter anderem durch eine Vielzahl an unterschiedlichen Mutationen entsprechender Gene entstanden (RKI 2007). Die dadurch produzierte  $\beta$ -Laktamase weist ein erweitertes Wirkspektrum (Extended-Spektrum  $\beta$ -Laktamase (ESBL)) auf und verleiht den Bakterien eine Klassenresistenz gegen alle Penicilline und Cephalosporine der I.-IV. Generation (Schulz-Stübner et al. 2015).

Auf der Basis von Homologien in ihrer Aminosäureabfolge können alle  $\beta$ -Laktamasen nach der sogenannten Amblerklassifizierung in vier unterschiedliche Gruppen eingeteilt werden (Abbildung 3) (Bush et al. 2010, van Hoek et al. 2011). Ursprünglich wurden als ESBL-Enzyme alle Enzyme bezeichnet, die nach der Amblerklassifizierung den Gruppen A und D zugeordnet werden konnten (Witte et al. 2003). Eine erweiterte Definition schließt die  $\beta$ -Laktamasen der Klasse C sowie die Carbapenemasen (Klasse B), bei denen es sich um Metallo- $\beta$ -Laktamasen handelt, mit ein (Witte et al. 2003). Resistenzen gegenüber den Carbapenemen sind in klinischen Isolaten immer häufiger zu finden und werden durch die Carbapenemasen oder einer Kombination verschiedener anderer Resistenzmechanismen, hervorgerufen (Mischnik et al. 2015). Weil die Carbapenemasen ebenfalls zu der Familie der  $\beta$ -Laktamasen gehören, ist ihr Wirkmechanismus gegenüber den ESBL-Enzymen identisch (Codjoe et al. 2017). Alle ESBL-Enzyme gehören zu den Serin- $\beta$ -Laktamasen und lassen sich aufgrund ihrer genetischen Variabilität in neun strukturell unterschiedlichen Familien einteilen: TEM, SHV, CTX-M, PER, VEB, GES, TLA, BES und OXA (Bush et al. 2010, Jacoby 1994). Zwischen diesen Familien gibt es zudem zahlreiche funktionelle Unterschiede (Bush et al. 2010). Beispielsweise gehören der TEM- und SHV-Familie nicht nur ESBL-Enzyme an, sondern auch die ursprünglichen  $\beta$ -Laktamasen, die dem Bakterium nicht ESBL-typische Antibiotikagruppenresistenzen verleihen, sondern vielmehr Resistenzen gegenüber einzelnen Antibiotikaklassen (Knox 1995).

Die Anzahl der ESBL-Varianten, die seit 1983 identifiziert wurden, nimmt stetig zu (Witte et al. 2003). In Europa sind die Enzymvarianten CTX-M-1 und CTX-M-15 unter den MRGN am weitesten verbreitet (Allocati et al. 2013). Die Gene dieser ESBL-Enzyme befinden sich auf mobilen Resistenzplasmiden und können zwischen Bakterien auch speziesübergreifend weitergegeben werden, was die schnelle Ausbreitung von Multiresistenzen zu Folge hat (RKI 2007).



**Abbildung 3: Einteilung der  $\beta$ -Laktamasen nach Ambler.**  $\beta$ -Laktamasen werden in Serin- und Metallo- $\beta$ -Laktamasen unterteilt. Dabei fallen die ESBL-Enzyme in die Gruppe der Serin- $\beta$ -Laktamasen, welche eine Spaltung des  $\beta$ -Laktamrings der eingesetzten Antibiotika bewirkt und diese so in ihrer Wirkung hemmen. Die Carbapenemasen, welche durch einen ähnlichen Resistenzmechanismus den Bakterien eine Unempfindlichkeit gegen den Carbapenem verleiht, gehören zu den Metallo- $\beta$ -Laktamasen. Sie sind unter den *Enterobacterales* aktuell noch nicht sehr weit verbreitet (modifiziert nach RKI 2007).

### 2.1.3. Fluorchinolone-Resistenz

Ein weiterer klinisch relevanter Resistenzmechanismus, der nicht auf der ESBL-Bildung basiert, ist die Resistenz gegenüber den Fluorchinolonen (Heisig et al. 2001). Dieser Resistenzmechanismus umfasst zwei Mutationen der beteiligten Enzyme DNA-Gyrase und DNA Topoisomerase IV sowie eine Mutation des Gens, welches zur Codierung von Effluxpumpen dient (Hooper et al. 2015). Beide Enzyme sind für den Einbau neuer DNA-Sequenzen zuständig, welches durch die Entspiralisierung der bakteriellen DNA erfolgt (Hooper et al. 2015). Die Genmutationen in den Genen *gyrA*, *gyrB*, *parC* und *parE* führen zu einer erhöhten enzymatischen Produktion der DNA-Gyrase und Topoisomerase IV (Heisig et al. 2001, Jacoby 2005, van Hoek et al. 2011). Dadurch wird die Funktion der Fluorchinolone als Gyrasehemmer überwunden und das Antibiotikum zeigt keine Wirkung mehr (Heisig et al. 2001). Während zuerst vermutet wurde, dass die Fluorchinolone-Resistenz nur chromosomal kodiert ist, wiesen Studien jedoch auch eine plasmidcodierte Resistenz gegen diese Antibiotikagruppe nach (Jacoby 2005, Martinez-Martinez et al. 1998, van Hoek et al. 2011). Diese Resistenzen werden durch Qnr-Proteine vermittelt, die eine Blockierung der DNA-Gyrase und -Topoisomerase IV durch eingesetzte Fluorchinolone verhindern (Tavio 2014). Dabei stellen die unterschiedlichen Genvarianten *qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD* und *qnrS* die Basis der Resistenzenzyme dar (Hooper et al. 2015). Zudem kann es durch eine Genmutation zu einer vermehrten Entstehung von Effluxpumpen kommen (Hooper et al. 2015). Daraus resultiert eine effiziente Ausschleusung der Antibiotika aus der bakteriellen Zelle, sodass es zu keiner Wirkung des Antibiotikums kommen kann.

## 2.2. Die ESBL-Bestimmung nach EUCAST

Die Fähigkeit zur ESBL-Produktion ist unter den multiresistenten Bakterien mehrheitlich bei den *Enterobacterales* zu finden, wobei *E. coli* und *K. pneumoniae* die meist detektierten ESBL-produzierenden Spezies sind (EUCAST 2017). Dabei unterscheiden sich die produzierten ESBL-Enzyme in ihrer chemischen Zusammensetzung und ihrer Aktivität gegen bestimmte eingesetzte  $\beta$ -Laktame wie beispielsweise Cefotaxim, Ceftazidim und Aztreonam (Bush et al. 1995). Durch die unterschiedlich hohe Genexpressivität aller ESBL-Gene und das parallele Vorhandensein anderer Resistenzmechanismen, wie weiterer  $\beta$ -Laktamasen oder ein aktiver Efflux, entstand eine hohe Vielfalt an Resistenzphänotypen und -genotypen innerhalb der Bakterien (Carattoli 2009, Gniadkowski 2008, RKI 2007). Diese Phänotypen und Genotypen können mittels entsprechend eingesetzten Methoden identifiziert werden (EUCAST 2017). Dabei erfolgt die Ermittlung einer vorhandenen ESBL-Produktion in der Mehrzahl aller Fälle mittels phänotypischen Nachweises (EUCAST 2017). Diese sogenannte ESBL-Bestätigung basiert auf einer in-vitro Hemmung der ESBL-Aktivität durch Clavulansäure und umfasst Nachweismethoden wie den CDT-Test (Combination Disk Test), den Doppelscheiben-Synergietest (DDST), den ESBL-Gradiententest oder den Mikrodilutionstest (EUCAST 2017). Dabei werden die Cephalosporine Cefotaxim und Ceftazidim als Indikatoren für eine eventuell vorliegende ESBL-Produktion von dem European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) empfohlen (EUCAST 2017). Die phänotypische Beurteilung einer ESBL-Fähigkeit folgt hierbei der Kombination eines ESBL-Algorithmus (Abbildung 9) und den festgelegten Schwellenwerten der EUCAST in der fortlaufend aktualisierten Breakpointtabelle (EUCAST 2017, EUCAST 2022). In der vorliegenden Dissertation wurden die isolierten Bakterien, welche nicht zu den Spezies *E. coli* oder *K. pneumoniae* gehörten, mittels des genannten ESBL-Algorithmus und den aktuellen EUCAST-Richtlinien (Breakpointtabelle Version 9.0 2019) klassifiziert. Dabei zeigten diese Spezies im erstellten Antibiogramm bereits Unempfindlichkeiten gegenüber den Penicillinen und Cephalosporinen auf (Tabelle 2).

Der seltene genutzte genotypische Nachweis einer ESBL-Fähigkeit kann mittels PCR und Sanger-Sequenzierung der ESBL-Gene, Micorarrays aber auch mittels whole genome sequencing (WGS) erfolgen (EUCAST 2017). Obwohl WGS bereits jetzt bei der Rekonstruktion von Ausbruchsgeschehen oder Bakterienübertragungen, beispielsweise in einem Krankenhaus oder Altenpflegeheim, genutzt wird, sind weitere Untersuchungen mit Fokus auf die Brauchbarkeit dieser Methode in der medizinischen Diagnostik notwendig, da es Vorteile gegenüber der bislang eingesetzten Sanger-Sequenzierung besitzt (Ellington et al.

2017, Meinel et al. 2017). Während im Rahmen einer Sanger-Sequenzierung nur eine begrenzte Anzahl an Resistenzgenen untersucht werden kann, könnten mittels WGS Daten über alle Resistenzgene eines Bakteriums gesammelt werden (Ellington et al. 2017). Dadurch wäre es möglich, ein genotypisches Antibiotikaresistenzprofil zu erstellen und dieses mit dem Phänotypen des Bakteriums zu vergleichen (Ellington et al. 2017). Eine Identifizierung und Klassifizierung des isolierten Bakteriums wären mittels genotypischen Nachweises schneller als der phänotypische Nachweis, welcher teilweise einige Tage dauern kann. So könnten Patienten/-innen in Zukunft schneller mit geeigneten Antibiotika behandelt werden.

### **2.3. Die MRGN-Klassifizierung nach der KRINKO**

Um multiresistente Bakterien anhand ihrer Resistenzeigenschaften zu klassifizieren, arbeiten viele mikrobiologische Labore nach den Richtlinien der EUCAST (EUCAST 2020). Diese legen Schwellenwerte anhand der Minimalen Hemmstoff-Konzentrationen (MHK) eines jeden Bakteriums gegenüber bestimmten Antibiotika fest und bestimmen auf diesem Weg, ob dieses sensibel (S), intermediär empfindlich (I) oder resistent (R) gegenüber dem jeweils eingesetzten Wirkstoff ist (EUCAST 2020). Diese Schwellenwerte für die Klassifizierung werden regelmäßig aktualisiert und sind für die Öffentlichkeit frei zugänglich im Internet erhältlich (EUCAST 2020). Für die Klassifizierung multiresistenter Bakterien in einen 3MRGN- oder 4MRGN-Stamm erfolgt eine Beurteilung ihrer Empfindlichkeiten gegenüber Leitsubstanzen einer jeden Antibiotikagruppe (Tabelle 2) (RKI 2019 a). Diese Leitsubstanzen sind Piperacillin für die Penicilline, Cefotaxim für die Cephalosporine, Cipro- und Levofloxacin für die Fluorchinolone sowie Imi- und Meropenem für die Carbapeneme (RKI 2019 a). Die Anzahl der Leitsubstanzen, gegen die das Bakterium eine Unempfindlichkeit zeigt, führt letztendlich zur Einteilung des Bakteriums in einen 3MRGN- oder 4MRGN-Stamm (RKI 2019 a). Dabei gibt die Ziffer die Anzahl der Antibiotikaklassen an, gegen die das Bakterium eine Unempfindlichkeit aufweist (RKI 2019 a).

**Tabelle 2: Neue Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchenbakterien auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften bei Anwendung des EUCAST-Systems ab 2019.** Aufgeführt sind die vier gängigen Antibiotikaklassen und deren Leitsubstanzen, die zur Beurteilung eines jeden Bakteriums dienen. Wichtig für die Klassifizierung ist das Vorliegen möglicher Unempfindlichkeiten gegen diese Leitsubstanzen. Dabei stehen die Eigenschaften R für „resistent“, I für „sensibel bei erhöhter Dosierung/Exposition“ und S für „sensibel bei normaler Dosierung“. Anhand der Anzahl der Leitsubstanzen gegen die ein Bakterium Unempfindlichkeiten aufweist, wird es in einen ESBL-Produzenten, 3MRGN-Stamm (Multiresistente gramnegative Stäbchenbakterien mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikaklassen) oder 4MRGN-Stamm (Multiresistente gramnegative Stäbchenbakterien mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikaklassen) eingeteilt. ESBL-Produzenten weisen lediglich Unempfindlichkeiten gegenüber Piperacillin und Cefotaxim auf (modifiziert nach RKI 2019).

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	3MRGN-Stamm	4MRGN-Stamm
<b>Penicilline</b>	Piperacillin	R	R
<b>3./4. Generations-Cephalosporine</b>	Cefotaxim und/oder Ceftazidim	R	R
<b>Carbapeneme</b>	Imipenem und/oder Meropenem	S oder I	R
<b>Flurochinolone</b>	Ciprofloxacin	R	R*

\* oder der Nachweis einer Carbapenemase

Im Jahr 2019 hat die EUCAST die Kategorie „I“ bei der Resistenzbestimmung von Bakterien neu definiert (RKI 2019 a). Ab dem 01.01.2019 bedeutet das neue „I“ nicht mehr „intermediär wirksam“, sondern „sensibel bei erhöhter Exposition“ (RKI 2019 a). „S“ bedeutet weiterhin „sensibel bei normaler Exposition“ und „R“ steht weiterhin für „resistent“ (RKI 2019 a). Diese Änderungen hatten nicht nur Auswirkungen auf die Therapie von Patienten/-innen, die mit MRGN infiziert sind, sondern sie hatten zudem auch Auswirkungen auf die KRINKO-Empfehlungen zur Prävention der Weiterverbreitung und Surveillance multiresistenter Bakterien (RKI 2019 a). Die isolierten Bakterien der vorliegenden Dissertation wurden nach den EUCAST-Richtlinien (Breakpointtabelle Version 9.0 2019) klassifiziert.

## **2.4. Die genetischen Grundlagen multiresistenter Bakterien**

Die nachfolgenden Kapitel beschäftigen sich mit dem aktuellen Wissensstand über die genetische Ausstattung von Bakterien, speziell der *Enterobacterales* und deren Einfluss auf die Verbreitung von Multiresistenzen. Der Fokus liegt besonders auf dem häufigsten Vertreter *E. coli*. Es werden die genetischen Grundlagen zur Erfassung der Vielfalt an Resistenzgenen und Erstellung von Stammbäumen beleuchtet. Mithilfe dieses Wissens lassen sich Übertragungswege der Bakterien nachvollziehen und Verwandtschaftsverhältnisse innerhalb der Bakterien darstellen. Die gewonnenen Erkenntnisse geben Aufschluss über die aktuelle Verbreitungssituation von Antibiotikaresistenzen und optimieren die Behandlungsmöglichkeiten einer Infektion mit multiresistenten Bakterien.

### **2.4.1. Aktueller molekularbiologischer Forschungs- und Wissensstand über multiresistente Bakterien**

Die klinische Mikrobiologie hat sich über die letzten Jahre schnell und weitreichend weiterentwickelt (Meinel et al. 2017). Arbeitsprozesse zur Identifikation von pathogenen Bakterien sowie die schnelle Auf- und Bearbeitung medizinischer Probenmaterialien haben sich deutlich beschleunigt (Meinel et al. 2017). Mit dem Beginn des Einbezugs der molekularen Diagnostik ist eine Identifikation und Testung der Antibiotikaempfindlichkeit pathogener Bakterien in den meisten Fällen 24 Stunden schneller verfügbar als mit konventionellen Methoden (Meinel et al. 2017). So kann eine medizinische Versorgung der Patienten/-innen schneller und zielgerichteter erfolgen als noch vor einigen Jahren (Meinel et al. 2017).

Multiresistente Bakterien stellen bereits jetzt ein weltweites gesundheitliches Problem dar, weshalb der Fokus ihrer Bekämpfung auf der Kontrolle von Neuinfektionen und der Ermittlung der Verbreitung von Antibiotikaresistenzen liegt (Punina et al. 2015). Da über 13,0 % der weltweiten krankheitsbedingten Todesfälle durch bakterielle Infektionen, einschließlich Tuberkulose und Atemwegserkrankungen verursacht werden, ist fortlaufend wachsendes Wissen über diese Mikroorganismen und deren pathogenen Determinanten, wie Virulenzfaktoren oder Resistenzgene, von besonders großem Interesse (Punina et al. 2015). Zu diesem Zweck werden mittels WGS die Genome der zu untersuchenden pathogenen Bakterien mit denen einer Datenbank verglichen (Meinel et al. 2017). Dieser Vergleich lässt einzelne Punktmutationen sichtbar werden, welche der Darstellung von Verwandtschaftsverhältnissen eine sehr hohe Genauigkeit verleihen (Meinel et al. 2017). Da die spontanen Mutationsraten von vielen Bakterienspezies bekannt sind, können aus den gewonnenen Daten zudem auch der

Übertragungsweg abgeschätzt und Ausbruchsgeschehen in beispielsweise Krankenhäusern oder Altenpflegeheimen besser nachvollzogen und rekonstruiert werden (Meinel et al. 2017). Darüber hinaus lässt sich der bekannteste und verbreitetste Vertreter der MRGN, *E. coli*, durch die Anwendung des WGS in phylogenetische Gruppen einteilen, welche auch eine teilweise Assoziation mit einem bestimmten Krankheitsbild aufweisen. (Leopold et al. 2011, Picard et al. 1999, Punina et al. 2015). Bereits jetzt wird das WGS in medizinischen und wissenschaftlichen Laboren zusätzlich zu den herkömmlichen Nachweismethoden genutzt (Punina et al. 2015). Dennoch sind für die Zukunft weitere Nachweise der Assoziation von Resistenzmechanismen mit bestimmten phänotypischen Eigenschaften multiresistenter Bakterien nötig, um verlässliche WGS-basierte Resistenztestungen zu entwickeln und fest in der molekularen Diagnostik zu verankern (Punina et al. 2015). Dennoch wird den bislang gewonnenen WGS-basierten Ergebnissen durch ihre Sensitivität und der schnellen Durchführung des WGS eine wichtige Rolle in der Bekämpfung der Ausbreitung multiresistenter Bakterien zugeschrieben. (Punina et al. 2015). Denn die auf diesem Wege gewonnenen Informationen liefern neue Ansätze zur Entwicklung neuer Therapiemethoden bakterieller Infektionen (Punina et al. 2015).

Um einen Einblick in die Antibiotikaresistenzsituation multiresistenter Bakterien zu gewinnen, die in der gesunden, allgemeinen Bevölkerung Niedersachsens zu finden sind, war eine Sequenzierung aller gewonnenen Bakterienisolate mittels WGS geplant. Ziel war es, die Diversität an Resistenzgenen zu erfassen und durch die Ermittlung phylogenetischer Gruppen die Verwandtschaftsverhältnisse innerhalb der *E. coli*-Isolate zu ermitteln. Auf dieser Basis und in Zusammenhang mit den Fragebögen sollten Übertragungswege dargestellt und die Vielfalt an Resistenzmechanismen und den daraus resultierenden Resistenzenzymen ermittelt werden. Ebenfalls sollten mittels der Fragebögen mögliche Eintragungsrouten der Bakterien in die niedersächsische Bevölkerung dargestellt werden.

#### **2.4.2. Die schnelle Ausbreitung von Resistenzgenen durch Resistenzplasmide**

Die genetischen Determinanten der Bakterien befinden sich zum größten Teil auf einem einzelnen, doppelsträngigen, zirkulären Chromosom (Schumann 2013). Zusätzlich besitzt die Mehrheit der Bakterien kleine, doppelsträngige, extrachromosomale DNA-Moleküle, sogenannte Plasmide, die sich unabhängig vom Wirtschromosom replizieren und mit diesem koexistieren (Schumann 2013). Plasmide sind mobile genetische Elemente, die durch den horizontalen Gentransfer auch spezieübergreifend an andere Bakterien weitergegeben werden können (Carattoli 2009). Ein Bakterium, welches einen Plasmiden besitzt, erlangt in der Regel

einen Überlebensvorteil, beispielsweise in Form der Ausbildung von Antibiotikaresistenzen (Carattoli 2009).

Auch molekularbiologisch liefern Plasmide viele Informationen über ihre eigene Verbreitung und die phylogenetische Geschichte der Bakterien (Francia et al. 2004). Bei molekularbiologischen Untersuchungsmethoden der Plasmide werden stabile Genorte sequenziert, welche beispielsweise für die Aufrechterhaltung der Plasmide während der Konjugation oder deren Replikationskontrolle zuständig sind (Carattoli 2009). Aufgrund der Eigenschaften dieser Genorte lassen sich Plasmide in homogene Gruppen einteilen und sich so ihre phylogenetische Zugehörigkeit ermitteln (Carattoli 2009). Dies liefert Hinweise auf ihre Verbreitung in der Natur, ihre Beziehung zu und Übertragung auf den Wirt und ihren evolutionären Ursprung (Francia et al. 2004). Beispielsweise wiesen Valentin et al. (2014) eine Übertragung ESBL-produzierender *Enterobacterales* von Nutztieren auf den Menschen nach, indem alle gefundenen Plasmide der isolierten Bakterien sequenziert und genetisch charakterisiert wurden.

1971 wurde ein erstes Schema zur Plasmideinteilung entwickelt, welches auf der Stabilität der Plasmide während der Konjugation basiert, die sogenannte Plasmidinkompatibilität (Datta et al. 1971 a, Datta et al. 1971 b). Die Variabilität innerhalb der antibiotikaresistenzvermittelnden Plasmide bei den *Enterobacterales* ist hoch und beschränkt sich nicht auf eine geringe Anzahl an molekularbiologisch unterschiedlichen Plasmiden (Carattoli 2009). Jedoch sind Antibiotikaresistenzen besonders oft bei Plasmiden der Familien IncFII, IncA/C, IncL/M und IncII zu finden, dessen Vorkommen mit dem stetig ansteigenden Selektionsdruck durch den Antibiotikagebrauch zunimmt (Carattoli 2009). Für die *Enterobacterales* sind bislang 27 Plasmidfamilien bekannt: sechs IncF (FII bis VII) und drei IncI (I1, I<sub>γ</sub>, I2) Varianten (Carattoli 2009). Durch die multidrug resistance regions der Plasmide besitzen diese oft mehr als ein Resistenzgen und können dem Empfänger des Plasmids somit gleich mehrere Antibiotikaresistenzen verleihen (RKI 2007). Zum Beispiel ist die vom Gen *bla*<sub>TEM-1</sub> codierte β-Laktamase TEM-1 oft mit dem Resistenzgen der β-Laktamase CTX-M-15 auf demselben Plasmiden zu finden (Carattoli 2009). Über Insertionssequenzen, die sich auf den Plasmiden befinden, können fortlaufend neue Resistenzgene eingefügt und das Plasmid modifiziert werden (RKI 2007). Das Ergebnis der spezieübergreifenden Plasmidübertragung können schlimmstenfalls Bakterien sein, die nahezu mit keinem Antibiotikum mehr erfolgreich bekämpft werden können (RKI 2007). Da viele Resistenzgene sich in ihrem Vorkommen auf eine bestimmte Plasmidfamilie beschränken und diese ebenfalls aktuell bislang sehr regional

begrenzt vorkommen, ist das Auftreten von bakteriellen Infektionen, bei denen keine antibiotische Therapie mehr greift, in Deutschland noch selten (Fritzenwanker et al. 2018).

### **2.4.3. Die Verbreitung von ESBL-Genen und daraus resultierenden Enzymvarianten innerhalb der *Enterobacterales***

Die Fähigkeit zur Produktion einer plasmidcodierten Extended-Spectrum  $\beta$ -Laktamase ist der wichtigste Resistenzmechanismus unter den gramnegativen Bakterien und wird durch eine Vielfalt verschiedener Gene vermittelt (Canton et al. 2012). Die daraus resultierenden ESBL-Enzymvarianten unterscheiden sich genetisch deutlich zwischen Bakterienisolaten aus der Umwelt und vom Menschen (Runcharoen et al. 2017). Durch den stetig ansteigenden Antibiotikaselektionsdruck auf die Bakterien wird das Auftreten neuer Resistenzgene und die allgemeine Verbreitung von resistenzvermittelnden Genen zunehmend beschleunigt (Alizade et al. 2015). In der Vergangenheit lieferten Studien bereits Erkenntnisse über eine neuartige ESBL-Enzymgruppe, die CTX-M-Familie und neu entstandenen ESBL-Enzymen bereits bekannter Enzymfamilien (Eckert et al. 2004, Liakopoulos et al. 2016). Beispielsweise wurden innerhalb der SHV-Familie 189 neue Allelvarianten gefunden, die zur Entstehung neuer ESBL-Enzyme führten (Liakopoulos et al. 2016). Insgesamt sind bisher mehr als 200 unterschiedliche ESBL-Enzyme aus unterschiedlichen Enzymfamilien identifiziert und beschrieben worden (Zaniani et al. 2012). Die Mehrheit dieser Enzyme ist auf Plasmiden der gramnegativen Vertreter *E. coli* und *K. pneumoniae* zu finden (Kim et al. 2002, Zaniani et al. 2012).

Die bei multiresistenten *Enterobacterales* am häufigsten vorkommenden Resistenzgene der zuletzt entdeckten CTX-M-Familie sind die Gene *bla*<sub>CTX-M-15</sub> und *bla*<sub>CTX-M-14</sub> (Zhao et al. 2013). Besonders verbreitet sind sie bei *E. coli*, das dieses Gen auf Plasmiden unterschiedlicher Sequenztypen aufweist (ST405, ST354, ST28 und ST695) (Coque et al. 2008). Seinen Ursprung hat *bla*<sub>CTX-M</sub>, in verschiedenen Bakterien der Gattung *Kluyvera spp.* und ist neben *E. coli* auch bei *Salmonella enterica* und *K. pneumoniae* nachgewiesen worden (Canton et al. 2012). Über mobile Plasmide und Transposons hatte sich das Gen innerhalb der *Enterobacterales* rasch ausgebreitet (Canton et al. 2006, Novais et al. 2006). Nützlich bei dieser Ausbreitung waren bestimmte Insertionssequenzen, die eine teilweise vorhandene Assoziation mit bestimmten *bla*<sub>CTX-M</sub>-Genen aufweisen (Eckert et al. 2004). Die Ausbreitung ist so erfolgreich, dass Experten sie als eine „CTX-M-Pandemie“ bezeichnen (Canton et al. 2006).

Genetisch grenzen sich die CTX-M-Enzyme deutlich von den bisher bekannten Enzymfamilien der TEM- und SHV-Enzyme ab und bilden somit eine neue ESBL-

Enzymfamilie (Eckert et al. 2004). Nach der Amblerklassifizierung zählen sie zusammen mit den TEM- und SHV-Enzymen zu den Serin- $\beta$ -Laktamasen (Abbildung 3) (Witte et al. 2003). Die ESBL-Enzymvarianten weisen in ihrem Vorkommen regionale Unterschiede auf. In Deutschland dominieren die Enzymvarianten CTX-M-1 und CTX-M-15 bei Isolaten bakterieller Infektionen, während in Süd-Ost-Asien, Südkorea, Japan und Spanien vorwiegend die CTX-M-27- und in Südamerika die CTX-M-2  $\beta$ -Laktamase zu finden sind (Bevan et al. 2017, Irrgang et al. 2017). Eine Rekonstruktion eventueller Übertragungswege wäre in Bezug auf die molekularen Charakteristika der ESBL-Enzymfamilien möglich, um das Wissen über die genetische Ausstattung der Bakterien effektiv zu nutzen.

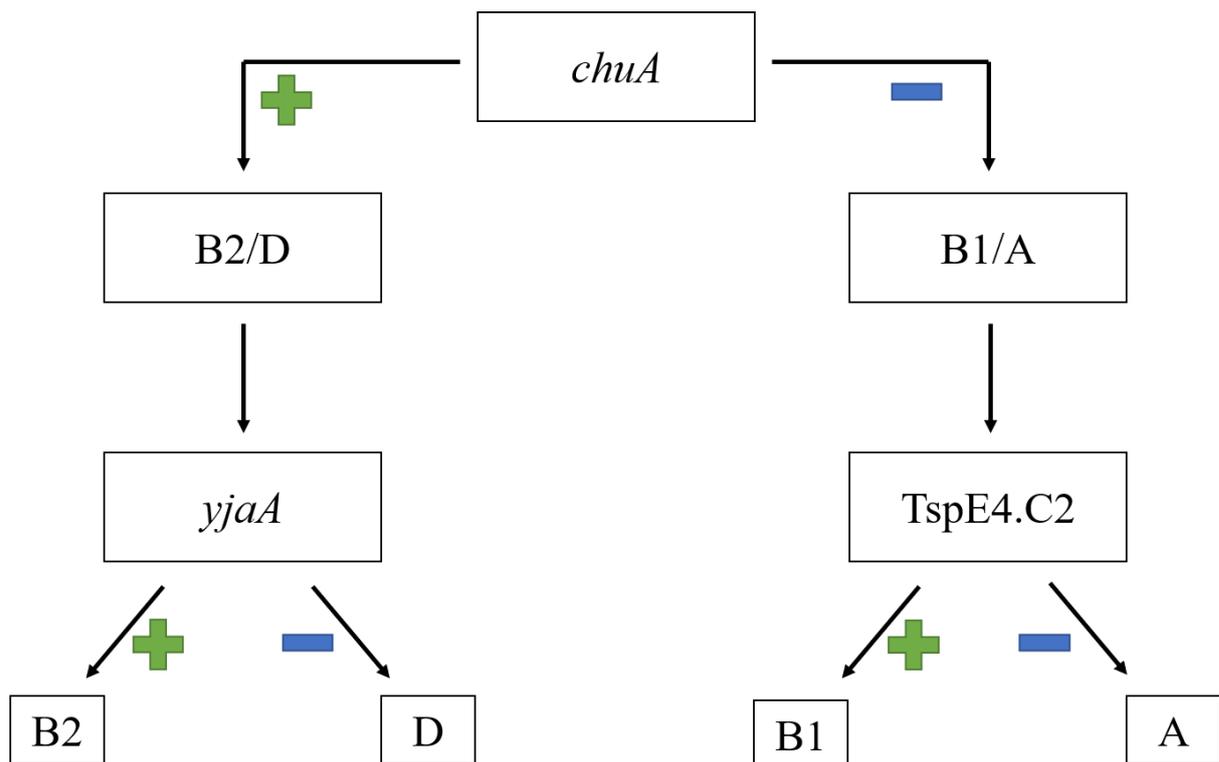
## **2.5. Das gramnegative Stäbchenbakterium *Escherichia coli***

Das gramnegative Stäbchenbakterium *E. coli* ist eine weitverbreitete Bakterienspezies beim Menschen und bei Wirbeltieren, zu der kommensale und pathogene Vertreter gehören (Croxen et al. 2010, Tenaillon et al. 2010). Die kommensalen Vertreter sind Bestandteil der menschlichen und tierischen Darmflora, während die pathogenen Bakterien intra- und extraintestinale Infektionen auslösen (Croxen et al. 2010, Tenaillon et al. 2010). Das Kerngenom des Bakteriums charakterisiert sich durch eine hohe genetische Plastizität, die ihm erlaubt, sich durch Genverlust und horizontalen Gentransfer an unterschiedliche ökologische Bedingungen anzupassen (Touchon et al. 2009). Auch in ihrer Fähigkeit, auf Antibiotika mit Resistenzen zu reagieren, unterscheiden sich die vielen verschiedenen Genvarianten von *E. coli* (Radhouani et al. 2009). *E. coli* mit der Fähigkeit, CTX-M- $\beta$ -Laktamasen zu produzieren, zählt unter den multiresistenten Bakterien zu dem mit der weitesten weltweiten Verbreitung (Canton et al. 2006). Sein Vorkommen beschränkt sich nicht nur auf sogenannte MRGN-Risikoumgebungen, wie Krankenhäuser oder Altenheime, sondern es ist ebenfalls schon in der Umwelt nachgewiesen worden (NLWKN et al. 2019, Pitout et al. 2008). Von dort kann es schnell über verschiedene Einführungsrouten den Weg in die gesunde Bevölkerung finden und somit ein gesundheitliches Risiko aller darstellen (Exner et al. 2017).

### **2.5.1. Die phylogenetischen Gruppen von *Escherichia coli***

Phylogenetische Analysen von *E. coli* ergaben, dass sich Vertreter dieses Bakteriums in vier phylogenetische Gruppen unterteilen lassen: A, B1, B2 und D (Abbildung 4) (Herzer et al. 1990). Clermont et al. (2000) entwickelten eine Methode, um die Bakterien basierend auf ihrer genetischen Ausstattung in diese Phylogruppen zu unterteilen, die Triplex-PCR (Abbildung 4). Diese ermittelt das Vorhandensein oder die Abwesenheit zweier gruppencharakteristischer Gene (*yjaA* und *chuA*) und eines DNA-Fragments (TspE4.C2) (Clermont et al. 2000). Auf Basis der Ergebnisse der Triplex-PCR erfolgt eine Einteilung der Bakterien in die entsprechende Phylogruppe (Clermont et al. 2000). Dieses Vorgehen ist sehr verlässlich, da der Genaustausch zwischen den verschiedenen Gruppen recht limitiert ist und vorzugsweise innerhalb einer Gruppe stattfindet (Leopold et al. 2011). Mögliche Gründe hierfür können beispielsweise die Besetzung unterschiedlicher Lebensräume sein oder ein verändertes Restriktions- und Reparatursystem der Bakterien, das für die Abwehr von Fremd-DNA zuständig ist (Leopold et al. 2011). So besitzt jede Phylogruppe charakteristische Gene, dessen Vorhandensein oder Abwesenheit sich die Wissenschaft zu Nutzen macht (Leopold et al. 2011).

In den letzten Jahren haben sich die Molekularbiologie und dessen Methoden fortlaufend weiterentwickelt und modifiziert, sodass das Vorgehen zur phylogenetischen Einteilung von *E. coli*-Isolaten überarbeitet und vier neue phylogenetische Gruppen hinzugefügt werden konnten (Clermont et al. 2013). Die Erweiterung der phylogenetischen Gruppen basiert auf dem hohen Datensatz an genetischen Informationen, die durch die Multilocus Sequenztypisierung gewonnen werden konnten (Clermont et al. 2013). *E. coli*-Isolate können nun in die Gruppen A, B1, B2, C, D, E, F und einer Klade eingeteilt werden (Clermont et al. 2013). Aus der Triplex-PCR wurde durch die Ermittlung eines zusätzlichen dritten charakteristischen Gens (*arpA*) eine Quadruplex-PCR (Clermont et al. 2013). Die Erweiterung hat zum Vorteil, dass einige fälschliche Einteilungen nun korrigiert werden konnten (Clermont et al. 2013). Beispielsweise wurden einige Isolate aufgrund des Ergebnisses der Triplex-PCR in die Phylogruppe D eingeteilt, obwohl sie nach der Quadruplex-PCR nachweislich der Gruppe F zugehörig sind (Clermont et al. 2013).



**Abbildung 4: Schematischer Ablauf der Triplex-PCR.** Die Triplex-PCR dient der Ermittlung der Phylogruppen von *E. coli*. Zu diesem Zweck werden die Genome der Isolate auf das Vorhandensein der Gene *chuA* und *yjaA* und einem DNA-Fragment TspE4.C2 untersucht. Die aktuell eingesetzte Methode zur Einteilung von *E. coli* wurde 2013 nochmals überarbeitet und umfasst nun den Nachweis des zusätzlichen Gens *arpA*, der zusätzlichen Phylogruppen C, E und Fund einer Klade (modifiziert nach Clermont et al. 2013).

Die Zugehörigkeit eines Bakteriums zu einer Phylogruppe korreliert oft mit dem Lebensraum und der Pathogenität der Bakterien (Leopold et al. 2011). Pathogene *E. coli*-Vertreter, gehören meist zu den Gruppen B2 und D, während kommensalen Vertreter den Gruppen A und B1 zugehörig sind (Picard et al. 1999). Auch die Verteilung von Antibiotikaresistenzen ist stark mit bestimmten phylogenetischen Gruppen assoziiert (Bukh et al. 2009). Grundsätzlich weisen Vertreter der Gruppen A und D am häufigsten Multiresistenzen auf, während in Gruppe B2 die wenigsten Antibiotikaresistenzen zu finden sind (Bukh et al. 2009). Interessanterweise wiesen Bukh et al. (2009) jedoch nach, dass Vertreter der Gruppe B2 die häufigsten Verursacher von behandelbaren Harnwegsinfekten waren. Auch andere Charakteristika der multiresistenten Bakterien sind oftmals auf bestimmte Phylogruppen beschränkt (Bukh et al. 2009, Corvec et al. 2007). So ist die plasmidgebundene Fähigkeit zur ESBL-Produktion auf die Gruppen der pathogenen Vertreter B2 und D beschränkt (Bukh et al. 2009, Corvec et al. 2007, Johnson et al. 2000). Dies belegte eine Studie durch die Untersuchung unterschiedlicher *E. coli*-Isolate auf das Vorhandensein von *bla<sub>CTX-M</sub>*-Genen (Alizade et al. 2015). Interessant ist jedoch, dass die allgemeine Verbreitung verschiedener ESBL-Gene zwischen den Phylogruppen sehr stark schwankt (Alizade et al. 2015). Je nach Phylogruppe können bestimmte ESBL-Gene vorzugsweise auch dort dominieren (Alizade et al. 2015). Diese Verteilung geschieht keinesfalls zufällig, sondern ist stark mit der ökologischen Nische des Bakteriums und den daraus resultierenden Bedingungen verbunden (Clermont et al. 2013). Die Ermittlung der Phylogruppe von *E. coli* ist folglich ein wichtiger Bestandteil, um ihre Ökologie, ihre Beziehung zu den Wirten und den daraus teilweise resultierenden Erkrankungen zu verstehen (Clermont et al. 2013, Tenaillon et al. 2010). Um jedoch fundiertere Aussage über die Verteilung von Antibiotikaresistenzen entlang der Phylogruppen treffen zu können, sind weitere Studien notwendig (Alizade et al. 2015). Solche Studien sind wichtig, um die Pathogenitätsmechanismen von *E. coli* zu verstehen und aus diesem Wissen neue Ansätze für eine erfolgreiche Therapie bakterieller Infektionen zu gewinnen.

### **3. Materialien und Methoden**

#### **3.1. Studienplanung**

Die nachfolgenden Kapitel beschäftigen sich mit den angewandten Methoden zur Studienplanung und Probandenrekrutierung. Bei der zeitlichen Einordnung handelt es sich um den ersten Teil der durchgeführten Methoden (Abbildung 6, Seite 38). Die genutzten Materialien aller durchgeführten Methoden sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

##### **3.1.1. Rekrutierung der Testpopulation**

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation war es das Ziel, mindestens 500 gesunde Probanden/-innen auf ein MRGN-Vorkommen zu untersuchen. Limitierungen in der Studienteilnahme bestanden darin, dass die teilnehmende Person zum Zeitpunkt der Teilnahme in Niedersachsen wohnen und gemeldet sein musste. Ebenfalls musste diese Person zum Teilnahmezeitpunkt als gesund gelten. Das hieß er/sie durfte sich nicht in ärztlicher Behandlung oder im Krankenhaus befinden. Eine Ausnahme bildeten chronische Erkrankungen, wie beispielsweise Diabetes. Personen mit solchen Erkrankungen wurden als Allgemeinbevölkerung eingestuft und durften ebenfalls an der Studie teilnehmen. Die Probandenrekrutierung geschah über die lokale Presse und im Rahmen diverser Informationsveranstaltungen wie die des interdisziplinären MRE-Netzwerkes Osnabrück zur Prävention und Bekämpfung von multiresistenten Bakterien, Veranstaltungen für medizinisches Personal in der Laborarztpraxis Osnabrück, Qualitätszirkel der Hygienefachkräfte unterschiedlicher regionaler Krankenhäuser und Hochschulveranstaltungen an der Universität und der Hochschule Osnabrück. Aber auch der private Freundes- und Bekanntenkreis wurde genutzt. Die Gewinnung von Probanden/-innen für die Studie erfolgte meist in Form eines kurzen Vortrages. Dieser enthielt eine Beschreibung der Notwendigkeit zur Durchführung der Studie und die Vorgehensweise zur Ermittlung der MRGN-Prävalenz bei gesunden und symptomlosen Personen. Für eine Teilnahme wurden im Rahmen der Rekrutierung Probenpakete an interessierte Personen verteilt, die nach der Studienteilnahme von den Teilnehmenden selbstständig zurück an die Laborarztpraxis Osnabrück gesandt werden konnten (Abbildung 5). Die Probenpakete enthielten jeweils eine Einwilligungserklärung (8.3, Anhang), eine Probandeninformation (8.2, Anhang), einen Fragebogen über das Zutreffen möglicher Risikofaktoren (8.1, Anhang), einen Bogen mit den meist gestellten Fragen (FAQs)

(8.4, Anhang) und Adressen der Probensammelstellen sowie eine Stuhlröhre (76 x 20 mm, steril, Sarstedt) mit entsprechender Umverpackung zur selbstständigen Probenentnahme.



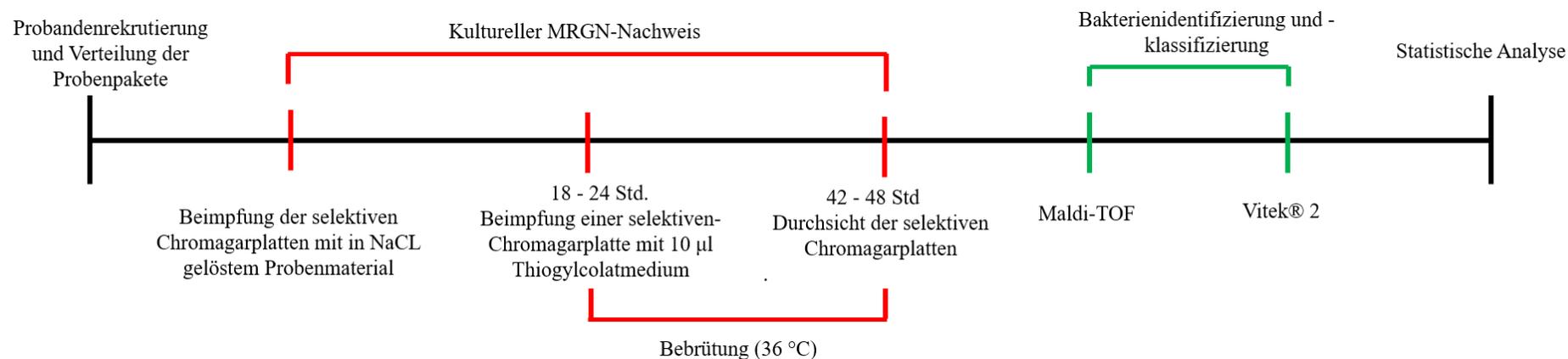
**Abbildung 5: Probenpaket zur Teilnahme an der MRGN-Studie.** Das Probenpaket umfasste die Einwilligungserklärung, die Probandeninformation, FAQ's (frequently asked questions), eine Stuhlröhre mit einer entsprechenden Umverpackung zur selbstständigen Abnahme einer Stuhlprobe (Foto: Monika Vollmer, NOZ).

Die gesammelte Stuhlprobe sowie die unterschriebene Einwilligungserklärung und den ausgefüllten Fragebogen wurden von dem/der Probanden/-in für den Rücktransport in die Laborarztpraxis Osnabrück in einem Probenbeutel (Code I4 (UN 3373 (Biologischer Stoff Kategorie B))) verstaut. Dieser war entsprechend nach den Richtlinien des Europäischen Übereinkommens zur internationalen Beförderung gefährlicher Güter auf der Straße gekennzeichneten und zum Transport von biologischen Probenmaterialien zulässig. Der Rücktransport der Probenpakete war für alle Probanden/-innen kostenlos, da die eingerichteten Probensammelstellen von den täglichen Probentransporten der Laborarztpraxis Osnabrück angefahren wurden. Da sich alle eingerichteten Probensammelstellen innerhalb Osnabrücks befanden, waren sie nicht für jede/-n Probandin/-en gleichermaßen gut zu erreichen. Für diesen Fall konnte auch der Postweg genutzt werden. Dazu wurde zusätzlich zu dem Probenpaket ein bereits frankierter Rücksendekarton ausgeteilt. Dieser war ebenfalls nach den Richtlinien des

Europäischen Übereinkommens zur internationalen Beförderung gefährlicher Güter auf der Straße gekennzeichnet und für den Transport biologischem Probenmaterials zugelassen.

### **3.1.2.Ethikvotum**

Ein Ethikantrag nach den geltenden Richtlinien wurde verfasst und am 26.08.2018 eingereicht. Da für das Erreichen der Ziele der vorliegenden Arbeit menschliches Probenmaterial benötigt wurde, war die rechtliche Abklärung über mögliche Risiken und Belastungen der Probanden/-innen bei der Studienteilnahme unabdingbar. Ebenfalls wurde durch den Ethikantrag sichergestellt, dass die Probanden/-innen in geeigneter Form ausreichend über die Risiken der Studienteilnahme aufgeklärt wurden. Dies geschah über die Aushändigung der Probandeninformation. Sie enthielt in verständlicher Sprache eine kurze Beschreibung der Studie und deren Nutzen, die Art der Datenspeicherung und -verarbeitung und eine Erläuterung des Untersuchungsvorgehens. Neben der Probandeninformation wurde eine Einwilligungserklärung verfasst, die den/die Probanden/-in über die rechtlichen Grundlagen der Studie sowie die persönliche Datenerhebung und -speicherung aufklärte. Handelte es sich bei dem/der Probanden/-in um eine minderjährige Person, so konnte die Einwilligung des/der Erziehungsberechtigten ebenfalls auf der Einwilligungserklärung abgegeben werden. Die Teilnahme an der vorliegenden Arbeit umfasste neben der freiwilligen Abgabe einer Stuhlprobe auch die Beantwortung eines kurzen Fragebogens. Auf diesem wurden bereits bekannte und belegte Risikofaktoren abgefragt, die die Gefahr einer MRGN-Besiedlung erhöhen können. Neben den Risikofaktoren war auch die Angabe des Geschlechts, des Alters und der ersten zwei Ziffern der Postleitzahl des Wohnortes des/der Probanden/-in gewünscht. Da es sich bei der vorliegenden Arbeit nicht um eine klinische Studie handelte, wurden die Auswertung des Fragebogens und die Analyse der Stuhlprobe anonym durchgeführt. Durch die Pseudonymisierung des Fragebogens und der Stuhlprobenröhre mit einem identischen Nummerncode wurde eine Zugehörigkeit beider gesichert. Das Fehlen des Nummerncodes auf der Einwilligungserklärung gewährleistete, dass kein Rückschluss auf die Person des/der Probanden/-in gezogen und das Ergebnis der Stuhlprobenanalyse mit ihm/ihr in Zusammenhang gebracht werden konnte. Die separate Aufbewahrung der Fragebögen und Einwilligungserklärungen garantierte ebenfalls die Anonymität. Der Ethikantrag wurde am 29.10.2018 von der Ethikkommission der Universität Osnabrück bewilligt (Antragsnummer: 4/71043.5).



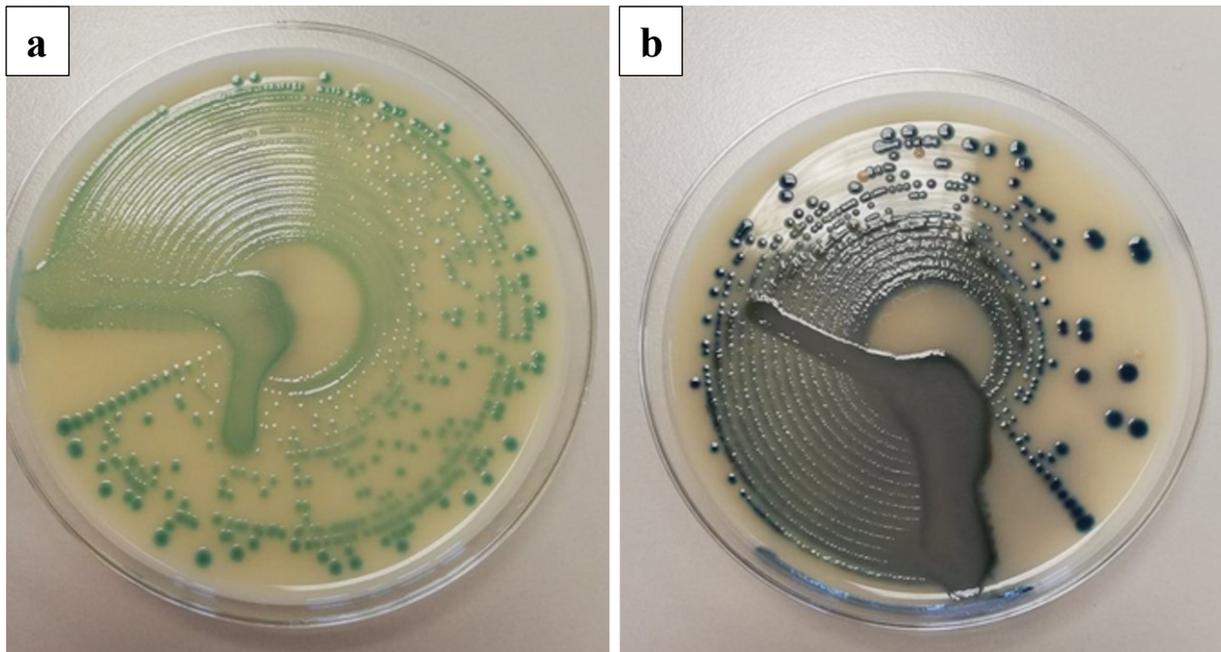
**Abbildung 6: Zeitlicher Ablaufplan des epidemiologischen Teils der vorliegenden Dissertation.** Nach der Probandenrekrutierung erfolgte der kulturelle MRGN-Nachweis im Labor. War nach 48 Stunden ein Bakterienwachstum auf den ESBL-Chromagarplatten vorhanden, folgte die Bakterienidentifizierung mittels Maldi-TOF-Technologie und die Bakterienklassifizierung mittels Vitek 2. Ergaben diese einen Vertreter der *Enterobacterales* mit den Resistenzeigenschaften 3- oder 4MRGN-Stamm oder der alleinigen Fähigkeit zur ESBL-Produktion, so wurde die untersuchte Stuhlprobe als positiv gewertet. Alle Stuhlproben, bei denen nach 48 Stunden kein Bakterienwachstum auf den ESBL-Chromagarplatten aufgetreten war, wurden als negativ gewertet. Schlussendlich folgten die statistischen Analysen zur Ermittlung der Einflussgrößen der untersuchten Risikofaktoren auf eine MRGN-Besiedlung (Quelle: eigene Darstellung).

### 3.2. Mikrobiologische Analysen

Die nachfolgenden Kapitel beschreiben die angewandten mikrobiologischen Analysen auf das MRGN-Vorkommen in den untersuchten Stuhlproben. Zeitlich folgen diese Schritte nach der Studienplanung und Probandenrekrutierung (Abbildung 6).

#### 3.2.1. Kultureller Nachweis multiresistenter gramnegativer Bakterien (MRGN)

Zum kulturellen MRGN-Nachweis wurden Methoden nach dem Protokoll vorangegangener Studien genutzt (Dahms et al. 2015, Fischer et al. 2017, Hamprecht et al. 2016, Krüger et al. 2016). Zu diesem Zweck wurden mit einer sterilen Impföse (Impfschlinge, 10 µl, PS, blau, steril, Sarstedt) 10,0 µl der Stuhlprobe zunächst in 2,4 ml NaCl homogenisiert. Das Reagenzglas (3 ml, 75,0 x 10,0 mm, PP, Sarstedt) mit der enthaltenen Lösung wurde anschließend mit Hilfe des Probenausstreichautomaten Previ Isola (Biomérieux) auf selektiven Chromagarplatten (*Brilliance*<sup>TM</sup> ESBL Agar, Thermo Scientific), ausgestrichen. Zusätzlich wurden mit einer sterilen Impföse 10,0 µl der Stuhlprobe in einer nicht-selektiven Anreicherungsbouillon, Thioglycolat-Medium USP (Füllvolumen 9,0 ml, fisher scientific), angelegt. Beides, die Chromagarplatte und das Thioglycolat-Medium, wurden bei 36,0 °C für 18 – 24 Stunden im Brutschrank bebrütet. Nach Ablauf der 18 - 24 Stunden wurde eine weitere selektive Chromagarplatte mit 10,0 µl des Thioglycolat-Mediums beimpft und in Form eines 3-Ösenausstriches auf das Medium aufgebracht. Die endgültige Beurteilung einer möglichen MRGN-Besiedlung der Stuhlflora erfolgte nach 42 - 48 Stunden Bebrütungszeit bei 36,0 °C mittels Durchsicht aller angelegten Nährmedien. Alle Chromagarplatten, die kein Bakterienwachstum aufwiesen, wurden als negativ gewertet. War ein Bakterienwachstum auf der Chromagarplatte vorhanden, so wurden die gewachsenen Bakterienkolonien identifiziert und eine Antibiogramm erstellt. Durch die in den Chromagarplatten enthaltenen Chromogene wiesen verschiedene Bakterienspezies charakteristische Färbungen auf, die eine erste phänotypische Unterscheidung erlaubte (Abbildung 7). Da die genutzte AST-Karte zur Erstellung des Antibiogramms mittels Vitek 2 von der identifizierten Bakterienspezies abhing, wurde die eventuelle Zugehörigkeit gewachsener Bakterienkolonien zur Gruppe der Nonfermenter mittels Durchführung eines Oxidasetests (Mikrobiologie Bactident Oxidase) vor Bakterienidentifizierung und Antibiotikaempfindlichkeitstestung ermittelt.



**Abbildung 7: Kulturell nachgewiesene multiresistente *Enterobacterales*.** Durch die enthaltenen Chromogene in den selektiven Chromagarplatten wiesen die gewachsenen Bakterienkolonien unterschiedliche Färbungen auf, welche eine erste optische Identifizierung der Bakterienart ermöglicht. Die Identifizierung und Erstellung eines Antibiogramms ergab für (a) *Klebsiella pneumoniae* ESBL 3MRGN und für (b) *Escherichia coli* ESBL 3MRGN. Beide Bakterien wiesen neben der Fähigkeit zur ESBL-Produktion eine Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation auf (Quelle: eigene Darstellung).

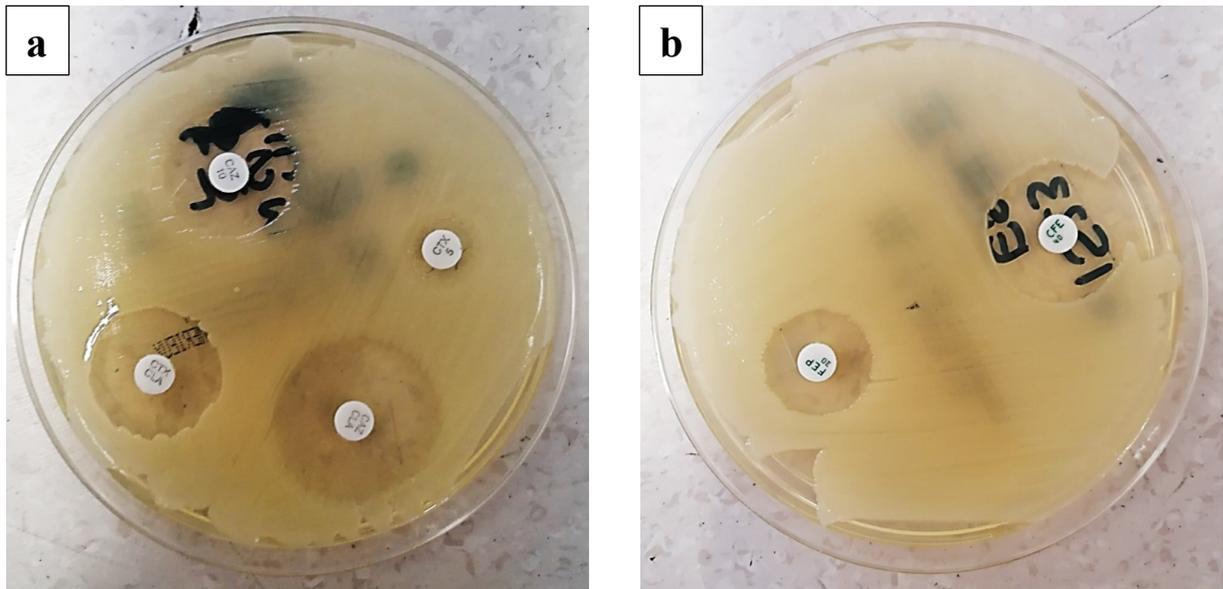
### 3.2.2. Bakterienidentifizierung und -klassifizierung

Die auf den Chromagarplatten gewachsenen Bakterienkolonien wurden nach dem Protokoll von Zweigner et al. (2016) mittels der Maldi-TOF-Technologie mit dem VitekMS (VITEK® MS, Biomérieux) identifiziert. Bei dieser Methode wird eine geringe Menge der Bakterienkolonie mit einem Zahnstocher auf einem VitekMS Target (VITEK® MS target, Biomérieux) aufgebracht und mit einer speziellen, lichtstabilen CHCA-Matrix (VITEK® MS Zubehör, Biomérieux) fixiert. Das Target wird anschließend im VitekMS in einem Hochvakuum durch Laserbeschuss ionisiert. Das Proteinmuster der freigesetzte Proteinwolke, welches in seiner Zusammensetzung charakteristisch für ein jeweiliges Bakterium ist, wird mit einer Datenbank abgeglichen und die Identität des Bakteriums ermittelt.

Parallel zur Keimidentifizierung wurde die Antibiotikaempfindlichkeit eines jeden Bakteriums nach den Methoden von Zweigner et al. (2016) ermittelt. Die Erstellung des Antibiogramms erfolgte mittels Vitek 2 (Vitek® 2, Biomérieux) durch den Einsatz spezieller AST-Karten (VITEK®2 AST-Karten, Nummer 223, Biomérieux). Zu diesem Zweck wurde eine Bakteriensuspension des zu testenden Bakteriums aus 2,4 ml 0,45 %-NaCL-Lösung erstellt. Für ein aussagekräftiges Ergebnis hatte die Bakteriensuspension eine standardisierte Trübung von 0,5 McFarland. Diese wurde durch den Einsatz des DensiCheks (DensiChek Plus, Biomérieux) ermittelt. Das Reagenzglas mit der Suspension und die AST-Karte wurden im

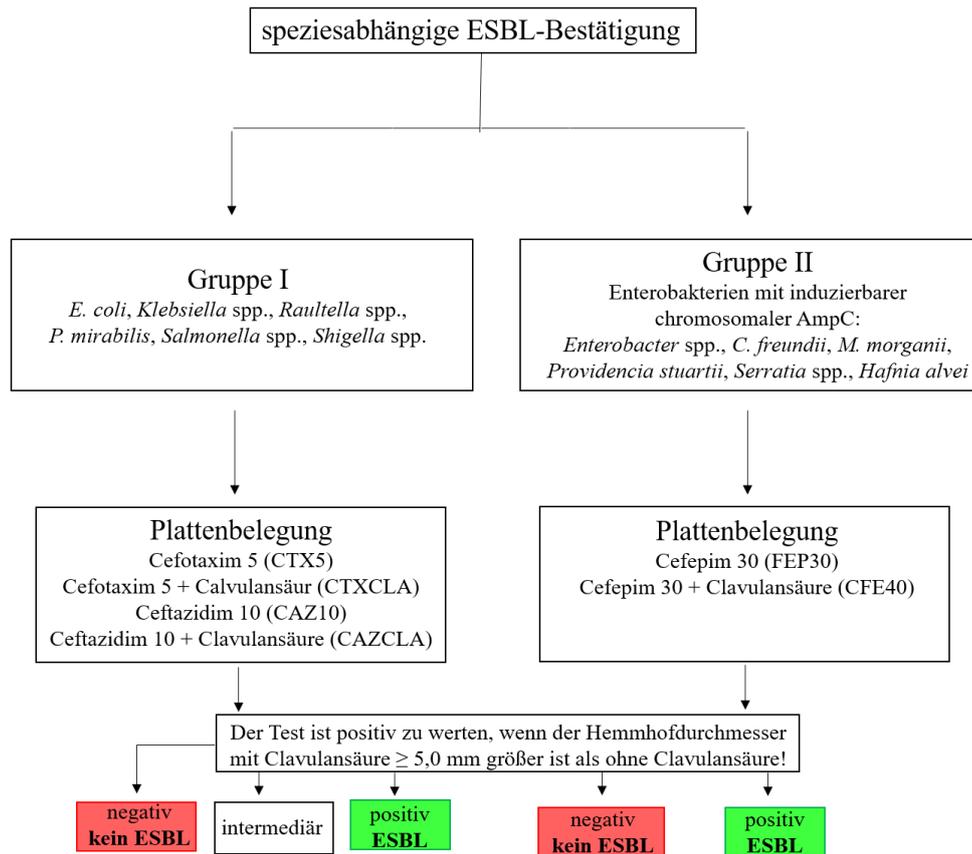
Vitek 2 Carrier fixiert, welcher anschließend im Vitek 2 für mehrere Stunden inkubiert wurde. Vor der Inkubation wurde die Bakteriensuspension in die Kammern der AST-Karte gesogen, die unterschiedlich hohe Antibiotikakonzentrationen enthielten. In regelmäßigen Abständen wurden die Trübungen in den Kammern gemessen. Basierend auf dem Trübungsgrad der unterschiedlichen Kammern wurde die minimale Hemmstoffkonzentration des Bakteriums für jedes getestete Antibiotikum ermittelt. Die ermittelten Hemmstoffkonzentrationen wurden mit den Grenzwerten nach EUCAST abgeglichen und eine Bewertung der Wirkstoffempfindlichkeit (sensibel oder resistent) des Bakteriums vorgenommen. Das so erstellte Antibiogramm ermöglichte folglich eine Klassifizierung der Bakterien in ESBL-Produzenten sowie 3- und 4MRGN-Stämme (Abbildung 38). Die mittels AST-N223-Karte getesteten Wirkstoffe für die *Enterobacterales* sind im Anhang in Punkt 8.8 zusammengefasst. Für die Antibiotikaempfindlichkeitstestung von *Pseudomonas aeruginosa* wurde die AST-Karte-N248 nach demselben o. g. Prinzip genutzt.

Zudem ermittelte der Vitek 2 die Fähigkeit eines jeden getesteten Bakteriums zur ESBL-Produktion. Jedoch wurde dieses Ergebnis nur für die Vertreter *E. coli* und *K. pneumoniae* als richtig angenommen. Bei allen anderen *Enterobacterales* wurde die Fähigkeit zur ESBL-Produktion mittels ESBL-Agardiffusionstest ermittelt. Zu diesem Zweck wurde eine Bakteriensuspension von 1,0 ml mit einer Trübung von 0,5 McFarland angefertigt. Diese Trübung wurde ebenfalls mit dem DensiChek (DensiChek Plus, Biomérieux) ermittelt und geprüft. Mit einem sterilen Tupfer wurde die Suspension auf eine Mueller Hinton E Chromagarplatte (Mueller Hinton E Agar, 145 mm, Biomérieux) aufgebracht, sodass die Chromagarplatte vollständig mit der Suspension bedeckt war. Gemäß der EUCAST-Empfehlung wurden für die MRGN-Ermittlung die Empfindlichkeiten des zu testenden Bakteriums gegen die Antibiotika Ceftazidim ± Clavulansäure, Cefotaxim ± Clavulansäure und Cefepim ± Clavulansäure festgelegt. Die Nutzung der jeweiligen Kombination von Antibiotikaplättchen unterlag dem Algorithmus des durchgeführten ESBL-Bestätigungstest (Abbildung 9). Für die Auswertung des Tests wurde der Radius der Hemmhöfe um die Antibiotikaplättchen ausgemessen. War der Radius des Hemmhofs des Antibiotikaplättchens, welches Clavulansäure enthielt, mehr als 5,0 mm größer als der seines Partners ohne Clavulansäure, so galt der Test als positiv und es wurde eine Fähigkeit zur ESBL-Bildung angenommen (Abbildung 8).



**Abbildung 8 Positive ESBL-Agardiffusionsteste zur Bestätigung einer vorhandenen Fähigkeit zur ESBL-Produktion.** Die Anwendung des ESBL-Tests der Gruppe I (a) oder der Gruppe II (b) hängt von der zuvor identifizierten Bakterienspezies ab. Die Fähigkeit zur ESBL-Produktion lag bei einem Größenunterschied der Hemmhofdurchmesser der Antibiotikapaare von  $> 5,0$  mm vor. Die Plattenbelegung mit den Antibiotikaplättchen erfolgte für den ESBL-Bestätigungstest der Gruppe I mit Cefotaxim 5 (CTX5) & Cefotaxim 5 + Clavulansäure (CTXCLA) und mit Ceftazidim 10 (CAZ10) & Ceftazidim 10 + Clavulansäure (CAZCLA). Für den ESBL-Bestätigungstest der Gruppe II wurde das Antibiotikapaar Cefepim 30 (FEP30) und Cefepim 30 + Clavulansäure (CFE30) auf die Chromagarplatte gebracht (Quelle: eigene Darstellung).

Um die Richtigkeit der Bakterienidentifizierung und des Antibiogramms sicherzustellen, wurde für jedes isolierte Bakterium eine sogenannte Reinheitskontrolle angelegt. Zu diesem Zweck wurden  $1,0 \mu\text{l}$  der erstellten Bakteriensuspension, die auch für den Vitek 2 genutzt wurde, mit einer sterilen Impföse ( $1 \mu\text{l}$  PS, weiß, steril, Sarstedt) auf eine Columbia CNA Chromagarplatte (Columbia CNA Agar + 5 % Schafsblut; Biomérieux) geimpft, welche anschließend 18 - 24 Stunden bei  $36,0 \text{ }^\circ\text{C}$  im Brutschrank bebrütet wurde. Nach 18 - 24 Stunden erfolgte die Durchsicht der Chromagarplatte auf ein Wachstum des gesuchten Bakteriums in Monokultur. Waren morphologisch und optisch mehr als eine Bakterienart zu erkennen, wurden die Identifizierung und Erstellung des Antibiogramms erneut durchgeführt, da eine Richtigkeit beider durch eine eventuelle Kontamination nicht angenommen werden konnte. Alle isolierten Bakterien, die keine phänotypische ESBL-Produktion oder keine 3- bzw. 4MRGN-Zugehörigkeit aufwiesen, wurden von der Studie ausgeschlossen und die jeweilige Stuhlprobe als negativ gewertet.



**Abbildung 9: Speziesabhängiger Algorithmus zur Ermittlung der ESBL-Produktion.** Zur Ermittlung eines vorhandenen ESBL-Phänotypen wurde ein speziesabhängiger ESBL-Bestätigungstest der Gruppe I oder der Gruppe II angelegt. Dabei bestimmte das identifizierte Bakterium die Gruppe des durchzuführenden ESBL-Bestätigungstest. Die beiden Gruppen unterschieden sich in den getesteten Antibiotika. Eine Ausnahme bildeten die Bakterien *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae*. Für diese Bakterien wurde der vom Vitek 2 gemessene ESBL-Phänotyp ohne eine weitere Überprüfung als richtig angenommen (modifiziert nach EUCAST 2020).

**Tabelle 3: Auflistung aller genutzten Materialien für die Ermittlung einer möglichen MRGN-Besiedlung in den untersuchten Stuhlproben.** Die Materialien sind chronologisch von oben nach unten zum zeitlichen Ablauf der mikrobiologischen Untersuchung aller Stuhlproben aufgelistet.

Arbeitsschritt	Genutzte Materialien
<b>Probandenrekrutierung</b>	Probenpaket: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragebogen</li> <li>• Einwilligungserklärung</li> <li>• Probandeninformation</li> <li>• FAQs</li> <li>• Stuhlrohre (76 x 20 mm, steril, Sarstedt)</li> <li>• Umverpackung (Best. Nr.: 78.572, Sarstedt)</li> <li>• frankierter Rücksendekarton (Best. Nr.: 95.901, Sarstedt)</li> <li>• Probenbeutel (Code I4 (UN 3373(Biologischer Stoff Kategorie B)))</li> </ul>
<b>Kultureller MRGN-Nachweis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sterile Impföse (10 µl PS, blau, steril, Sarstedt)</li> <li>• Reagenzglas (3 ml, 75 x 10 mm, PP, Sarstedt)</li> <li>• 2,4 ml 0,9 % NaCl</li> <li>• <i>Brilliance</i><sup>TM</sup> ESBL Chromagarplatten (Thermo Scientific)</li> <li>• Thioglycolat-Medium (Fisher Scientific, 9 ml)</li> <li>• Oxidasetest (Mikrobiologie Bactident Oxidase)</li> </ul>
<b>Bakterienidentifizierung und -klassifizierung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CHCA-Matrix (VITEK® MS Zubehör, Biomérieux)</li> <li>• VitekMS Target (VITEK® MS target, Biomérieux)</li> <li>• AST-Karten (N223 &amp; N248) (VITEK®2 AST-Karten, Biomérieux)</li> <li>• Zahnstocher</li> <li>• 2,4 ml 0,9 % NaCl</li> <li>• Reagenzglas (3 ml, 75 x 10 mm, PP, Sarstedt)</li> <li>• sterile Impföse (1 µl PS, weiß, steril, Sarstedt)</li> <li>• Columbia CNA Agar (Columbia CNA agar + 5 % Schafsblut, Biomérieux)</li> </ul>

<b>ESBL-Bestätigungstest</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reagenzglas (3 ml, 75 x 10 mm, PP, Sarstedt)</li> <li>• 1 ml 0,9 % NaCl</li> <li>• Mueller Hinton E (MHE) Agar (Mueller Hinton E Agar, 145 mm, Biomérieux)</li> </ul> <p>Antibiotikaplättchen für den Nachweis von Breitspektrum-Betalaktamasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ceftazidim ± Clavulansäure (30 µg/10 µg, BD BBL Best. Nr.: 231753)</li> <li>• Cefotaxim ± Clavulansäure (30 µg/10 µg, BD BBL Best. Nr.: 231751)</li> <li>• Cefepim ± Clavulansäure (30 µg /10 µg, BioRad Art. Nr. 68466)</li> <li>• Lineal</li> </ul>
------------------------------	--

### **3.3. Angewandte Statistik**

Die nachfolgenden Kapitel erläutern die angewandten statistischen Methoden. Dabei gliedert sich die statistische Datenanalyse der vorliegenden Stichprobe in die deskriptive (beschreibende) und induktive (mathematische) Statistik. Für die Aufarbeitung des Datensatzes und Erstellung der gestapelten Balken- und Kreisdiagramme wurde das Tabellenkalkulationsprogramm Excel (Microsoft® Excel® 2016) genutzt. Die Berechnung der deskriptiven und induktiven Maßzahlen erfolgte mit dem statistischen Analyseprogramm SPSS (IBM® SPSS Statistics 26.0.0.0). Mit dem Statistikprogramm „R“ (R:4.0.0) wurden die Bayes'sche logistische Regression und Poststratifizierung sowie die Berechnung der Odds Ratio (OR) durchgeführt, die zur Ermittlung der MRGN-Prävalenzen genutzt wurden. Zeitlich ist dieser Punkt als letzte durchgeführte Methode im epidemiologischen Methodenteil der vorliegenden Dissertation einzuordnen (Abbildung 6).

#### **3.3.1. Deskriptive Statistik**

Die Aufgaben der deskriptiven Statistik ist die übersichtliche Darstellung des erhobenen Datensatzes, um einen ersten groben Überblick über die Verteilungen unterschiedlicher Merkmale innerhalb der Stichprobe zu erlangen (Köhler et al. 2012). Zu diesem Zweck wurden die vorliegenden Daten in Form von Tabellen und Diagrammen dargestellt und deskriptive Kenngrößen berechnet.

##### **3.3.1.1. Charakterisierung des vorliegenden Datensatzes**

Die Eigenschaften der erhobenen Daten bestimmen sich durch das Skalenniveau, welches vom vorliegenden Merkmalscharakter abhängt (Köhler et al. 2012). Bei den Daten des vorliegenden Datensatzes handelte es sich um Daten mit einem kategorialen Merkmalscharakter (qualitative Daten). Durch die Merkmalsausprägungen „Ja-Antworten“ und „Nein-Antworten“ auf die abgefragten Risikofaktoren ergab sich das nominale Skalenniveau. Da es sich um das niedrigste Skalenniveau handelte, waren die Möglichkeiten der Berechnung deskriptiver Kenngrößen und grafischer Darstellung erheblich eingeschränkt.

### **3.3.1.2. Grafische Darstellung kategorialer Daten**

#### **Gestapelte Balkendiagramme**

Die absoluten Häufigkeiten der jeweiligen Antwortmöglichkeiten auf die abgefragten Risikofaktoren und die Anzahl der positiv getesteten Probanden/-innen in der jeweiligen Gruppe wurden als gestapelte Balkendiagramme grafisch dargestellt. Die unterschiedlichen Gruppen ergaben sich aus den zwei Merkmalen „Ja-Antworten“ und „Nein-Antworten“, welche durch die Antwortmöglichkeiten auf die Risikofaktoren zustande kamen. Die Anzahl der MRGN-Funde direkt über den absoluten Häufigkeiten der Antworten auf den jeweiligen Risikofaktor verdeutlichte den Einfluss des jeweiligen Risikofaktors auf eine MRGN-Besiedlung. Die grafische Darstellung der erhobenen Daten in Form von gestapelten Balkendiagrammen wurde zur Einschätzung der unterschiedlich großen Einflüsse der jeweiligen Risikofaktoren auf eine MRGN-Besiedlung genutzt.

#### **Histogramme**

Zur Darstellung der relativen Häufigkeiten der Einflussgrößen der unterschiedlichen Risikofaktoren an den MRGN-Funden innerhalb der definierten Altersgruppen wurde die grafische Darstellung der Daten in Form von Histogrammen genutzt. Die Altersgruppen wurden wie folgt definiert: 0 – 9 Jahre, 10 – 19 Jahre, 20 – 29 Jahre, 30 – 39 Jahre, 40 – 49 Jahre, 50 – 59 Jahre, 60 – 69 Jahre, 70 – 79 Jahre, 80 – 89 Jahre und 90 – 100 Jahre. Diese Darstellung wurde neben der Einschätzung der unterschiedlich großen Einflüsse der Risikofaktoren in den Altersgruppen zudem für die Beurteilung einer eventuell vorliegenden Altersassoziation zwischen dem abgefragten Risikofaktor und einer möglichen MRGN-Besiedlung genutzt.

#### **Kreisdiagramme**

Zum Vergleich mehrerer Grundgesamtheiten innerhalb der Stichprobe wurde in der vorliegenden Dissertation zur grafischen Darstellung der Daten das Kreisdiagramm genutzt. Die unterschiedlichen Einflussgrößen der Risikofaktoren an den MRGN-Funden zwischen den beiden Geschlechtern wurde mittels Kreisdiagramm dargestellt. Ebenfalls wurden die unterschiedlichen Anteile der Reiseziele an den MRGN-Funden bezogen auf den Risikofaktor eines vergangenen Auslandsaufenthalts und die zusätzlich untersuchten Haustierarten mittels Kreisdiagramm grafisch zusammengefasst.

### **3.3.1.3. Genutzte deskriptive Kenngrößen**

#### **Modalwert (Modus, D)**

Durch das nominale Skalenniveau des vorliegenden Datensatzes war bei der Berechnung eines geeigneten Lageparameters lediglich die Berechnung des Modus (D) möglich. Beim Modus handelt es sich um den Wert im Datensatz, der am häufigsten auftritt (Köhler et al. 2012). Für den Datensatz der vorliegenden Dissertation wurde der Modus für alle Fragebogenantworten der abgefragten Risikofaktoren erhoben. Es ergaben sich die Darstellungen des Modus der „Ja-Antworten“ (D = Ja-Antworten) und der „Nein-Antworten“ (D = Nein-Antworten). So konnte ein erster Überblick über das Zutreffen und Nichtzutreffen der unterschiedlichen Risikofaktoren geschaffen werden. Aufgrund des nominalen Skalenniveaus war die Angabe eines passenden Streuungsmaßes nicht möglich.

#### **Prävalenz**

Die Prävalenz ist eine epidemiologische Maßzahl, die den prozentualen Anteil eines erkrankten Bevölkerungsanteils beschreibt (NIH 2017). Ebenfalls wird sie zum Vergleich verschiedener Bevölkerungsgruppen in Bezug auf beispielsweise eine bestimmte Krankheitsverbreitung genutzt (NIH 2017). In der vorliegenden Dissertation wurden die MRGN-Prävalenzen beim Zutreffen und Nichtzutreffen der jeweiligen Risikofaktoren mittels Bayes'scher logistischer Regression ermittelt, um so einen Vergleich der Einflussgrößen zwischen den Risikofaktoren auf eine MRGN-Besiedlung darzustellen. Mittels Poststratifizierung wurde sie zudem für die Allgemeinbevölkerung Deutschlands auf Basis der vorliegenden Stichprobe ermittelt.

### **3.3.2. Induktive Statistik**

#### **Odds Ratio (OR)**

Für die Darstellung der Stärke der Zusammenhänge einzelner Risikofaktoren mit einer MRGN-Besiedlung wurden Odds Ratio (OR) für jeden Risikofaktor mittels separat durchgeführter Bayes'scher logistischer Regression berechnet. Da die Belegung einer Signifikanz durch die Angabe des p-Wertes in der vorliegenden Dissertation nicht möglich war, wurden die OR genutzt, um zudem eine eventuell vorliegende Signifikanz zwischen dem untersuchten Risikofaktor und einer MRGN-Besiedlung anzudeuten.

Dabei wurden die ermittelten OR wie folgt interpretiert:

- $OR = 1$  Es ist kein Zusammenhang zwischen dem Risikofaktor und einer MRGN-Besiedlung zu erkennen
- $OR > 1$  Es ist ein Zusammenhang zwischen dem Risikofaktor und einer MRGN-Besiedlung zu vermuten
- $OR < 1$  Der Faktor scheint eine vorbeugende Wirkung gegen eine MRGN-Besiedlung zu besitzen.

### 95 % - Konfidenzintervall (KI)

Bei Konfidenzintervallen handelt es sich um Vertrauensintervalle, die mit einer vorgeschriebenen Wahrscheinlichkeit von 95,0 % den wahren Parameter enthält (Köhler et al. 2012). In der vorliegenden Dissertation wurden die 95%-Konfidenzintervalle (95 %-KI) für die ermittelten OR mittels Bayes'scher logistischer Regression berechnet, um so deren Genauigkeit in Bezug auf den dargestellten Zusammenhang zwischen den Risikofaktoren und den ermittelten MRGN-Prävalenzen zu beurteilen. Dabei stellt ein schmales KI ein präziseres OR dar als ein breites. Des Weiteren kann auf eine eventuell vorliegende Signifikanz hingedeutet werden, wenn das KI nicht den Wert 1 beinhaltet. Neben der kombinierten Darstellung der 95 %-KI mit den zugehörigen OR wurden sie zudem auch in Kombination mit dem Mittelwert (M) und der Standardabweichung (SE) der Posteriorverteilungen eines jeden Risikofaktors angegeben. Bei diesen Verteilungen handelt es sich um die grafische Möglichkeit der Beurteilung der Stabilität und Plausibilität aller imputierten Daten und angepassten MRGN-Prävalenzen (Punkt 3.4.1).

### 3.3.3. Die Ermittlung der MRGN-Prävalenzen mittels Poststratifizierung

Auf die deskriptive und induktive Statistik der Stichprobe folgten die Ermittlung der MRGN-Prävalenz in der allgemeinen Bevölkerung Niedersachsens sowie die Ermittlung der Einflussgrößen unterschiedlicher Risikofaktoren auf eine MRGN-Besiedlung. Dafür wurde der Datensatz, wie in Abbildung 10 beschrieben, bearbeitet und statistisch ausgewertet. In diesem Rahmen wurden zur Berechnung der Rohprävalenz der multiresistenten *Enterobacterales* in der Studienpopulation die Bayes'sche logistische Regression und Poststratifizierung angewandt, um angepasste MRGN-Prävalenzschätzungen für die untersuchte Fragestellung zu erhalten. Vorangegangene Studien zeigten auf, dass der Einsatz der Poststratifizierung den

Einfluss möglicher vorliegender Bias reduzieren kann (Loux et al. 2019). Die Poststratifizierung verringert den Einfluss des Zustandes, dass die vorliegende Stichprobe sich in ihrer Zusammensetzung bestimmter Merkmale (bspw. Geschlechterverhältnis und Altersstruktur) von der allgemeinen Bevölkerung Niedersachsens unterscheidet. Dieses Problem wird durch eine Anpassung der entsprechenden Charakteristika der Stichprobe nach Beendigung der Datenaufnahme an denen der niedersächsischen Bevölkerung gelöst. Für die Durchführung dieser statistischen Analyse wurde das Statistikprogramm „R“ (R:4.0.0) genutzt. Aufgrund der sichergestellten Anonymität der Studiendurchführung konnte nicht verhindert werden, dass sich unter den Studienteilnehmern/-innen Personen aus einem Haushalt befanden. Durch den breiten Radius der Verteilung aller Probenpakete in der Allgemeinbevölkerung wurde jedoch angestrebt diesem Umstand entgegenzuwirken.

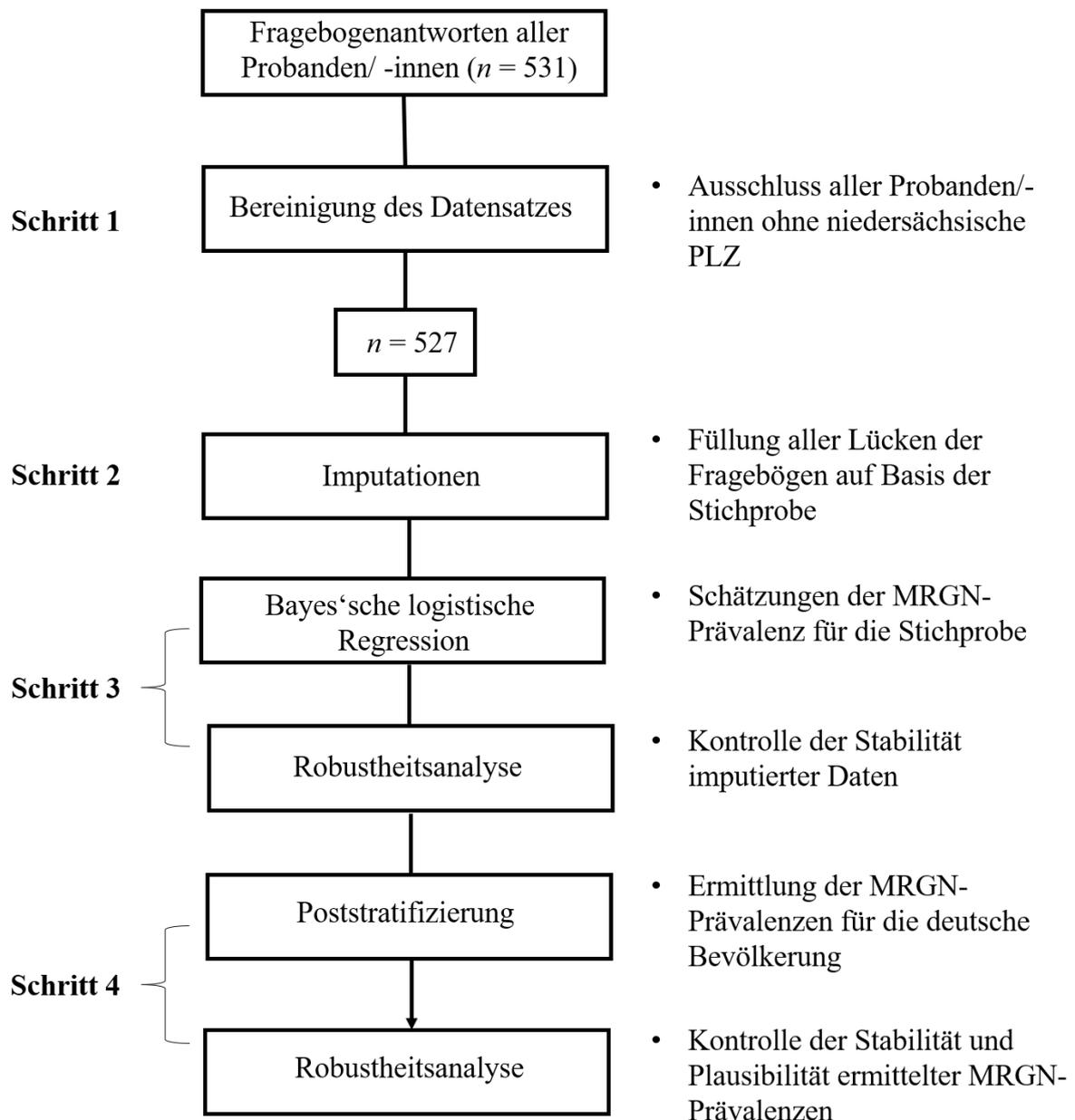
Die Bearbeitung des Originaldatensatzes umfasste folgende Arbeitsschritte:

Schritt 1: Zunächst wurde der Originaldatensatz bereinigt. Diese Bereinigung umfasste eine Entfernung aller Probanden/-innen aus dem Datensatz, die laut der angegebenen Postleitzahl nicht in Niedersachsen wohnten. Daraus resultierte eine Verringerung des Stichprobenumfangs von  $n = 531$  auf  $n = 527$ . Ebenfalls wurde eine Bedingung bezüglich der abgefragten beruflichen Tätigkeiten festgelegt, nach der eine Ordnung des Datensatzes erfolgte. So war eine berufliche Tätigkeit erst als solche definiert, wenn der/die Proband/-in zwischen 16 und 65 Jahre alt war. Berufliche Angaben bei einem Alter unter 16 Jahren wurden als eine Verneinung des Risikofaktors angesehen.

Schritt 2: Durch fehlende Antworten von insgesamt 34 Probanden/-innen an verschiedenen Stellen der Fragebögen enthielt der bereinigte Datensatz in der Summe 81 Lücken. Die deskriptive Auswertung der Risikofaktoren umfassten folglich unterschiedlich große Stichprobenumfänge für jeden abgefragten Risikofaktor und waren somit nicht verlässlich vergleichbar. Um eine Vergleichbarkeit der Risikofaktoren zu schaffen und valide Ergebnisse zu erhalten, wurden diese Lücken mittels multipler Imputationen auf Basis der Stichprobe statistisch geschätzt und gefüllt. Damit die gefüllten Lücken möglichst stabile Daten enthielten, die zu geringen Unsicherheiten und geringen natürlichen Verzerrungen der Ergebnisse führten, wurden insgesamt zehn Imputationsdurchgänge für jede vorhandene Lücke durchgeführt. Daraus resultierten zehn Datensätze mit jeweils zehn statistisch möglichen Variablen für jede Lücke. Die dargestellten Ergebnisse im Ergebnisteil der vorliegenden Dissertation basieren auf einem gepoolten Datensatz, der sich aus den zehn Imputationsdurchgängen zusammensetzt. Für

den Originaldatensatz mit den fälschlichen Postleitzahlen wurden ebenfalls Imputationen derselben Lücken durchgeführt.

Die Anzahl der fehlenden Antworten für jeden Abschnitt auf dem Fragebogen sind im Anhang unter dem Punkt 8.7 zusammengefasst.



**Abbildung 10: Flow-Chart zur statistischen Auswertung der epidemiologischen Daten.** Schritt 1: Nachdem die Fragebögen aller 531 Probanden/-innen in einem ersten Durchgang gesichtet wurden, folgte eine Bereinigung. Die Bereinigung des Datensatzes führte zu einer Verringerung des Stichprobenumfangs von  $n = 531$  auf  $n = 527$ . Schritt 2: Durch die anschließend durchgeführten Imputationen wurden für alle Lücken mögliche Variablen auf Basis der Stichprobe statistisch geschätzt und die Lücken gefüllt. Schritt 3: Mittels Bayes'scher logistischer Regression wurden die MRGN-Prävalenzen für jeden Risikofaktor geschätzt. Um zu überprüfen, ob die imputierten Daten plausibel waren und die Bereinigung des Datensatzes die Ergebnisse nicht verzerrte, wurde mithilfe der Robustheitsanalyse die ermittelten MRGN-Prävalenzraten des bereinigten Datensatzes mit und ohne fälschliche Postleitzahlen verglichen. Schritt 4: Die letztendliche Poststratifizierung passte die ermittelten MRGN-Prävalenzen an die tatsächlichen Begebenheiten der deutschen Bevölkerung auf Basis des aktuellen Geschlechter- und Altersverhältnisses eines jeden Risikofaktors auf deutscher Ebene an. Eine weitere Robustheitsanalyse schloss Verzerrungen der ermittelten Ergebnisse aus (Quelle: eigene Darstellung).

Schritt 3: Auf Basis der zehn imputierten Datensätze wurden die MRGN-Prävalenzen der Stichprobe resultierend aus den Risikofaktoren mittels Bayes'scher logistischer Regression statistisch geschätzt. Als Vorlage für die Schätzung wurden jeweils die Anzahlen der zutreffenden und nichtzutreffenden Antworten auf den jeweiligen Risikofaktor genutzt (bspw. Antibiotika eingenommen vs. Antibiotika nicht eingenommen). Aus den zehn Regressionsdurchgängen ergaben sich jeweils zehn MRGN-Prävalenzen für jede Antwortmöglichkeit auf den Risikofaktor. Diese Prävalenzen wurden gepoolt und ein „durchschnittliches“ Ergebnis für die MRGN-Prävalenz resultierend aus einem jeden Risikofaktors ermittelt (Tabelle 4).

Damit von plausiblen und stabilen imputierten Daten ausgegangen werden konnte, wurde die Bayes'sche logistische Regression zudem mit dem imputierten Datensatz, der zusätzlich die Probanden/-innen mit den fälschlich angegebenen Postleitzahlen enthielt, durchgeführt. Die Ergebnisse waren ebenfalls zwei MRGN-Prävalenzen für jeden Risikofaktor, welche auf denselben Vorlagen basierten (bspw. Antibiotika eingenommen vs. Antibiotika nicht eingenommen) (Tabelle 4). In der anschließenden Robustheitsanalyse wurden die Prävalenzwerte beider Datensätze miteinander verglichen. Waren die Prävalenzwerte für einen Risikofaktor sehr ähnlich, wurde von einem stabilen bereinigten Datensatz ausgegangen, dessen Aussagekraft nicht durch die imputierten Daten verzerrt wurde. Neben dem Vergleich der Prävalenzwerte wurde der Standardfehler der Posteriorverteilungen (SE) zur Erweiterung der statistischen Beurteilung aller imputierten Daten einbezogen.

Schritt 4: Die anschließende Ermittlung der allgemeinen MRGN-Prävalenz und der MRGN-Prävalenzen resultierend aus den Risikofaktoren für die ambulante Allgemeinbevölkerung Niedersachsens mittels Poststratifizierung erfolgte auf Basis des bereinigten und vervollständigten Datensatzes ohne fälschliche Postleitzahlen ( $n = 527$ ). Für diese Art der Hochrechnungen waren aktuelle Beispielzahlen vom Geschlechter- und Altersverhältnis eines jeden Risikofaktors für das Land Niedersachsen nötig. Dabei war das Testergebnis (positiv oder negativ) als abhängige Variable und das Geschlechter- und/oder Altersverhältnis als Prädiktor festgelegt. Je nach Risikofaktor und Verfügbarkeit der abhängigen Variablen wurden beide in Kombination, separat oder nur eine der beiden für die Schätzung und Anpassung der MRGN-Prävalenzen genutzt. So war es möglich, dass für einige Risikofaktoren mehr als ein Prävalenzwert ermittelt wurde. Auf Basis der so ermittelten MRGN-Prävalenzen wurden diese mittels Poststratifizierung der tatsächlichen Begebenheiten der niedersächsischen Bevölkerung angepasst. Auch in diesem Schritt wurde mittels einer Robustheitsanalyse die Stabilität der ermittelten MRGN-Prävalenzen belegt. Problematisch

gestaltete sich das Finden aktueller und verlässlicher Beispielzahlen auf niedersächsischer Ebene. Es war ausschließlich möglich, aktuelle und verlässliche Angaben zum Geschlechter- und Altersverhältnis eines jeden Risikofaktors auf deutscher Ebene zu finden. Folglich beziehen sich alle ermittelten Prävalenzen der Risikofaktoren in der vorliegenden Dissertation auf die deutsche und nicht auf die niedersächsische ambulante Bevölkerung. Eine Ausnahme bildete die allgemeine MRGN-Prävalenz. Für ihre Berechnung war lediglich das Geschlechterverhältnis für Niedersachsen notwendig, welches über das Statistische Bundesamt zu finden war. Dementsprechend bezieht sie sich allein auf die niedersächsische Allgemeinbevölkerung. Eine detaillierte Erläuterung des angewandten Rechenmodells ist im Kapitel 3.4 zu finden. Die Auflistung der genutzten Quellen zur Ermittlung des Geschlechter- und Altersverhältnisses eines jeden Risikofaktors auf deutscher Ebene sind im Anhang im Punkt 8.6 zusammengefasst.

**Tabelle 4: Übersicht der Werte zur Beurteilung der Robustheitsanalyse.** Verglichen wurden die ermittelten MRGN-Prävalenzen und die zugehörigen Standardfehlern (SE) der Posteriorverteilungen. Die Bayes'sche logistische Regression wurde jeweils mit dem bereinigten Datensatz und dem bereinigten Datensatz, der zusätzlich die Probanden/-innen mit fälschlicher Postleitzahl enthielt, durchgeführt. Die Ergebnisse waren jeweils zwei Prävalenzwerte für das Zutreffen oder Nichtzutreffen der jeweiligen Risikofaktoren. Eine Beurteilung der Stabilität und Plausibilität imputierter Daten erfolgte auf Basis des Vergleichs der ermittelten Prävalenzen und der zugehörigen Standardfehler. Lagen keine großen Unterschiede in den verglichenen Werten vor, wurde von einer hohen Stabilität und Plausibilität der imputierten Daten ausgegangen. Die Ermittlung der MRGN-Prävalenzen für die deutsche Allgemeinbevölkerung wurde auf Basis des bereinigten Datensatzes durchgeführt.

Risikofaktor	MRGN-Prävalenzen (%) (bereinigter Datensatz)		MRGN-Prävalenz (%) (bereinigter Datensatz + fälschliche PLZ)	
	Trifft zu (SE)	Trifft nicht zu (SE)	Trifft zu (SE)	Trifft nicht zu (SE)
<b>Antibiotikaeinnahme (in den letzten 12 Monaten)</b>	9,0 % (0,41)	4,0 % (0,24)	8,0 % (0,42)	4,0 % (0,25)
<b>Auslandsaufenthalt (in den letzten 12 Monaten)</b>	6,0 % (0,46)	3,0 % (0,40)	6,0 % (0,46)	4,0 % (0,40)
<b>Krankenhausaufenthalt (in den letzten 12 Monaten)</b>	6,0 % (0,67)	3,0 % (0,20)	6,0 % (0,67)	3,0 % (0,21)

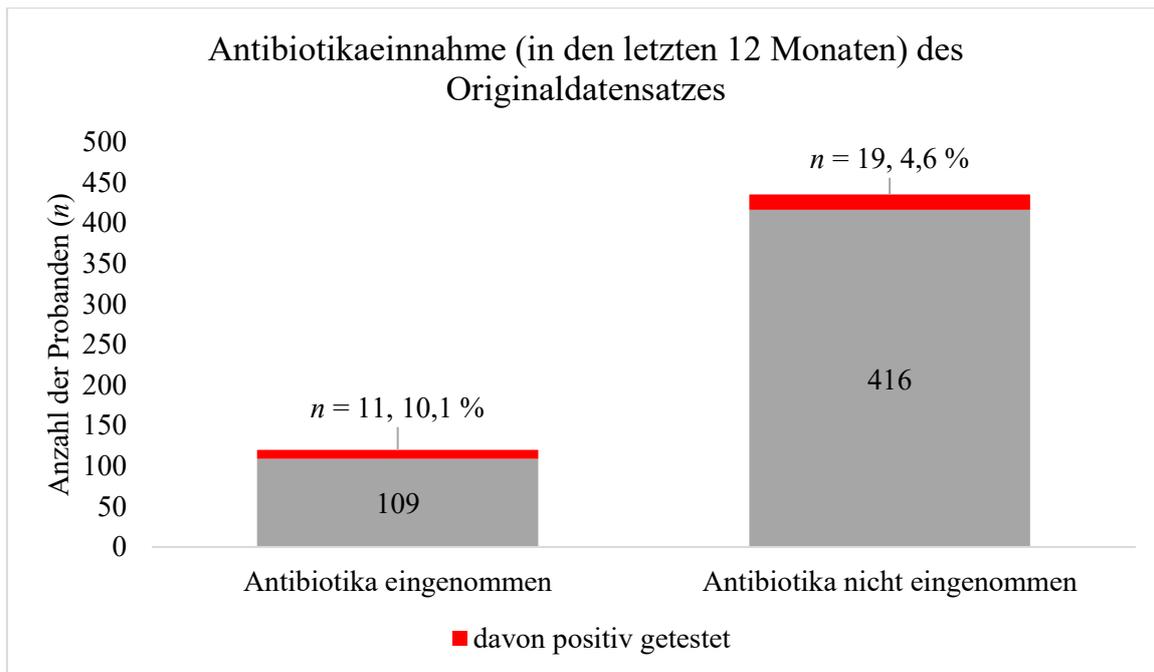
### **3.4.Erläuterung der angewandten Poststratifizierung**

Das folgende Kapitel beschreibt zum besseren Verständnis detailliert die Auswirkungen der einzelnen statistischen Schritte der angewandten Poststratifizierung und deren Bewertung und Beurteilung am Beispiel des Risikofaktors „Antibiotikaeinnahme (in den letzten 12 Monaten)“.

#### **3.4.1.Die Aufarbeitung des Originaldatensatzes, Bewertung der imputierten Daten und resultierenden MRGN-Prävalenzen**

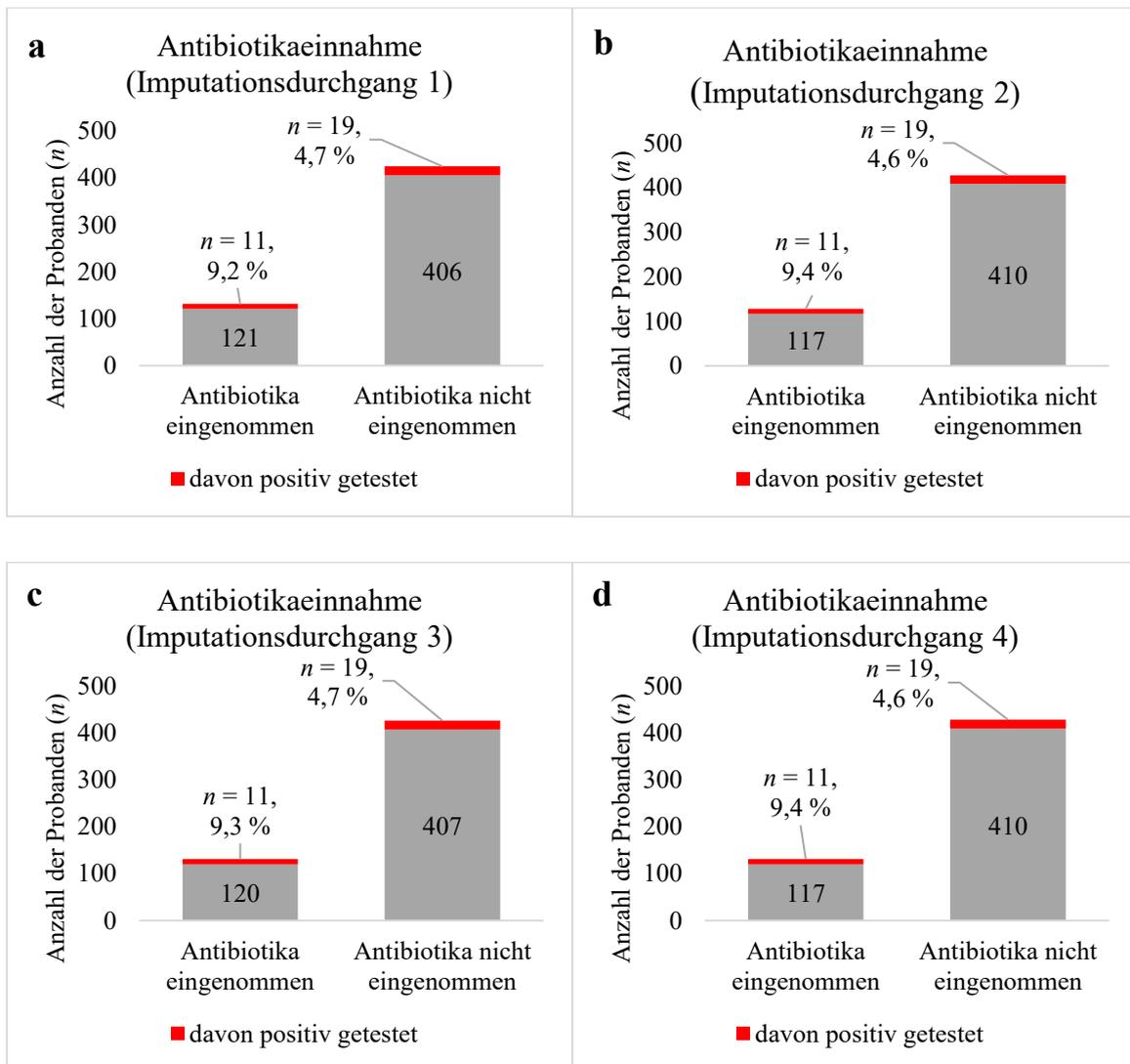
Um dem Originaldatensatz zu vervollständigen und valide Ergebnisse zu erhalten, musste dieser vor Ermittlung der MRGN-Prävalenzen für die ambulante Allgemeinbevölkerung Deutschlands bereinigt werden. Dies geschah wie beschrieben im ersten Schritt der statistischen Auswertung (Abbildung 10).

Abbildung 11 fasst die Fragebogenantworten aller Probanden/-innen auf den Risikofaktor „Antibiotikaeinnahme (in den letzten 12 Monaten)“ des Originaldatensatzes vor der Bereinigung zusammen. Der Stichprobenumfang für diesen Risikofaktor betrug 525 Probanden/-innen. Sechs Probanden/-innen hatten keine Angaben zu einer vergangenen Antibiotikaeinnahme getätigt. Aus den 525 Angaben ergab sich eine heterogene Verteilung zwischen dem zutreffenden Stichprobenanteil (Antibiotika eingenommen) und dem nichtzutreffenden Stichprobenanteil (Antibiotika nicht eingenommen). Eine Minderheit von 109 Probanden/-innen hat angegeben, ein Antibiotikum eingenommen zu haben. Aus den elf von 30 MRGN-Funden, die in diese Gruppen fielen, resultierte eine rohe MRGN-Prävalenz von 10,1 %. Die Mehrheit der Stichprobe von 416 Probanden/-innen fiel in den nichtzutreffenden Stichprobenanteil. Mit 19 von 30 MRGN-Funden fielen auch diese mehrheitlich in diesen Stichprobenanteil. Daraus resultierte eine rohe MRGN-Prävalenz von 4,6 %. Durch das Fehlen der zuverlässigen Vergleichbarkeit aller Risikofaktoren, die durch die noch vorhandenen unterschiedlich großen Stichprobenumfänge eines jeden Risikofaktors begründet ist, wurden zum jetzigen Zeitpunkt keine induktiven Maßzahlen (OR und 95 % - KI) berechnet.



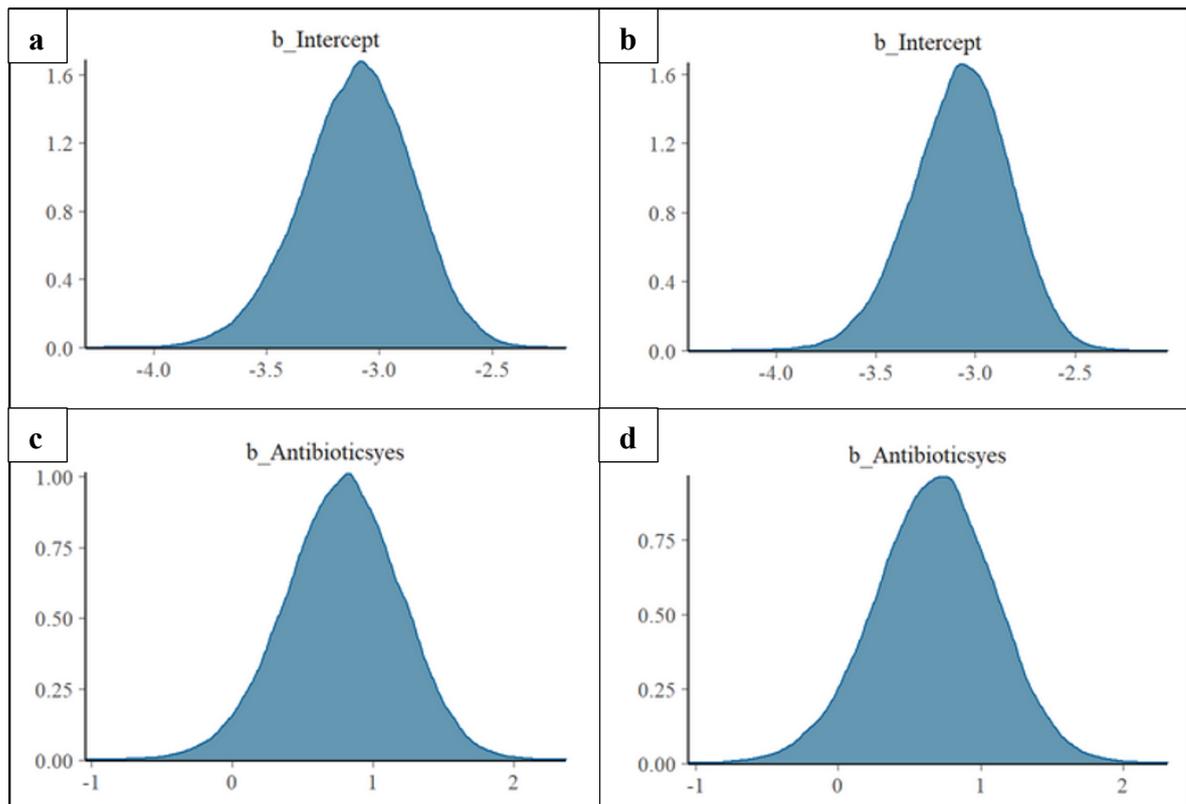
**Abbildung 11: Verteilung der Fragebogenantworten auf den Risikofaktor „Antibiotikaeinnahme (in den letzten 12 Monaten)“ innerhalb des Originaldatensatzes vor der Bereinigung und statistischen Analyse.** Eine Minderheit von 109 Probanden/-innen hatten in der Vergangenheit ein Antibiotikum eingenommen. In diesen zutreffenden Stichprobenanteil fielen elf von 30 MRGN-Funde, woraus eine rohe MRGN-Prävalenz von 10,1 % resultierte. Die deutliche Mehrheit von 416 Probanden/-innen hatten kein Antibiotikum eingenommen. 19 von 30 MRGN-Funde fielen in diesen zutreffenden Stichprobenanteil, der eine rohe MRGN-Prävalenz von 4,6 % aufwies. Sechs Probanden/-innen hatten diese Frage nicht beantwortet. Durch das Fehlen der zuverlässigen Vergleichbarkeit aller Risikofaktoren wurden bei diesem Schritt der Auswertung noch keine induktiven Maßzahlen angegeben.

Durch den lückenhaften Originaldatensatz waren die grafischen Darstellungen des Einflusses aller Risikofaktoren nicht einheitlich, schlecht vergleichbar und bildeten eine unterschiedlich hohe Grundgesamtheit der Stichprobe ab. Von den insgesamt 81 Lücken gehörten sechs Lücken zum Risikofaktor einer vergangenen Antibiotikaeinnahme. Durch die zehn Imputationsdurchgänge ergaben sich grafisch für den jeweiligen Risikofaktor zehn Balkendiagramme, die die Verteilungen der Fragebogenantworten darstellten (Abbildung 12). Im optischen Vergleich wurden die unterschiedlichen Werte der imputierten Daten nicht sichtbar, sodass zum besseren Verständnis von einer ausführlichen Darstellung aller Imputationsdurchgänge der jeweiligen Risikofaktoren abgesehen wurde. Im Ergebnisteil ist für jeden Risikofaktor der gepoolte Datensatz grafisch dargestellt.



**Abbildung 12: Darstellung der Imputationsdurchgänge 1-4 des Risikofaktors „Antibiotikaeinnahme (in den letzte 12 Monaten)“.** Die MRGN-Prävalenzen im zutreffenden Stichprobenanteil unterschieden sich nur minimal, (a) 9,2 % ( $n = 11$ ), (b) 9,4 % ( $n = 11$ ), (c) 9,3 % ( $n = 11$ ) und (d) 9,4 % ( $n = 11$ ). Ebenfalls gab es geringe Unterschiede in der MRGN-Prävalenz im nichtzutreffenden Stichprobenanteil: (a)-(c) 4,7 % ( $n = 19$ ), (d) 4,6 % ( $n = 19$ ). Aufgrund der optisch nicht sichtbaren Unterschiede in der Antwortenverteilung durch die zehn Imputationsdurchgänge wurde auf die ausführliche grafische Darstellung aller Imputationsdurchgänge der Risikofaktoren im Ergebnisteil verzichtet.

Neben der Robustheitsanalyse, die zur Kontrolle von Stabilität und Plausibilität aller Imputationen und möglicher Verzerrungen der Ergebnisse durch die Bereinigung des Originaldatensatzes diente, konnten diese zwei Faktoren auch grafisch mittels der bereits erwähnten Posteriorverteilungen beurteilt werden. Diese wurden in jedem Imputationsdurchgang eines jeden Risikofaktors während der Bayes'schen logistischen Regression erstellt. Das Ergebnis waren zwei Posteriorverteilungen für je einmal die „Ja-Antworten“ und einmal die „Nein-Antworten“ auf den entsprechenden Risikofaktor. Aufgrund der Robustheitsanalyse lagen letztendlich jeweils zwei Posteriorverteilungen für die beiden Antwortmöglichkeiten vor. Zwei gehörten zum bereinigten Datensatz und zwei zum bereinigten Datensatz, welcher zusätzlich die fälschlichen Postleitzahlen enthielt.



**Abbildung 13: Posteriorverteilungen des Risikofaktors „Antibiotikaeinnahme (in den letzten 12 Monaten)“.** Eine grafische Beurteilung der Plausibilität und Stabilität der imputierten Daten wurde durch die Höhe und Breite der Posteriorverteilungen durchgeführt. Dabei stellen die Abbildungen (a) und (c) die imputierten Daten des bereinigten Datensatzes ohne die fälschlichen Postleitzahlen und die Abbildung (b) und (d) die imputierten Daten des bereinigten Datensatzes mit den fälschlichen Postleitzahlen dar. Die Breite der Kurven wurde durch die Regressionskoeffizienten aller imputierten Daten auf der X-Achse dargestellt. Auf der Y-Achse erfolgte die Darstellung der Plausibilität der imputierten Daten, welche durch die Höhe der Kurven am jeweils betrachteten Punkt dargestellt wurde. Die Kurven „b\_Antibioticsyes“ (a,c) stellten die imputierten „Ja“-Antworten auf den abgefragten Risikofaktor da, während die Kurven „b\_Intercept“ (b,d) die „Nein“-Antworten darstellten.

Die Posteriorverteilungen für den Risikofaktor „Antibiotikaeinnahme (in den letzten 12 Monaten)“ sind in Abbildung 13 zusammengefasst. Dabei stellte die Kurve „b\_intercept“ die Verneinungen auf den abgefragten Risikofaktor und die Kurve „b\_Antibioticsyes“ die Bejahung dar. Die Abbildungen (a) und (c) fassen den bereinigten Datensatz ohne fälschliche Postleitzahlen zusammen, während die Abbildungen (b) und (d) den Datensatz mit den fälschlichen Postleitzahlen beinhaltet. Eine Beurteilung der Stabilität und Plausibilität der imputierten Daten basierte auf der Breite und Höhe dieser Kurven. Die Werte der unterschiedlichen Regressionskoeffizienten (0 - 95 % KI) legten auf der X-Achse die Breite der Kurven fest, während die Y-Achse die Plausibilität der imputierten Daten darstellte. Allgemein galt die Regel: „Je höher die Werte und je schmaler die Kurve, desto plausibler und stabiler sind die imputierten Daten“. In der vorliegenden Dissertation wurden im Rahmen der Robustheitsanalyse neben den ermittelten MRGN-Prävalenzen zusätzlich die Standardfehler der Posteriorverteilungen und Mittelwerte beider Datensätze verglichen (Tabelle 4). Dieser

Vergleich stellte die Basis für die Beurteilung eventuell vorliegender Verzerrungen des Datensatzes durch die imputierten Daten dar.

Die grafische Bewertung der Posteriorverteilungen am Beispiel des Risikofaktors „Antibiotikaeinnahme (in den letzten 12 Monaten)“ wies auf eine hohe Plausibilität und Stabilität der imputierten Daten hin. Auf der Basis der grafischen Beurteilung mittels der Posteriorverteilungen und der Ähnlichkeit der ermittelten MRGN-Prävalenzen zwischen den beiden Datensätzen wurde angenommen, dass die Imputationen die Ergebnisse nicht verzerrten oder verfälschten. Dieses positive Ergebnis stellte die Basis zur weiteren statistischen Analyse des bereinigten Datensatzes ohne fälschliche Postleitzahlen dar. Ebenfalls deutete es auf die Brauchbarkeit der Poststratifizierung für die Ermittlung von MRGN-Prävalenzen in einer breiten Bevölkerungsgruppe auf Basis einer schmaleren Stichprobe hin. Zum besseren Verständnis wurde auf die Darstellung aller Posteriorverteilungen der untersuchten Risikofaktoren im Ergebnisteil der vorliegenden Dissertation verzichtet. Jedoch erfolgte eine Beurteilung der Stabilität und Plausibilität der imputierten Daten durch den Vergleich der Standardfehler, Mittelwerte und 95 % - Konfidenzintervalle der Posteriorverteilungen der Datensätze ohne und mit fälschlichen Postleitzahlen (Tabelle 7).

### 3.5. Geplante genetische Analysen

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation war zunächst eine Genomsequenzierung aller gewonnenen Bakterienisolate mittels WGS in den Laboren des Universitätsklinikums Groningen unter der Leitung von Frau Dr. Corinna Glasner geplant. Die gewonnenen genetischen Informationen versprachen eine Ermittlung der Vielfalt an Resistenzgenen und den daraus resultierenden Resistenzenzymen. Diese würden zudem Hinweise auf die vorhandenen Resistenzmechanismen liefern. Basierend auf der Zusammensetzung der gefundenen Bakterienisolate sollte der Fokus des Nachweises an Resistenzgenen und -enzymen auf die CTX-M-Familie gelegt werden. Besonders das Vorhandensein der ESBL-Enzyme CTX-M-1 und CTX-M-15 wäre von besonderem Interesse, da diese Varianten vorwiegend bei *K. pneumoniae* und *E. coli* zu finden waren und diese auch die Mehrheit der gewonnenen Bakterienisolate ausmachten (Kim et al. 2002, Zaniani et al. 2012). Ein Nachweis anderer ESBL-Enzyme, die nicht in Deutschland, sondern hauptsächlich in anderen Ländern zu finden sind, würden zudem Hinweise auf eine Eintragung der Bakterien durch einen Auslandsaufenthalt geben und dies als einen starken Risikofaktor untermauern (Arcilla et al. 2017, Bevan et al. 2017). Durch die Nutzung genetischer Datenbanken wäre ein Vergleich der gewonnenen Bakterienisolate mit denen aus Studien möglich, die sich auf das MRGN-Vorkommen bei bestimmten Risikogruppen fokussierten. Gegebenenfalls würden sich durch diesen Vergleich gruppenspezifische genetische Resistenzvarianten mit bestimmten Risikofaktoren in Verbindung bringen lassen.

Da *E. coli* die Mehrheit der Bakterienisolate ( $n = 28/30$ ) bildete, wäre es zudem von Interesse, die Vielfalt an phylogenetischen Gruppen zu ermitteln. Die Ermittlung hätte wie von Clermont et al. (2013) dargestellt mittels der Quadruplex-PCR auf Basis des Vorhandenseins oder der Abwesenheit gruppencharakteristischer Gene erfolgen können. Auf Basis der phänotypischen Resistenzeigenschaften, die mittels der Testung der Antibiotikaempfindlichkeit erfolgte, wäre zu erwarten, dass die gewonnenen Bakterienisolate alle zu den Phylogruppen B2 und D gehören, da diese sich durch das Vorhandensein der plasmidgebundenen Fähigkeit zur ESBL-Produktion auszeichnen (Bukh et al. 2009, Corvec et al. 2007). Aus den ermittelten Phylogruppen hätte sich ein phylogenetischer Stammbaum der Bakterien darstellen lassen, um so die Verwandtschaftsverhältnisse zwischen den Bakterien zu verdeutlichen. Ebenfalls könnten Übertragungswege der MRGN von den untersuchten MRGN-Quellen auf die positiv getesteten Probanden/-innen nachgewiesen werden, indem die Phylogruppen mit denen einer Datenbank verglichen werden.

Um die erwarteten Ergebnisse der genetischen Analysen zu belegen und endgültige Aussagen über die genetische Ausstattung aller Bakterienisolate treffen zu können, ist das WGS als abschließende Analyse erforderlich. Begründet durch die aktuelle Covid-19-Pandemie war es bislang nicht möglich die Bakterienisolate zu sequenzieren. Dies sollte zu einem späteren Zeitpunkt nachgeholt werden.

## 4. Ergebnisse

Neben der Beantwortung der aufgestellten epidemiologischen Hypothesen durch die Auswertung der entsprechenden Risikofaktoren, lieferten die darüber hinausgehenden Risikofaktoren weitere Erkenntnisse über deren Einfluss auf eine MRGN-Besiedlung. Jedoch wurden fünf Risikofaktoren von der Poststratifizierung ausgeschlossen, da für sie keine verlässlichen Daten zur Durchführung der Poststratifizierung vorlagen. Folglich bezog sich die Auswertung dieser Risikofaktoren nur auf die vorliegende Stichprobe. Bei diesen Risikofaktoren handelt es sich um eine berufliche Tätigkeit in der Land- oder Abwasserwirtschaft, dem Besitz eines Haustieres, dem regelmäßigem Konsum von Fleisch und einem vergangenen Bad in einem Naturgewässer. Das Treffen von Aussagen über ihren Einfluss in der deutschen Allgemeinbevölkerung war folglich nicht möglich. Die Ergebnisse gliedern sich daher in die Abschnitte **hypothesebasierte Ergebnisse** und **von der Poststratifizierung ausgeschlossene Risikofaktoren**. Des Weiteren werden im Abschnitt **zusätzlich erhobene Daten im Rahmen der vorliegenden Dissertation** Ergebnisse dargestellt, die nicht primär die Beantwortung der aufgestellten epidemiologischen Hypothesen anstrebten, sondern unabhängig von der Stichprobe erhoben und ausgewertet wurden.

### 4.1. Hypothesebasierte Ergebnisse

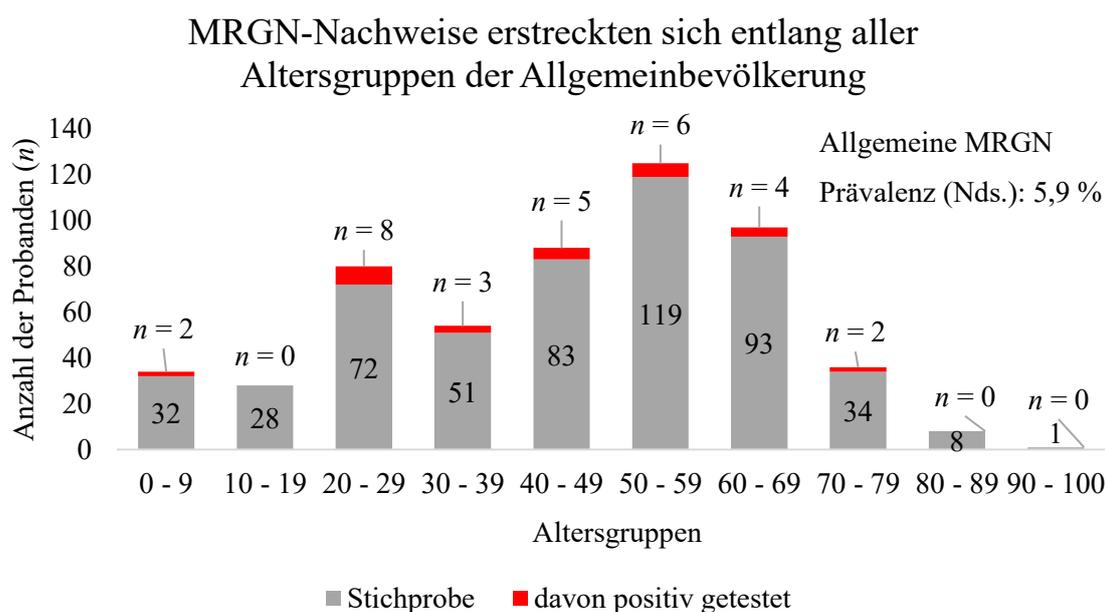
#### 4.1.1. Die MRGN-Verbreitung innerhalb einer ambulanten Bevölkerungsgruppe

Folgende aufgestellte epidemiologische Hypothese sollte durch die Abfrage des Alters aller Probanden/-innen beantwortet werden:

- Eine MRGN-Besiedlung beschränkt sich nicht ausschließlich auf Personen bestimmten Alters, sondern kann bei Personen jeder Altersgruppe zu finden sein.

Deskriptive Statistik: Die Rücklaufquote aller ausgeteilten Probenpakete lag mit 531 von 1800 ausgeteilten Probenpaketen bei 29,5 %. Vier (0,8 %) Probanden/-innen wurden aufgrund der fälschlichen Postleitzahlen von der Studie ausgeschlossen. Daraus resultierte eine Reduzierung des Stichprobenumfangs von  $n = 531$  auf  $n = 527$ . Innerhalb der Stichprobe ergab sich eine breite Altersverteilung mit einem Durchschnittsalter von 44 Jahren (Abbildung 14). Für jede Altersgruppe konnte eine Mindestanzahl von 28 Probanden/-innen rekrutiert werden, wobei die Absolutzahlen zwischen den Gruppen schwankten. Eine Ausnahme bezüglich der

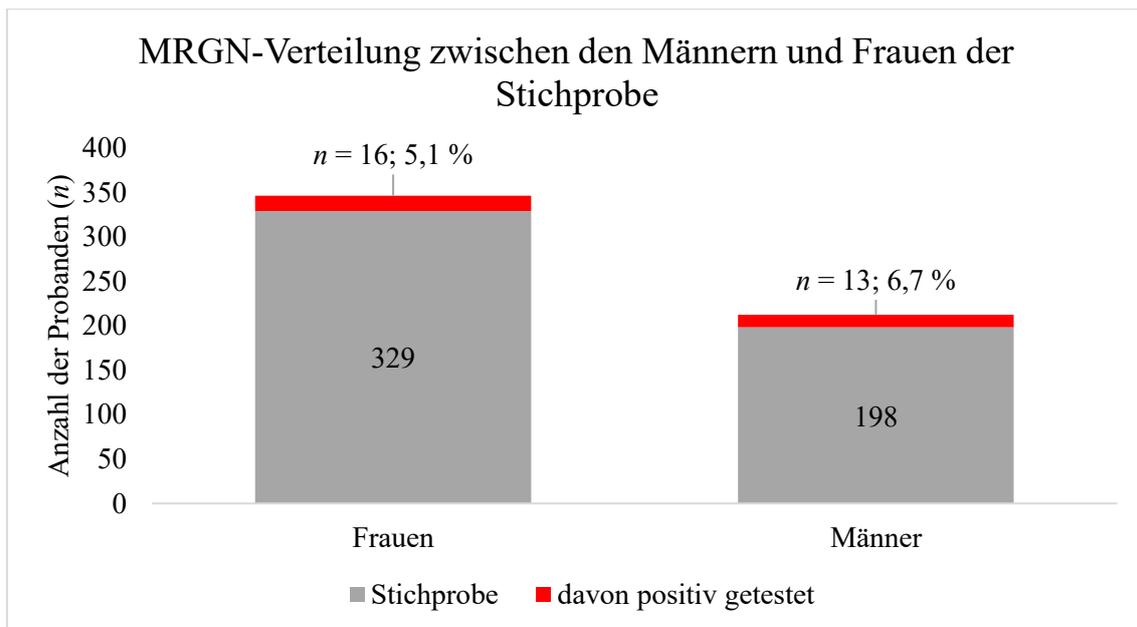
Mindestanzahl an Probanden/-innen bildeten die Stichprobenanteile ab einem Alter von 70 Jahren und unter 20 Jahren. Für diese Altersspannen gestaltete sich die Probandenrekrutierung schwierig. Die Probanden/-innen der Stichprobe verteilten sich wie folgt auf die unterschiedlichen Altersgruppen: 0 – 9 Jahre ( $n = 32$ ; 6,1 %), 10 – 19 Jahre ( $n = 28$ ; 5,3 %), 20 – 29 Jahre ( $n = 72$ ; 13,7 %), 30 – 39 Jahre ( $n = 51$ ; 9,7 %), 40 – 49 Jahre ( $n = 83$ ; 15,7 %), 50 – 59 Jahre ( $n = 119$ ; 22,6 %), 60 – 69 Jahre ( $n = 93$ ; 17,6 %), 70 – 79 Jahre ( $n = 34$ ; 6,5 %), 80 – 89 Jahre ( $n = 8$ ; 1,5 %) und 90 – 100 Jahre ( $n = 1$ ; 0,2 %).



**Abbildung 14: Alters- und MRGN-Verteilung innerhalb der Stichprobe.** Die 30 MRGN-Funde verteilten sich in mit den meisten Funden den Altersgruppen 20 – 29 Jahre ( $n = 8$ ; 26,7 %), 50 – 59 Jahre ( $n = 6$ ; 20,0 %) und 40 – 49 Jahre ( $n = 5$ ; 16,7 %). Die verbleibenden MRGN-Funde verteilten sich in geringeren Mengen auf die Stichprobenanteile mit den Altersspannen 0 – 9 Jahre ( $n = 2$ ; 6,7 %), 30 – 39 Jahre ( $n = 3$ ; 10,0 %), 60 – 69 Jahre ( $n = 4$ ; 13,3 %) und 70 – 79 Jahre ( $n = 2$ ; 6,7 %). Die Bayes'sche logistische Regression und Poststratifizierung ergaben basierend auf der Stichprobe eine allgemeine MRGN-Prävalenz für die ambulante Allgemeinbevölkerung Niedersachsens von 5,9 %.

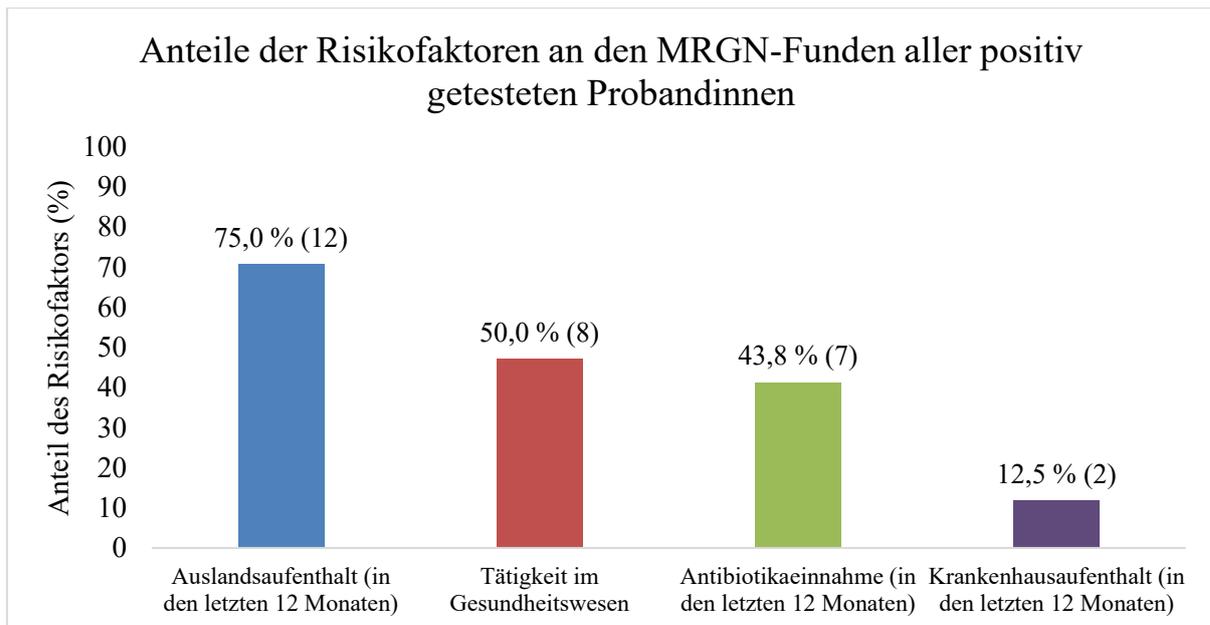
Verteilung der MRGN-Funde: Insgesamt wurden 30 (5,7 %) ESKL-bildende *Enterobacteriales* bei unterschiedlichen Probanden/-innen nachgewiesen, sodass die MRGN-Prävalenz in der Stichprobe 5,7 % betrug. Trotz der heterogenen Verteilung aller Totalzahlen in den Altersgruppen verteilten sich die MRGN-Funde nahezu entlang allen Altersgruppen wie folgt: 0 – 9 Jahre ( $n = 2$ , 6,7 %), 20 – 29 Jahre ( $n = 8$ , 26,7 %), 30 – 39 Jahre ( $n = 3$ , 10,0 %), 40 – 49 Jahre ( $n = 5$ , 16,7 %), 50 – 59 Jahre ( $n = 6$ , 20,0 %), 60 – 69 Jahre ( $n = 4$ , 13,3 %), 70 – 79 Jahre ( $n = 2$ , 6,7 %) (Abbildung 14). Dabei lag die Altersspanne der positiv getesteten Probanden/-innen zwischen vier Monaten und 70 Jahre mit einem Durchschnittsalter von  $41,47 \pm 20,16$  Jahre. Die Bayes'sche logistische Regression und Poststratifizierung ergaben basierend auf der Stichprobe eine MRGN-Prävalenz für die Allgemeinbevölkerung Niedersachsens von 5,9 %. Dabei wurde die Kombination der Geschlechter- und Altersverteilung für die Ermittlung

der allgemeinen MRGN-Prävalenz Niedersachsens als Prädiktor genutzt. Nur in den drei Altersgruppen 10 – 19 Jahre, 80 – 89 Jahre und 90 – 100 Jahre fielen keine MRGN-Funde. Insbesondere für die Altersgruppen ab einem Alter von 80 Jahren aufwärts musste zudem berücksichtigt werden, dass lediglich neun Probanden/-innen in diese Altersgruppen fielen. Dies verringerte folglich die Chance MRGN nachzuweisen und Aussagen über diese Altersgruppen treffen zu können.



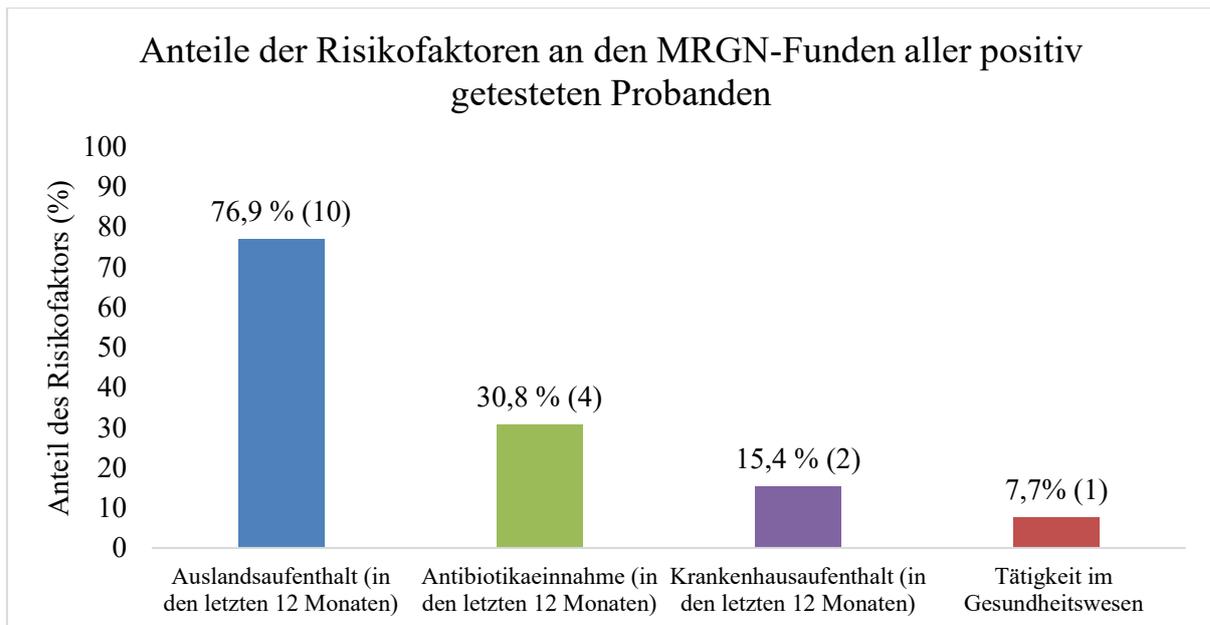
**Abbildung 15: Die MRGN-Funde verteilten sich nahezu gleich zwischen den Männern und Frauen der Stichprobe.** Die Stichprobe ( $n = 527$ ) verteilte sich auf 329 (62,8 %) Frauen und 198 (37,2 %) Männer. Die 30 MRGN-Funde verteilten sich mit einer Anzahl von 16 (53,3 %) auf die Frauen und 13 (43,3 %) auf die Männer. Eine Geschlechterangabe fehlte. Die Bayes'sche logistische Regression ergab bezogen auf die Stichprobe für die Frauen eine MRGN-Prävalenz von 5,1 % und für die Männer von 6,7 % ( $OR = 0,74 [0,36; 1,50]$ ).

Geschlechterverteilung innerhalb der Stichprobe: Innerhalb der Stichprobe ( $n = 527$ ) lag der Anteil an Frauen bei mit einer Anzahl von 329 (62,8 %) deutlich höher als der Anteil der Männer mit 198 (37,2 %) (Abbildung 15). Die MRGN-Funde ( $n = 30$ ) verteilten sich mit einer Anzahl von 16 (53,3 %) Isolaten auf die Frauen und 13 (43,3 %) Isolaten auf die Männer. Eine Geschlechtsangabe fehlte auf dem Fragebogen eines/-r positiv getesteten Probanden/-in. Aus dieser Verteilung ergab sich bezogen auf die Stichprobe eine MRGN-Prävalenz für die Frauen von 5,1 % und für die Männer von 6,7 %. ( $OR = 0,74 [0,36; 1,50]$ ).



**Abbildung 16: Darstellung der Anteile der untersuchten Risikofaktoren an den MRGN-Funden aller positiv getesteten Probandinnen.** Der vergangene Auslandsaufenthalt stellte mit 12 (75,0 %) Ja-Antworten den häufigsten zutreffenden Risikofaktor dar. Eine berufliche Tätigkeit im Gesundheitswesen und eine vergangene Antibiotikaeinnahme waren mit jeweils acht (50,0 %) und sieben (43,8 %) Ja-Antworten die zweit- und dritthäufigsten zutreffenden Risikofaktoren. Zwei Probandinnen (12,5 %) bejahten eine berufliche Tätigkeit im Krankenhaus. In Klammern sind die Anzahlen der zutreffenden Antworten aller positiv getesteten Probanden/-innen auf den jeweiligen Risikofaktor dargestellt. Ein MRGN-Fund war ohne Geschlechtsangabe auf dem Fragebogen. Mehrfachnennungen bezüglich zutreffender Risikofaktoren auf den Fragebögen waren möglich.

Geschlechterspezifische Unterschiede der Einflussgrößen aller Risikofaktoren an einer MRGN-Besiedlung: Die Einflussgrößen der untersuchten Risikofaktoren an den MRGN-Funden bei den Männern ( $n = 13$ ) und Frauen ( $n = 17$ ) variierten zwischen den Geschlechtern. Bei beiden Geschlechtern stellte der vergangene Auslandsaufenthalt den häufigsten zutreffenden Risikofaktor für eine MRGN-Besiedlung dar (Abbildung 16 und Abbildung 17). Zwölf (75,0 %) Frauen und elf (76,9 %) Männer gaben an, im Ausland gewesen zu sein. An zweiter Stelle wurde bei den Frauen eine berufliche Tätigkeit im Gesundheitswesen mit acht (50,0 %) Ja-Antworten genannt, gefolgt von einer vergangenen Antibiotikaeinnahme, die sieben (43,8 %) Mal genannt wurde. Ein vergangener Krankenhausaufenthalt war mit zwei (12,5 %) Nennungen der Risikofaktor mit der geringsten Anzahl an zutreffenden Antworten. Bei den Männern stellte eine vergangene Antibiotikaeinnahme mit vier (30,8 %) Ja-Antworten der zweithäufigste zutreffende Risikofaktor für eine MRGN-Besiedlung dar. Die Risikofaktoren mit der geringsten Anzahl an zutreffenden Antworten waren eine berufliche Tätigkeit im Gesundheitswesen mit zwei (15,4 %) und ein vergangener Krankenhausaufenthalt mit einer (7,7 %) Ja-Antwort. Es war zu beachten, dass Mehrfachnennungen des Zutreffens der Risikofaktoren möglich waren.

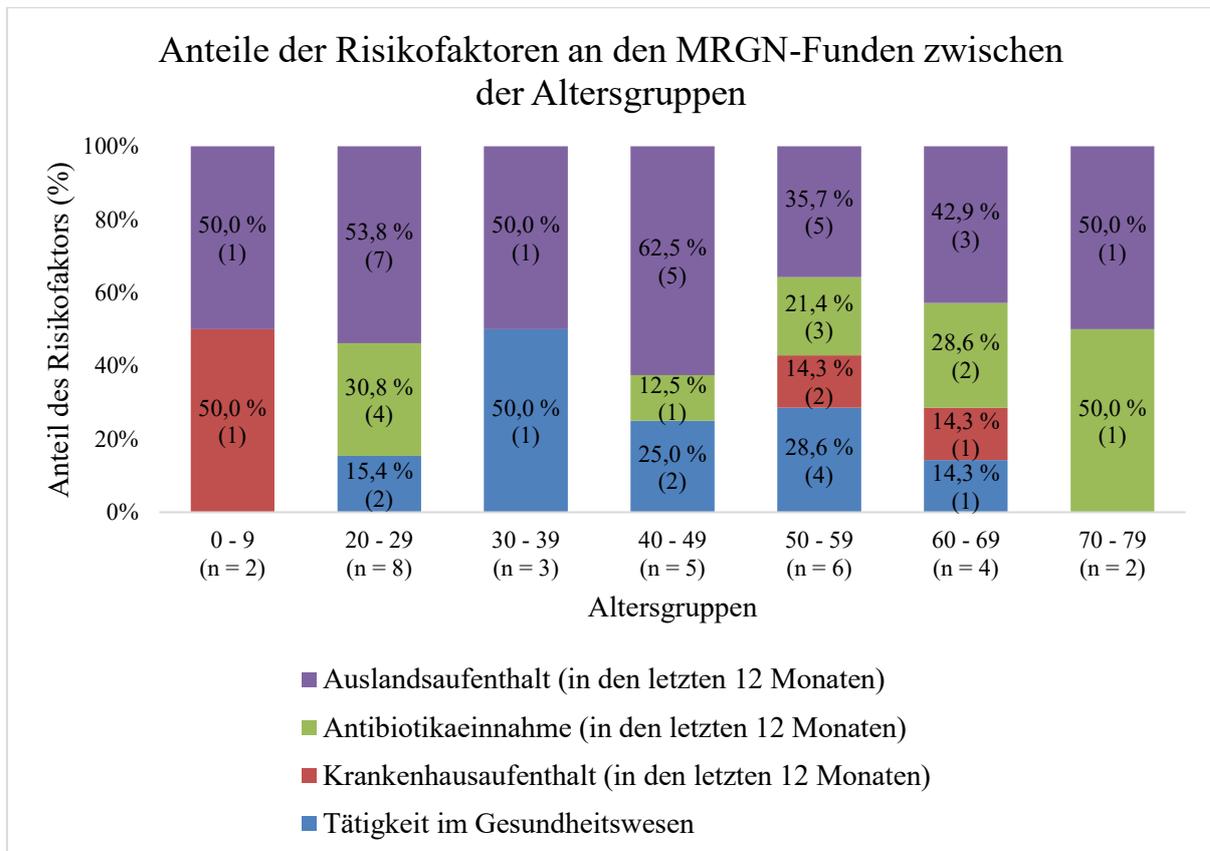


**Abbildung 17: Darstellung der Anteile der untersuchten Risikofaktoren an den MRGN-Funden aller positiv getesteten Probanden.** Ein vergangener Auslandsaufenthalt stellte mit zehn (76,9 %) Ja-Antworten den häufigsten Risikofaktor für eine MRGN-Besiedlung dar. Eine vergangene Antibiotikaeinnahme und ein vergangener Krankenhausaufenthalt waren mit jeweils vier (30,8 %) und zwei (15,4 %) die zweit- und dritthäufigsten zutreffenden Risikofaktoren. Ein Proband (7,7 %) bejahte die berufliche Tätigkeit im Gesundheitswesen. In Klammern sind die Anzahlen der zutreffenden Antworten aller positiv getesteten Probanden/-innen auf den jeweiligen Risikofaktor dargestellt. Ein MRGN-Fund war ohne Geschlechtsangabe auf dem Fragebogen. Mehrfachnennungen bezüglich zutreffender Risikofaktoren auf den Fragebögen waren möglich.

Unterschiedliche Einflussgrößen der Risikofaktoren an den MRGN-Funden zwischen den Altersgruppen: Für die Beurteilung der Einflussgrößen wurden nur die Risikofaktoren genutzt, welche mittels Poststratifizierung ausgewertet wurden. Zu diesen Risikofaktoren zählten eine berufliche Tätigkeit im Gesundheitswesen, ein Krankenhausaufenthalt (in den letzten 12 Monaten), eine Antibiotikaeinnahme (in den letzten 12 Monaten) und ein Auslandsaufenthalt (in den letzten 12 Monaten). Die prozentuale Verteilung des Zutreffens dieser Risikofaktoren verteilten sich mit unterschiedlich hohen Anteilen an den MRGN-Funden innerhalb der Altersgruppen (Abbildung 18). Dabei unterlag die Häufigkeit der unterschiedlichen Risikofaktoren zum einen den Schwankungen der Totalzahlen an positiv getesteten Probanden/-innen innerhalb der Altersgruppen und zum anderen altersgruppenspezifischen Charakteristika, die in der nachfolgenden Diskussion erläutert werden.

Die **berufliche Tätigkeit im Gesundheitswesen** beschränkte sich auf die Altersgruppen, die zur berufstätigen Bevölkerung zählten. In der vorliegenden Dissertation wurde eine berufliche Tätigkeit als solche definiert, die in einer Lebensspanne von 16 bis 69 Jahre ausgeübt wird. Die meisten zutreffenden Antworten bei den MRGN-Funden machte dieser Risikofaktor in der Altersgruppe 30 – 39 Jahre mit 50,0 % aus. Innerhalb der restlichen Altersgruppen schwankte die Häufigkeit des Zutreffens dieses Risikofaktors zwischen 14,3 – 29,0 %.

Durchschnittlich wurde eine berufliche Tätigkeit im Gesundheitswesen bei allen positiv getesteten Probanden/-innen mit 26,6 % bejaht.



**Abbildung 18: Anteile der untersuchten Risikofaktoren an den MRGN-Funden zwischen den Altersgruppen.** Je nach Altersgruppe unterschieden sich die Häufigkeiten des Zutreffens eines Risikofaktors an den MRGN-Funden. Ein Auslandsaufenthalt (in den letzten 12 Monaten) war der häufigste bejahte Risikofaktor in allen Altersgruppen. Gefolgt von einer Antibiotikaeinnahme (in den letzten 12 Monaten) und einer beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen. Der vergangene Krankenhausaufenthalt stellte den Risikofaktor mit der geringsten Anzahl an Ja-Antworten dar. Dargestellt sind lediglich die Altersgruppen, in denen multiresistente *Enterobacterales* nachgewiesen werden konnten. Ebenfalls konzentriert sich die detaillierte Darstellung der Häufigkeiten des Zutreffens der Risikofaktoren nur auf diejenigen, die nicht von der Poststratifizierung ausgeschlossen wurden. Mehrfachnennungen der positiv getesteten Probanden/-innen auf die Risikofaktoren waren möglich. In Klammern sind die Anzahlen der zutreffenden Antworten aller positiv getesteten Probanden/-innen dargestellt.

Der **Krankenhausaufenthalt (in den letzten 12 Monaten)** war ebenfalls nicht in allen Altersgruppen zu finden. Lediglich in den Altersgruppen 0 – 9 Jahre, 50 – 59 Jahre und 60 – 69 Jahre war der untersuchte Risikofaktor im Zusammenhang mit einer MRGN-Besiedlung zu finden. Am häufigsten wurde der untersuchte Risikofaktor in der Altersgruppe 0 – 9 Jahre mit 50,0 % genannt, während sein Zutreffen in den anderen Altersgruppen jeweils 14,3 % betrug. Durchschnittlich wurde ein vergangener Krankenhausaufenthalt von 11,2 % aller positiv getesteten Probanden/-innen bejaht.

Die **Antibiotikaeinnahme (in den letzten 12 Monaten)** war nicht in den Altersgruppen 0 – 9 Jahre und 30 – 39 Jahre im Zusammenhang mit einer MRGN-Besiedlung zu finden. Mit

Ausnahme der Altersgruppe 20 – 29 Jahre stieg die Häufigkeit des Zutreffens von diesem Risikofaktor ab einem Probandenalter von 40 Jahren. In der Altersgruppe 70 – 79 Jahre wurde der untersuchte Risikofaktor mit 50,0 % am häufigsten bejaht. Durchschnittlich traf eine vergangene Antibiotikaeinnahme bei 20,5 % aller positiv getesteten Probanden/ -innen zu. Beachtet werden musste auch für diesen Risikofaktor die Schwankungen der Totalzahlen an Probanden/-innen zwischen den Altersgruppen.

Ein **Auslandsaufenthalt (in den letzten 12 Monaten)** war der einzige Risikofaktor, der in allen Altersgruppen mit mindestens 35,7 % im Zusammenhang mit einer MRGN-Besiedlung zu finden war. In der Altersgruppe 40 – 49 Jahre wurde der untersuchte Risikofaktor mit 62,5 % am häufigsten genannt, gefolgt von der Altersgruppe 20 – 29 Jahre mit 53,8 %. In drei Altersgruppen (0 – 9 Jahre, 30 – 39 Jahre und 70 – 79 Jahre) betrug der Anteil an Ja-Antworten jeweils 50,0 %. Durchschnittlich traf ein vergangener Auslandsaufenthalt bei 49,3 % aller positiv getesteten Probanden/ -innen zu.

#### **4.1.2. Darstellung der gewonnenen Bakterienisolate**

Bei 30 (5,7 %) von 527 Stuhlproben wurden ESBL-bildende *Enterobacterales* kulturell nachgewiesen. Unter den gewonnenen Bakterienisolaten dominierte das gramnegative Stäbchenbakterium *E. coli* mit 28 (5,3 %) Isolaten unter allen 527 Stuhlproben deutlich in seinem Vorkommen (Tabelle 5). Bei 15 (53,6 %) von 28 Isolaten konnte eine ESBL-Synthese ohne Ko-Resistenz gegen Fluorchinolone nachgewiesen werden und bei 13 (46,4 %) von 28 Isolaten wurden zusätzlich zur ESBL-Produktion eine phänotypische Fluorchinolon-Resistenz (3MRGN) gesichert. Neben *E. coli* wurde das gramnegative Stäbchenbakterium *K. pneumoniae* nur in zwei (0,4 %) von 527 Stuhlproben nachgewiesen. Jeweils ein Isolat (50,0 %) wies die Fähigkeit eines ESBL-Produzenten auf und ein Isolat (50,0 %) entsprach phänotypisch einem 3MRGN-Stamm. Neben diesen beiden Spezies wurde zusätzlich ein Isolat (0,2 %) des gramnegativen Bakteriums *C. freundii* mit der phänotypischen Resistenzeigenschaft eines 3MRGN-Stammes innerhalb aller 527 Stuhlproben nachgewiesen. Während bei 29 (96,7 %) von 30 positiv getesteten Stuhlproben jeweils nur eine Bakterienart kulturell nachgewiesen werden konnte, wies eine Probe (3,3 %) die Bakterien *E. coli* und *K. pneumoniae* jeweils in Form eines ESBL-Produzenten auf. Die Auswertung der Fragebögen aller positiv getesteten Probanden/-innen ergaben keine Auffälligkeiten in den zutreffenden Antworten auf die unterschiedlichen Risikofaktoren zwischen den Bakterienisolaten, sodass der Einfluss eines bestimmten Risikofaktors für eine bestimmte Bakterienart ausgeschlossen werden konnte.

*Acinetobacter* oder *Pseudomonas* sowie Carbapenem-resistente *Enterobacterales* wurden nicht nachgewiesen.

**Tabelle 5: Überblick gewonnener Bakterienisolate und deren Verteilung zwischen den Geschlechtern der Stichprobe.** *Escherichia coli* (*E. coli*) dominierte unter den 30 MRGN-Funden in seinem Vorkommen mit einer Anzahl von 28 (93,3 %) Isolaten. 15 (53,6 %) Isolate besaßen die phänotypische Resistenzeigenschaft eines ESBL-Produzenten und 13 (46,4 %) Isolate eine zusätzliche Fluorchinolone-Resistenz (3MRGN-Stamm). Von *Klebsiella pneumoniae* wurde jeweils ein (3,3 %) Isolat als ESBL-Produzent und ein (3,3 %) Isolat in Form eines ESBL/ 3MRGN-Stammes nachgewiesen. Bei einem (3,3 %) Bakterienisolat handelte es sich um *Citrobacter freundii* als ESBL/3MRGN-Stamm. Die *E. coli*-Isolate verteilten sich mit 16 (53,3 %) Isolaten bei den Frauen und 13 (43,3 %) auf die Männer. Eine Geschlechtsangabe fehlte. *Klebsiella pneumoniae* und *Citrobacter freundii* wurden ausschließlich bei Frauen nachgewiesen. In Klammern sind die Leitantibiotika für die MRGN-Klassifizierung der Bakterien aufgeführt.

Bakterienart	Resistenzeigenschaft	Bakterienisolate		Geschlecht	
		%	n/n <sub>total</sub>	♀	♂
<i>E. coli</i>	ESBL (P, C)	2,9	15/527	9	6
	ESBL/3MRGN (P, C, FC)	2,4	13/527	5	7
<i>K. pneumoniae</i>	ESBL (P, C)	0,2	1/527	1	0
	ESBL/3MRGN (P, C, FC)	0,2	1/527	1	0
<i>C. freundii</i>	ESBL/3MRGN (P, C, FC)	0,2	1/527	1	0

Abkürzungen: P: Penicilline, C: Cephalosporine, FC: Fluorchinolone, ESBL: Extended-Spectrum  $\beta$ -Laktamase

Neben der ESBL-Produktion und zusätzlichen Resistenzeigenschaft gegen Fluorchinolone wurde mittels der eingesetzten AST-N223-Karte die Ko-Resistenzen gegenüber Cotrimoxazol und Gentamicin geprüft (Tabelle 6). Von 15 *E. coli*-Isolaten mit dem Phänotypen eines ESBL-Produzenten wiesen fünf (33,3 %) eine Ko-Resistenz gegen Cotrimoxazol auf. Eine Resistenz gegenüber Gentamicin wurde in dieser Gruppe nicht detektiert. Innerhalb aller 13 *E. coli* in Form eines 3MRGN-Stammes wiesen sieben (53 %) Isolate eine Ko-Resistenz gegenüber Cotrimoxazol und vier (30,8 %) gegenüber Gentamicin auf. Lediglich ein (7,7 %) Isolat wies die kombinierte Ko-Resistenz gegenüber Cotrimoxazol und Gentamicin auf. Beide detektierten *K. pneumoniae*-Isolate (100,0 %) wiesen eine Ko-Resistenz gegenüber Cotrimoxazol auf. Die Ko-Resistenz gegenüber Gentamicin wurde nicht nachgewiesen. Bei *C. freundii* wurde zudem keine der beiden Ko-Resistenzen nachgewiesen.

**Tabelle 6: Darstellung aller vorhandenen Ko-Resistenzen der isolierten Bakterien.** Ko-Resistenzen gegenüber den Reserveantibiotika Cotrimoxazol und Gentamicin wurden mittels AST-N223-Karte ermittelt. Aufgrund der fehlenden Ko-Resistenzen bei *C. freundii* ist das Isolat in der Tabelle nicht aufgeführt.

Bakterienart	Resistenzeigenschaft	Ko-Resistenz	Bakterienisolate	
			%	n/n <sub>total</sub>
<i>E. coli</i>	ESBL	CTX	0,9 %	5/527
		Keine Ko-Resistenz	1,9 %	10/527
	ESBL/3MRGN	CTX	1,3 %	7/527
		G	0,8 %	4/527
		CTX+G	0,2 %	1/527
<i>K. pneumoniae</i>	ESBL	CTX	0,2 %	1/527
	ESBL/3MRGN	CTX	0,2 %	1/527

Abkürzungen: CTX: Cotrimoxazol, G: Gentamicin

Verteilung der MRGN-Funde zwischen den Geschlechtern: Die MRGN-Funde ( $n = 30$ ) verteilten sich zwischen den Geschlechtern mit einer Anzahl von 16 (53,3 %) Bakterienisolaten auf die Frauen und 13 (43,3 %) Bakterienisolate auf die Männer (Tabelle 5). Bei einem (3,3 %) MRGN-Fund fehlte die Geschlechtsangabe auf dem zugehörigen Fragebogen. Zwischen den Geschlechtern waren zudem Unterschiede in der Isolatvielfalt vorhanden. Der Positivanteil innerhalb der Frauen ( $n = 329$ ) lag mit 16 Isolaten bei 4,9 %. Dabei wurde bei 14 (4,3 %) Isolaten *E. coli* nachgewiesen. Unter diesen Isolaten waren neun (64,3 %) ESBL-Produzenten und fünf (35,7 %) Isolate wiesen eine zusätzliche Resistenzeigenschaft eines 3MRGN-Stammes auf. Zusätzlich wurden neben *E. coli* zwei (0,6 %) *K. pneumoniae*-Isolate mit jeweils einem ESBL-Produzenten und einem 3MRGN-Stamm sowie ein *C. freundii*-Isolat in Form eines 3 MRGN-Stammes detektiert. Innerhalb der Männer lag der Positivanteil mit 13 *E. coli*-Isolaten bei 6,6 %. Diese unterteilten sich in sieben (3,5 %) ESBL-Produzenten und sechs (3,0 %) 3MRGN-Stämme.

### 4.1.3. Darstellung des Einflusses erhobener Risikofaktoren auf eine MRGN-Besiedlung

Deskriptive Statistik: Für die grafische Darstellung der ermittelten MRGN-Prävalenzen innerhalb der Stichprobe in Form von gestapelten Balkendiagrammen wurde der gepoolte, imputierte Datensatz genutzt. Folglich ergab sich für jeden Risikofaktor jeweils ein Balkendiagramm des zutreffenden Stichprobenanteils (Ja-Antworten) und des nichtzutreffenden Stichprobenanteils (Nein-Antworten) in Kombination mit den MRGN-Funden innerhalb dieser beiden Gruppen. Aufgrund des nominalen Skalenniveaus der vorliegenden Daten war ausschließlich die Angabe des Modus (D) als geeigneten Lageparameter möglich. Ein geeignetes Streuungsmaß konnte für nominalskalierte Daten nicht ermittelt werden.

Induktive Statistik: Um die Einflussgrößen der erhobenen Risikofaktoren auf eine MRGN-Besiedlung für die vorliegende Stichprobe und in der allgemeinen Bevölkerung Deutschlands zu ermitteln, wurden die MRGN-Prävalenzen für den jeweiligen Risikofaktor auf Basis des bereinigten und imputierten Datensatzes mittels Bayes'scher logistischer Regression und Poststratifizierung ermittelt. Dabei war für die Ermittlung der Prävalenzen in der deutschen Bevölkerung das Testergebnis (positiv vs. negativ) als abhängige Variable und das Alters- und Geschlechterverhältnis eines jeden Risikofaktors auf deutscher Ebene als Prädiktor festgelegt. Für die vorliegende Stichprobe waren zur Ermittlung der MRGN-Prävalenzen keine abhängigen Variablen und Prädiktoren notwendig. Das Endergebnis waren zwei MRGN-Prävalenzen für jeweils das Zutreffen und Nichtzutreffen eines jeden Risikofaktors. Zwei Prävalenzen bezogen sich auf die Stichprobe der vorliegenden Dissertation, die einen Teil der niedersächsischen Allgemeinbevölkerung umfasste. Die anderen beiden Prävalenzen bezogen sich auf die Allgemeinbevölkerung Deutschlands. Dabei war zu beachten, dass die ungleiche Verteilung der Probandenzahlen innerhalb der Stichprobe und der Altersgruppen die Einflussgröße einiger Risikofaktoren verzerrte. Daraus resultierte eine teilweise fälschliche Darstellung der Einflussgröße dieser Risikofaktoren. An gegebener Stelle wird im Ergebnisteil auf solch mögliche Verzerrungen hingewiesen.

Neben den induktiven Maßzahlen, die sich auf die vorliegende Stichprobe beziehen, wurden für die Bewertung und Beurteilung der Brauchbarkeit der Poststratifizierung und folglich auch der ermittelten MRGN-Prävalenzen die 95 % - Konfidenzintervalle, Mittelwerte und Standardfehler der Posteriorverteilungen für das Zutreffen des jeweiligen Risikofaktors in

der deutschen Bevölkerung angegeben (Tabelle 7). Zu beachten war, dass sie keine Hinweise auf eventuelle signifikante Zusammenhänge zwischen dem untersuchten Risikofaktor und einer MRGN-Besiedlung gaben. Vielmehr dienten sie zur Beurteilung von Auswirkungen der Imputationen auf den Originaldatensatz. Folglich gaben in diesem Zusammenhang mögliche signifikante Zusammenhänge, die durch die Maßzahlen dargestellt wurden, einen Hinweis auf eine Verzerrung des Originaldatensatzes durch die Imputationen und einer daraus resultierenden verfälschten Darstellung der Ergebnisse. Die erhobenen Maßzahlen stellten die Grundlage der Annehmbarkeit der ermittelten MRGN-Prävalenzen für Deutschland basierend auf der Stichprobe dar (siehe Punkt 3.4.1).

Zusätzlich war zu beachten, dass sich die Ergebnisse der Robustheitsanalyse nicht auf die Vergleichbarkeit zwischen der Stichprobe und den tatsächlichen Begebenheiten in Niedersachsen und Deutschland bezieht, sondern lediglich zur Überprüfung der angewandten statistischen Mittel diente. Um einen statistischen Zusammenhang dennoch beurteilen zu können, wurden OR und deren 95 % - KI mittels Bayes'scher logistischer Regression berechnet. Zusätzlich dienten sie zur Andeutung eventuell vorliegender statistischer Signifikanzen zwischen den untersuchten Risikofaktoren und einer MRGN-Besiedlung. Auf die Berechnung und Angabe des p-Wertes wurde in der vorliegenden Dissertation bewusst verzichtet, da dieser unwillkürlich die Ergebnisse als tatsächliche Begebenheiten darstellen würde. Mögliche Unterschiede der Ergebnisse im Vergleich zu den tatsächlichen Begebenheiten Deutschlands in Bezug auf die MRGN-Situation werden mit dieser Maßzahl nicht berücksichtigt. Da es sich bei der vorliegenden Dissertation um eine Pilotstudie handelte, bedürfen alle angedeuteten Signifikanzen einer Überprüfung durch einen ausreichend großen Stichprobenumfang.

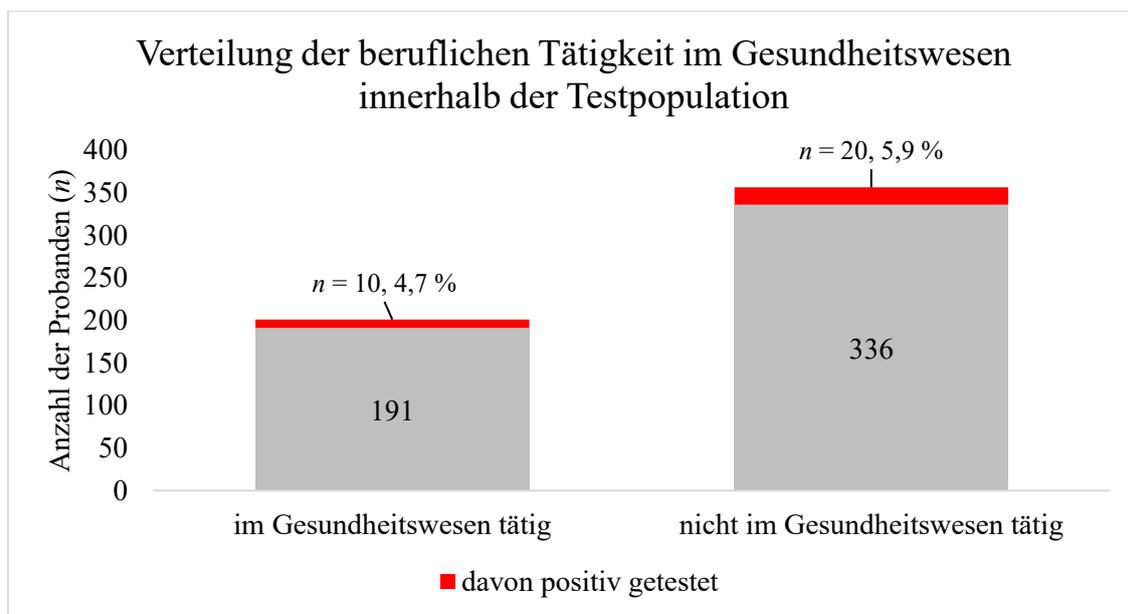
#### 4.1.4. Der Einfluss einer beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen auf eine MRGN-Besiedlung

Folgende aufgestellte epidemiologische Hypothese sollte mittels der Abfrage einer beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen durch den Fragebogen beantwortet werden:

- Die berufliche Tätigkeit im Gesundheitswesen führt zu einem erhöhten Risiko einer MRGN-Besiedlung.

##### 4.1.4.1. Deskriptive Statistik: Ergebnisse der Fragebögen

Verteilung des Risikofaktors innerhalb der Stichprobe: Für den Risikofaktor einer beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen verteilten sich die Stichprobenanteile heterogen zwischen den beiden Antwortmöglichkeiten des Fragebogens (Abbildung 19).



**Abbildung 19:** Die berufliche Tätigkeit im Gesundheitswesen traf auf die Mehrheit der Testpopulation nicht zu. 191 (36,2 %) Probanden/-innen gingen einer beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen nach. Durch die zehn (33,3 %) MRGN-Funde in dieser Gruppe ergab sich eine MRGN-Prävalenz von 4,7 %. 336 Probanden/-innen gingen keiner beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen nach. Aus den 20 MRGN-Funden ergab sich eine MRGN-Prävalenz von 6,2 %. Die induktive Statistik ergab keine Assoziation einer beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen und einer MRGN-Besiedlung ( $OR = 0,80$ ; 95 %-KI [0,38; 1,66]). Die grafische Darstellung und ermittelten Prävalenzen ergaben sich mittels Bayes'scher logistischer Regression aus dem gepoolten Datensatz.

Der gepoolte Datensatz der Stichprobe ( $n = 527$ ) verteilte sich mit einer Anzahl von 191 (36,2 %) Probanden/-innen auf den Stichprobenanteil, der angab, einer beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen nachzugehen. Dabei fielen zehn (33,3 %) von 30 MRGN-Funden in diesen Stichprobenanteil. Der mehrheitliche Stichprobenanteil von 336 (63,8 %) Probanden/-innen, die keiner beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen nachgingen ( $D = \text{Nein-}$

Antworten), beinhaltete mit 20 (66,7 %) von 30 Positivfunden ebenfalls die Mehrheit an MRGN-Funden.

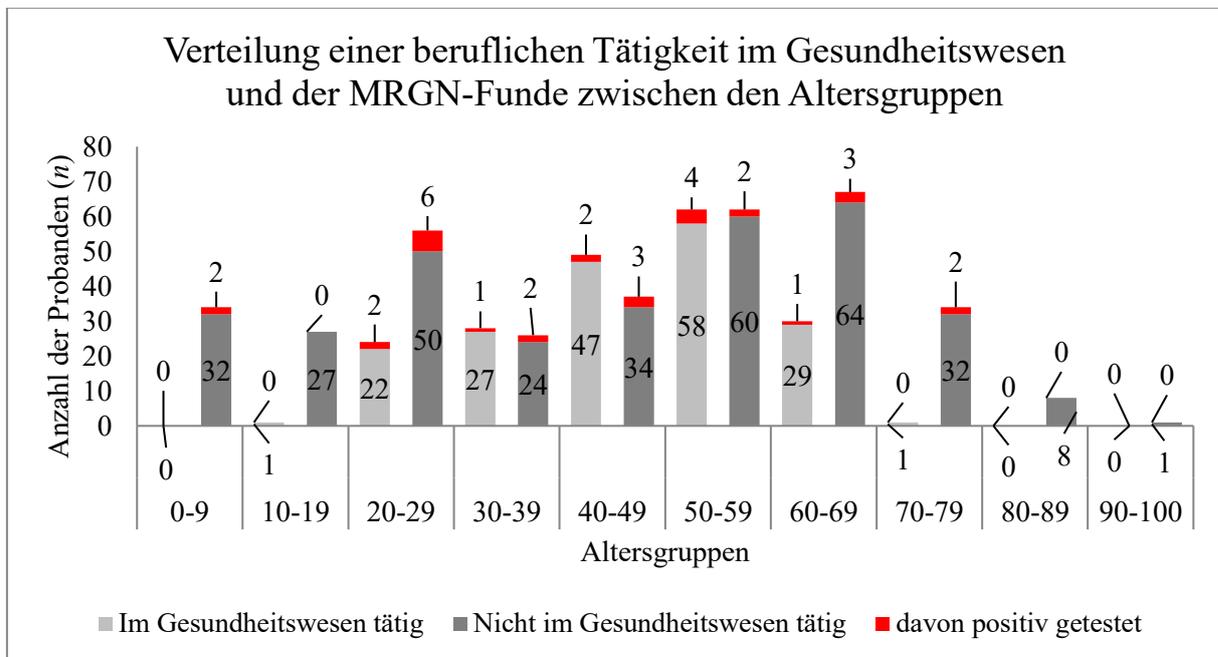
Verteilung des Risikofaktors zwischen den Altersgruppen: Zwischen den Altersgruppen verteilte sich eine berufliche Tätigkeit im Gesundheitswesen heterogen (Abbildung 20). Begründet durch die unterschiedlich hohen Totalzahlen an Probanden/-innen der Altersgruppen schwankte die Größe der zutreffenden und nichtzutreffenden Stichprobenanteile der einzelnen Altersgruppen.

Zutreffender Stichprobenanteil zwischen den Altersgruppen (Ja-Antworten): Eine berufliche Tätigkeit im Gesundheitswesen traf auf 191 (36,2 %) aller 527 Probanden/-innen zu (Abbildung 20). Dabei beschränkte sich dieser Stichprobenanteil in seinem Vorkommen auf die berufstätigen Altersgruppen 16 – 65 Jahre. Folglich wurde eine berufliche Tätigkeit ab einem Lebensalter von 16 Jahre als solche definiert und das Renteneintrittsalter von 65 Jahre aus dem Jahr 2021 bei der Auswertung berücksichtigt. So war der/die Proband/-in in der Altersgruppe 10 – 19 Jahre, auf den/die der Risikofaktor zutraf, zwischen 16 und 19 Jahre alt. In der Altersgruppe 50 – 59 Jahre war der zutreffende Stichprobenanteil mit 58 (30,4 %) Probanden/-innen am größten, gefolgt von der Altersgruppe 40 – 49 Jahre mit einer Anzahl von 47 (24,6 %) Probanden/-innen. Die drei übrigen Altersgruppen 20 – 29 Jahre ( $n = 22$ ; 11,5 %), 30 – 39 Jahre ( $n = 27$ ; 14,1 %) und 60 – 69 Jahre ( $n = 29$ ; 15,2 %) hatten mit 22 – 29 Probanden/-innen geringere Anzahlen. Durchschnittlich fielen in alle zutreffenden Stichprobenanteile der beruflichen Altersgruppen 30 Probanden/-innen.

Während in den meisten beruflichen Altersgruppen (16 – 65 Jahre) die Differenz zwischen dem zutreffenden und nichtzutreffenden Stichprobenanteil gering und die Verteilung innerhalb der beiden Stichprobenanteile der Altersgruppe somit meist ausgeglichen war, waren die Differenzen in den Altersgruppen 20 – 29 Jahre und 60 – 69 Jahre am größten. Eine deutliche Minderheit war in diesen beiden Altersgruppen im Gesundheitswesen tätig. Eine deutliche Mehrheit stellte der zutreffende Stichprobenanteil wiederum in den Altersgruppen 30 – 39 Jahre und 40 – 49 Jahre dar.

Nichtzutreffender Stichprobenanteil zwischen den Altersgruppen (Nein-Antworten): Der aus 336 (63,8 %) Probanden/-innen bestehende nichtzutreffende Stichprobenanteil einer beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen verteilten sich heterogen entlang allen Altersgruppen (Abbildung 20). Dabei fielen die größten Stichprobenanteile in die berufstätigen Altersgruppen 60 – 65 Jahre mit 64 (19,1 %) Probanden/-innen, 50 – 59 Jahre mit 60 (17,9 %) Probanden/-innen und 20 – 29 Jahre mit 50 (14,9 %) Probanden/-innen. Insgesamt lag die

Mindestanzahl an Probanden/-innen in allen Altersgruppen für den nichtzutreffenden Stichprobenanteil bei einer Anzahl von 20. Durchschnittlich fielen in die nichtzutreffenden Stichprobenanteile aller Altersgruppen 33 Probanden/-innen. Mit Ausnahme der Altersgruppe 40 – 49 Jahre stellte der nichtzutreffende Stichprobenanteil in allen Altersgruppen die Mehrheit dar.



**Abbildung 20: Verteilung der zutreffenden und nichtzutreffenden Stichprobenanteile einer beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen und aller MRGN-Funde innerhalb der definierten Altersgruppen.** Die zutreffenden Stichprobenanteile beschränkten sich auf die berufstätigen Altersgruppen 16 – 65 Jahre, während sich die nichtzutreffenden Stichprobenanteile entlang allen Altersgruppen heterogen verteilten. Auch alle MRGN-Funde beider Stichprobenanteile waren entlang der breiten Stichprobe zu finden. Für die grafische Darstellung wurde der erste Imputationsdurchgang genutzt.

Verteilung der MRGN-Funde zwischen den Altersgruppen: Die 30 MRGN-Funde verteilten sich in den zutreffenden und nichtzutreffenden Stichprobenanteilen nahezu entlang allen Altersgruppen (Abbildung 20). Nur in den Altersgruppen 10 – 19 Jahre, 80 – 89 Jahre und 90 – 100 Jahre fielen keine MRGN-Funde. Die zehn (33,3 %) MRGN-Funde im **zutreffenden Stichprobenanteil** verteilten sich auf alle Altersgruppen, in denen laut der aufgestellten Definition einer beruflichen Tätigkeit diese im Gesundheitswesen zutraf. In die Altersgruppe 50 – 59 Jahre fielen mit einer Anzahl von vier (40,0 %) dabei die meisten MRGN-Funde. Die übrigen MRGN-Funde verteilten sich mit jeweils zwei (20,0 %) Funden in den Altersgruppen 20 – 29 Jahre und 40 – 49 Jahre und jeweils einem (10,0 %) Fund in den Altersgruppen 30 – 39 Jahre und 60 – 69 Jahre. Obwohl die Gruppe mit der Altersspanne 10 – 19 Jahre berufstätige Alter umschloss und insgesamt 28 Probanden/-innen enthielt, fielen keine der 30 MRGN-Funde in einen der beiden definierten Stichprobenanteile. Die verbleibenden 20 (66,7 %) MRGN-Funde fielen in den **nichtzutreffenden Stichprobenanteil**. Dabei fielen in die Altersgruppe 20

– 29 Jahre mit sechs (30,0 %) die meisten MRGN-Funde. Die verbleibenden MRGN-Funde verteilten sich mit deutlich geringeren Anzahlen entlang den übrigen Altersgruppen. Jeweils drei (15,0 %) fielen in die Altersgruppen 40 – 49 Jahre und 60 – 69 Jahre, gefolgt von den vier Altersgruppen 0 – 9 Jahre, 30 – 39 Jahre, 50 – 59 Jahre und 70 – 79 Jahre mit jeweils zwei (10,0 %) MRGN-Funden.

#### **4.1.4.2. Induktive Statistik: Eine berufliche Tätigkeit im Gesundheitswesen zeigte keine starke Assoziation mit einer MRGN-Besiedlung**

Zur Ermittlung der Einflussgröße einer beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen auf eine direkte MRGN-Besiedlung wurden die MRGN-Prävalenzen der beiden Stichprobenanteile mittels Bayes'scher logistischer Regression ermittelt. Nach der Bereinigung und Imputation des Datensatzes ergab sich bezogen auf die Stichprobe für das Zutreffen einer beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen eine MRGN-Prävalenz von 4,7 %. Für den nichtzutreffenden Stichprobenanteil ergab sich eine MRGN-Prävalenz von 5,9 %. Die Robustheitsanalyse zeigte keinen Einfluss der imputierten Daten in Form von möglichen Verzerrungen der ermittelten MRGN-Prävalenzen der Stichprobe ( $M = 1,64$ ,  $SE = 0,48$ ; 95 %-KI [1,59; 1,65]) (Tabelle 7). Die Richtigkeit und Stabilität aller ermittelten MRGN-Prävalenzen resultierend aus dem Zutreffen und Nichtzutreffen einer beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen wurde angenommen. Die Bayes'sche logistische Regression ergab für die Beurteilung der Stärke des Zusammenhangs einer beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen und einer MRGN-Besiedlung keine erhöhte Gefahr einer MRGN-Besiedlung der Berufstätigen im Gesundheitswesen ( $OR = 0,80$ ; [0,38; 1,66]).

Die Bayes'sche logistische Regression und Poststratifizierung ergaben basierend auf der Stichprobe für die deutsche Allgemeinbevölkerung beim Ausüben einer beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen eine geschätzte und angepasste MRGN-Prävalenz von 5,0 % (Tabelle 7). Für den nichtzutreffenden Anteil der deutschen Bevölkerung betrug die ermittelte und angepasste MRGN-Prävalenz 6,2 %. Dabei wurde für die Ermittlung und Anpassung der MRGN-Prävalenzen eine Kombination aus der Geschlechter- und Altersverteilung als Prädiktor genutzt. Das Testergebnis (positiv vs. negativ) war als abhängige Variablen gesetzt. Die Robustheitsanalyse deutete auf keine imputationsbasierten Verzerrungen der MRGN-Prävalenzen hin ( $M = -0,32$ ;  $SE = 0,46$ ; [-1,25; 0,54]). Die Richtigkeit aller ermittelten MRGN-Prävalenzen für die allgemeine Bevölkerung Deutschlands resultierend aus einer beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen wurde angenommen.

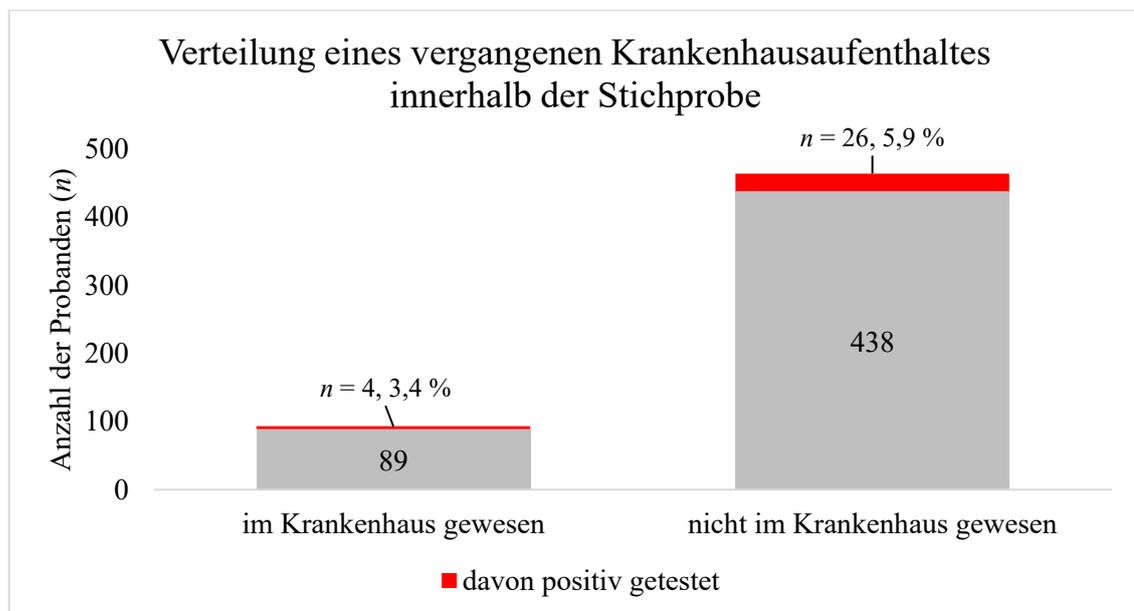
#### 4.1.5. Der Einfluss eines vergangenen Krankenhausaufenthaltes auf eine MRGN-Besiedlung

Folgende aufgestellte epidemiologische Hypothese sollte mittels der Abfrage eines Krankenhausaufenthaltes (innerhalb der letzten 12 Monate) auf dem Fragebogen beantwortet werden:

- Ein vergangener Krankenhausaufenthalt erhöht die Gefahr einer MRGN-Besiedlung.

##### 4.1.5.1. Deskriptive Statistik: Ergebnisse der Fragebögen

Verteilung des Risikofaktors innerhalb der Stichprobe: Für den Risikofaktor eines Krankenhausaufenthaltes (innerhalb der letzten 12 Monate) verteilte sich die Stichprobe mit einer deutlichen Tendenz zwischen den beiden Stichprobenanteilen (Abbildung 21).



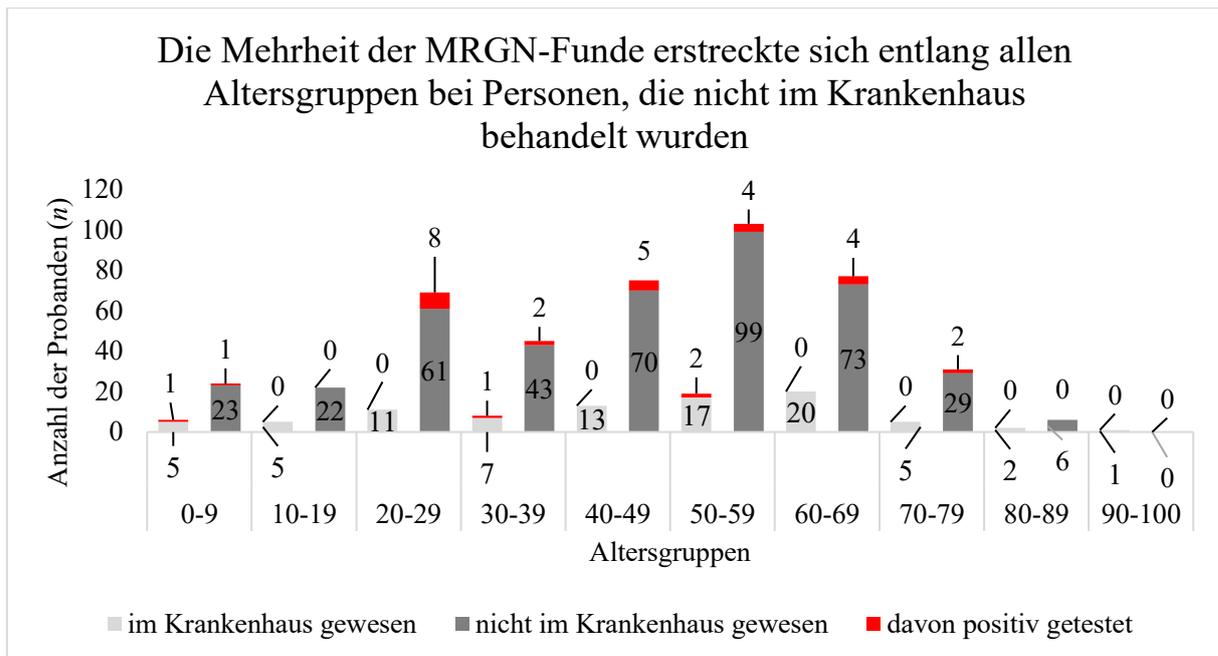
**Abbildung 21: Der vergangene Krankenhausaufenthalt traf auf die Mehrheit der Stichprobe nicht zu.** 89 (16,9 %) Probanden/-innen wurden in den letzten 12 Monaten im Krankenhaus behandelt. In diesen Stichprobenanteil fielen vier (13,3 %) der 30 MRGN-Funde, die in einer MRGN-Prävalenz von 3,4 % resultierte. Die deutliche Mehrheit von 438 (83,1 %) Probanden/-innen wurden in der Vergangenheit nicht im Krankenhaus behandelt. Aus den übrigen 26 (86,7 %) MRGN-Funden in dieser Gruppe ergab sich eine MRGN-Prävalenz von 5,9 %. Die induktive Statistik ergab keine Assoziation eines vergangenen Krankenhausaufenthaltes und einer MRGN-Besiedlung ( $OR = 0,62; [0,21; 1,58]$ ). Die grafische Darstellung und ermittelten MRGN-Prävalenzen ergaben sich mittels Bayes'scher logistischer Regression aus dem gepoolten Datensatz.

Die Stichprobe ( $n = 527$ ) verteilte sich mit 89 (16,7 %) Probanden/-innen auf den zutreffenden Stichprobenanteil, der in der Vergangenheit im Krankenhaus behandelt wurde. In diesen Anteil fielen vier (13,3 %) von 30 MRGN-Funden. Eine deutliche Mehrheit von 438 (83,3 %) Probanden/-innen wurden in der Vergangenheit nicht im Krankenhaus behandelt ( $D = \text{Nein}$ -Antworten). Die Mehrheit von 26 (86,7 %) MRGN-Funden fiel in diesen Stichprobenanteil.

Verteilung des Risikofaktors zwischen den Altersgruppen: Ein Krankenhausaufenthalt (in den letzten 12 Monaten) verteilte sich heterogen entlang allen definierten Altersgruppen (Abbildung 22). Begründet durch die unterschiedlich hohen Totalzahlen an Probanden/-innen in den der Altersgruppen schwankte die Größe der zutreffenden und nichtzutreffenden Stichprobenanteile der einzelnen Altersgruppen.

Zutreffender Stichprobenanteil zwischen den Altersgruppen (Ja-Antworten): Die 89 (16,9 %) Probanden/-innen, die in der Vergangenheit im Krankenhaus behandelt wurden, beschränkten sich in ihrer Verteilung nicht auf bestimmte Altersgruppen, sondern waren in jeder Altersgruppe zu finden (Abbildung 22). Dabei fiel die Mehrheit der vergangenen Krankenhausaufenthalte in Altersgruppen höheren Alters. Die Altersgruppe 60 – 69 Jahre beinhaltete mit 20 (24,7 %) Probanden/-innen die meisten vergangenen Krankenhausaufenthalte, gefolgt von der Altersgruppe 50 – 59 Jahre in die 17 (19,1 %) Probanden/-innen fielen und der Altersgruppe 40 – 49 Jahre in die 13 (14,6 %) Probanden/-innen fielen. Mit Ausnahme der Altersgruppen 80 – 89 Jahre und 90 – 100 Jahre betrug die Mindestanzahl an Probanden/-innen in den zutreffenden Stichprobenanteilen aller Altersgruppen fünf. Durchschnittlich umfasste jeder zutreffende Stichprobenanteil der Altersgruppen neun Probanden/-innen.

Nichtzutreffender Stichprobenanteil zwischen den Altersgruppen (Nein-Antworten): Der nichtzutreffende Stichprobenanteil ( $n = 438$ ; 83,1 %) verteilte sich ebenfalls entlang allen definierten Altersgruppen der Stichprobe (Abbildung 22). Eine Ausnahme bildete die Altersgruppe 90 – 100 Jahre in die nur ein/e (0,2 %) Proband/-in fiel auf den/die der Risikofaktor zutraf. Den größten nichtzutreffenden Stichprobenanteil hatte die Altersgruppe 50 – 59 Jahre mit 99 (22,6 %) Probanden/-innen, gefolgt von der Altersgruppe 60 – 69 Jahre mit 73 (16,7 %) Probanden/-innen und der Altersgruppe 40 – 49 Jahre mit 70 (16,0 %) Probanden/-innen. Dabei betrug die Mindestanzahl an Probanden/-innen in den nichtzutreffenden Stichprobenanteilen 20. Eine Ausnahme bildete die Altersgruppe 80 – 89 Jahre in die lediglich sechs (1,4 %) Probanden/-innen fielen. Durchschnittlich enthielt jeder nichtzutreffende Stichprobenanteil der Altersgruppen 47 Probanden/-innen. Innerhalb aller Altersgruppen war eine große Differenz zwischen den Totalzahlen der zutreffenden und nichtzutreffenden Stichprobenanteile vorhanden. Insgesamt stellte der nichtzutreffende Stichprobenanteil in allen Altersgruppen die Mehrheit dar. Dabei fand sich die größte Differenz zwischen dem zutreffenden und nichtzutreffenden Stichprobenanteil in den Altersgruppen 40 – 49 Jahre und 50 – 59 Jahre.



**Abbildung 22: Die Verteilung der zutreffenden und nichtzutreffenden Stichprobenanteile eines vergangenen Krankenhausaufenthaltes (in den letzten 12 Monaten) und aller MRGN-Funde innerhalb der definierten Altersgruppen.** Die zutreffenden und nichtzutreffenden Stichprobenanteile beschränkten sich nicht auf bestimmte Altersgruppen, sondern waren entlang allen Altersgruppen zu finden. Die Mehrheit der MRGN-Funde war dabei im nichtzutreffenden Stichprobenanteil zu finden. Für die grafische Darstellung wurde der erste Imputationsdurchgang genutzt.

Verteilung der MRGN-Funde zwischen den Altersgruppen: Von den insgesamt 30 MRGN-Funden fielen vier (13,3 %) in den **zutreffenden Stichprobenanteil**. Dabei war mit einer Anzahl von zwei (50,0 %) die Hälfte der MRGN-Funde in der Altersgruppe 50 – 59 Jahre zu finden. Die zweite Hälfte verteilte sich mit jeweils einem (25,0 %) Fund in die Altersgruppen 0 – 9 Jahre und 30 – 39 Jahre. Trotz eines zutreffenden Stichprobenanteils fielen in den Altersgruppen 10 – 19 Jahre, 40 – 49 Jahre und 60 – 100 Jahre keine MRGN-Funde. Die Mehrheit der MRGN-Funde verteilte sich mit einer Anzahl von 26 (86,7 %) im **nichtzutreffenden Stichprobenanteil** und nahezu entlang allen Altersgruppen. In der Altersgruppe 20 – 29 fielen mit einer Anzahl von acht (30,8 %) die meisten MRGN-Funde, gefolgt von den Altersgruppen 40 – 49 Jahre in die fünf (19,2 %) MRGN-Funde fielen und 50 – 59 Jahre sowie 60 – 69 Jahre mit jeweils vier (15,4 %) MRGN-Funden. Die übrigen Funde verteilten sich mit einer Anzahl von jeweils zwei (7,7 %) auf die Altersgruppen 30 – 39 Jahre und 70 – 79 Jahre und einem (3,8 %) Fund auf die Altersgruppe 0 – 9 Jahre. In die Altersgruppen 10 – 19 Jahre, 80 – 89 Jahre und 90 – 100 Jahre keine MRGN-Funde.

#### **4.1.5.2. Induktive Statistik: Ein vergangener Krankenhausaufenthalt wies keine Assoziation mit der erhöhten Gefahr einer MRGN-Besiedlung auf**

Um die Einflussgröße eines vergangenen Krankenhausaufenthaltes auf eine MRGN-Besiedlung zu ermitteln, wurden die MRGN-Prävalenzen der beiden Stichprobenanteile mittels Bayes'scher logistischer Regression berechnet. Nach der Bereinigung des Originaldatensatzes und der Imputation fehlender Daten ergab sich bezogen auf die Stichprobe für das Zutreffen eines vergangenen Krankenhausaufenthaltes eine MRGN-Prävalenz von 3,4 %. Für den nichtzutreffenden Stichprobenanteil betrug die ermittelte MRGN-Prävalenz 5,9 %. Die Robustheitsanalyse zeigte keine Verzerrungen der ermittelten MRGN-Prävalenzen durch die imputierten Daten ( $M = -0,74$ ;  $SE = 0,67$ ;  $[-2,21; 0,43]$ ). Die Richtigkeit der ermittelten MRGN-Prävalenzen für die Stichprobe wurde angenommen. Die Beurteilung der Stärke des Zusammenhangs zwischen einem vergangenen Krankenhausaufenthalt und einer MRGN-Besiedlung ergab eine geringere Gefahr der direkten MRGN-Besiedlung bei Zutreffen des Risikofaktors ( $OR = 0,62$ ;  $[0,21; 1,58]$ ).

Die Bayes'sche logistische Regression und Poststratifizierung ergaben auf Basis der Stichprobe für die deutsche Allgemeinbevölkerung beim Zutreffen eines vergangenen Krankenhausaufenthaltes in den letzten 12 Monaten eine geschätzte und angepasste MRGN-Prävalenz von 4,2 %/4,1 %. Bei Nichtzutreffen eines vergangenen Krankenhausaufenthaltes ergab sich eine geschätzte und angepasste MRGN-Prävalenz von 6,0 %/6,2 %. (Tabelle 7). Da für die Poststratifizierung keine Kombination der Prädiktoren Altersverhältnis und Geschlechter auf deutscher Ebene vorhanden waren, sondern diese nur separat vorlagen, wurden die Prädiktoren einzeln zur Berechnung der MRGN-Prävalenzen genutzt. Aus diesem Grund ergaben sich jeweils zwei MRGN-Prävalenzen für das Zutreffen und Nichtzutreffen des untersuchten Risikofaktors. Das Testergebnis (positiv vs. negativ) war als abhängige Variablen gesetzt. Die Robustheitsanalyse deutete auf keine imputationsbasierten Verzerrungen bei den Berechnungen der MRGN-Prävalenzen hin ( $M = -0,77$ ;  $SE = 0,67$ ;  $[-2,16; 0,47]$ ). Die Richtigkeit der ermittelten MRGN-Prävalenzen für die deutsche Bevölkerung wurde folglich angenommen.

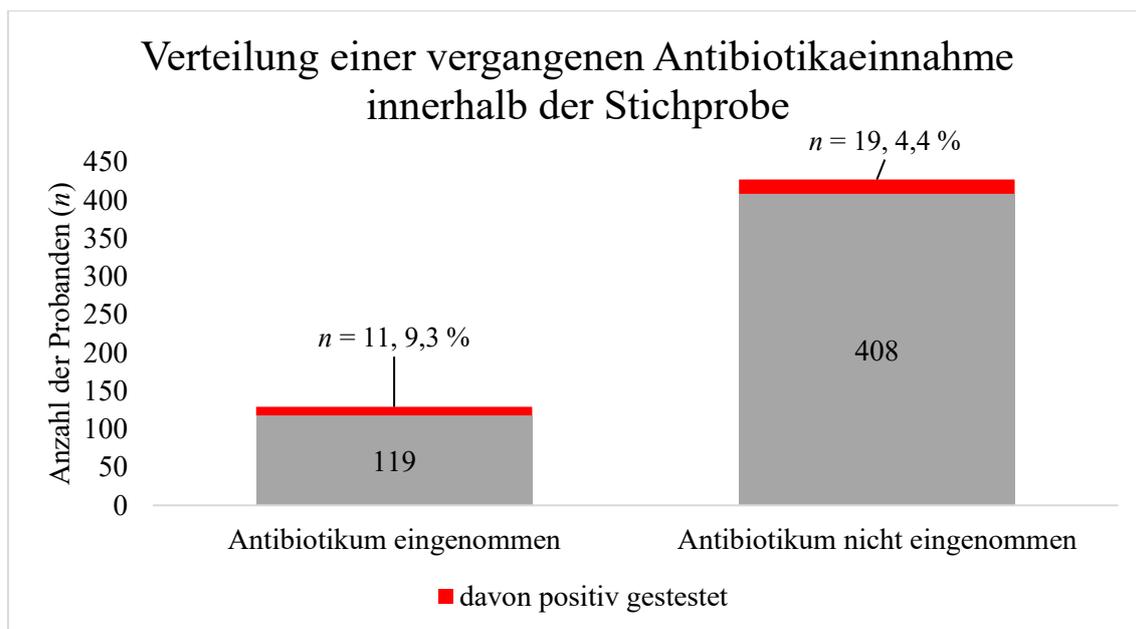
#### 4.1.6. Der Einfluss einer vergangenen Antibiotikaeinnahme auf eine MRGN-Besiedlung

Folgende aufgestellte epidemiologische Hypothese sollte durch die Abfrage einer Antibiotikaeinnahme (in den letzten 12 Monaten) auf dem Fragebogen beantwortet werden:

- Die vergangene Einnahme eines Antibiotikums erhöht das Risiko einer MRGN-Besiedlung.

##### 4.1.6.1. Deskriptive Statistik: Ergebnisse der Fragebögen

Verteilung des Risikofaktors innerhalb der Stichprobe: Für den Risikofaktor einer Antibiotikaeinnahme (in den letzten 12 Monaten) verteilte sich die Stichprobe ( $n = 527$ ) mit einer deutlichen Tendenz zwischen dem zutreffenden und dem nichtzutreffenden Stichprobenanteil (Abbildung 23).



**Abbildung 23: Der Risikofaktor einer vergangenen Antibiotikaeinnahme traf auf die Mehrheit der Testpopulation nicht zu.** 119 (22,5 %) Probanden/-innen nahmen in der Vergangenheit Antibiotika ein. Durch die elf (36,7 %) MRGN-Funde in diesem Stichprobenanteil ergab sich eine MRGN-Prävalenz von 9,3 %. Die deutliche Mehrheit von 408 (77,5 %) Probanden/-innen nahmen keine Antibiotika ein. In diesen Stichprobenanteil fielen 19 (63,3 %) MRGN-Funde aus der sich eine MRGN-Prävalenz von 4,4 % ergab. Die induktive Statistik ergab eine Assoziation einer vergangenen Antibiotikaeinnahme und einer MRGN-Besiedlung ( $OR = 1,93$ ; 95 % -  $KI [0,91; 3,97]$ ). Die grafische Darstellung und ermittelten MRGN-Prävalenzen ergaben sich mittels Bayes'scher logistischer Regression aus dem gepoolten Datensatz.

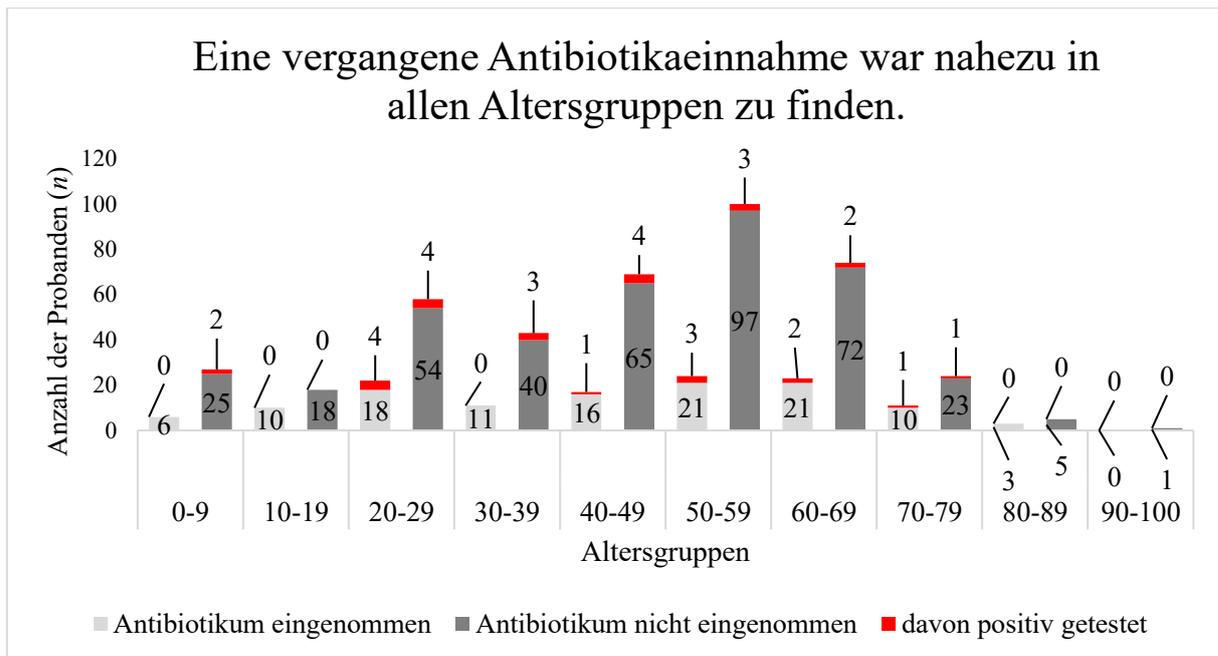
Die Minderheit von 119 (22,5 %) Probanden/-innen hatte in der Vergangenheit ein Antibiotikum eingenommen. Dabei fielen in diesen Stichprobenanteil elf (36,7 %) von 30 MRGN-Funde. Die Mehrheit der Stichprobe stellte den nichtzutreffenden Stichprobenanteil dar. 408 (77,4 %) Probanden/-innen hatten in der Vergangenheit kein Antibiotikum

eingenommen ( $D = \text{Nein-Antworten}$ ). Mit einer Anzahl von 19 (63,3 %) MRGN-Funden fiel zudem auch die Mehrheit der Funde in den nichtzutreffenden Stichprobenanteil.

Verteilung des Risikofaktors zwischen den Altersgruppen: Eine Antibiotikaeinnahme (in den letzten 12 Monaten) verteilte sich heterogen entlang allen Altersgruppen (Abbildung 24). Begründet durch die unterschiedlich hohen Totalzahlen an Probanden/-innen der Altersgruppen schwankte die Größe der zutreffenden und nichtzutreffenden Stichprobenanteile der einzelnen Altersgruppen.

Zutreffender Stichprobenanteil zwischen den Altersgruppen (Ja-Antworten): Der zutreffende Stichprobenanteil ( $n = 119$ ; 22,5 %) des Risikofaktors einer vergangenen Antibiotikaeinnahme verteilte sich nahezu entlang allen Altersgruppen (Abbildung 24). In die Altersgruppen 50 – 59 Jahre und 60 – 69 Jahre fielen mit einer Anzahl von jeweils 21 (17,6 %) die meisten Probanden/-innen, gefolgt von den Altersgruppen 20 – 29 Jahre und 40 – 49 Jahre, die mit 18 (15,1 %) und 16 (13,4 %) Probanden/-innen nah beieinander lagen. Lediglich in die Altersgruppe 90 – 100 Jahre fiel keine vergangene Antibiotikaeinnahme. Die Mindestanzahl an Probanden/-innen in allen zutreffenden Stichprobenanteilen der Altersgruppen betrug zehn. Eine Ausnahme bildeten hier die Altersgruppe 0 – 9 Jahre in die sechs (5,0 %) Probanden/-innen fielen und 80 – 89 Jahre in die drei (2,5 %) Probanden/-innen fielen auf die der Risikofaktor zutraf. Durchschnittlich fielen zwölf Probanden/-innen in jeden zutreffenden Stichprobenanteil der übrigen Altersgruppen, die die Mindestanzahl an Probanden/-innen erfüllten.

Nichtzutreffender Stichprobenanteil zwischen den Altersgruppen (Nein-Antworten): Der nichtzutreffende Stichprobenanteil ( $n = 408$ ; 77,5 %), auf den eine vergangene Antibiotikaeinnahme nicht zutraf, bildete in jeder Altersgruppe im Vergleich zum zutreffenden Stichprobenanteil die Mehrheit (Abbildung 24). Der größte nichtzutreffende Stichprobenanteil war mit 97 (23,8 %) Probanden/-innen in der Altersgruppe 50 – 59 Jahre zu finden. Dieser folgten die Altersgruppen 60 – 69 Jahre mit 72 (17,6 %) Probanden/-innen und 40 – 49 Jahre mit 65 (15,9 %) Probanden/-innen. Mit Ausnahme der Altersgruppen 80 – 89 Jahre und 90 – 100 Jahre lagen die Totalzahlen der Probanden/-innen in allen anderen Altersgruppen über zehn. Durchschnittlich enthielt der nichtzutreffende Stichprobenanteil jeder Altersgruppe 40 Probanden/-innen. Die Differenzen bezüglich der Probandenzahlen waren zwischen den beiden Stichprobenanteilen in den Altersgruppen 50 – 59 Jahre und 60 – 69 Jahre am größten. Mit zunehmend jüngerem und älterem Alter der Altersgruppen nahm die Differenz zwischen den beiden Stichprobenanteilen ab.



**Abbildung 24: Verteilung der zutreffenden und nichtzutreffenden Stichprobenanteile einer vergangenen Antibiotikaeinnahme und der MRGN-Funde innerhalb der Altersgruppen.** Eine zutreffende vergangene Antibiotikaeinnahme verteilte sich heterogen entlang den definierten Altersgruppen. In diese zutreffenden Stichprobenanteile fielen elf (36,7 %) MRGN-Funde. Der deutlich größere Stichprobenanteil einer nichtzutreffenden Antibiotikaeinnahme verteilte sich ebenfalls heterogen entlang allen Altersgruppen und beinhaltete 26 von 30 MRGN-Funde. Für die grafische Darstellung wurde der erste Imputationsdurchgang genutzt.

Verteilung der MRGN-Funde zwischen den Altersgruppen: Die 30 MRGN-Funde verteilten sich entlang allen Altersgruppen mit den Ausnahmen der Altersgruppen 80 – 89 Jahre und 90 – 100 Jahre, in denen keine MRGN nachgewiesen wurden (Abbildung 24). Elf (36,7 %) der 30 MRGN-Funde waren im **zutreffenden Stichprobenanteil** zu finden. Dabei wies die Altersgruppe 20 – 29 Jahre mit vier (36,4 %) MRGN-Funden die meisten MRGN-Besiedlungen auf. Die restlichen Funde teilten sich mit einer Anzahl von drei (27,3 %) in der Altersgruppe 50 – 59 Jahre, zwei (18,2 %) in der Altersgruppe 60 – 69 Jahre und jeweils einen (9,1 %) in den Altersgruppen 40 – 49 Jahre und 70 – 79 Jahre auf. Neben den bereits erwähnten Altersgruppen 80 – 89 Jahre und 90 – 100 Jahren fielen zudem keine MRGN-Funde in den zutreffenden Stichprobenanteil der Altersgruppen 0 – 9 Jahre und 30 – 39 Jahre. Die Mehrheit von 19 (63,3 %) MRGN-Funden fiel in den **nichtzutreffenden Stichprobenanteil**. Dabei verteilten sich diese nahezu gleichmäßig zwischen den Altersgruppen. Mit jeweils vier (21,1 %) MRGN-Funden fielen die meisten in die Altersgruppen 20 – 29 Jahre und 40 – 49 Jahre. Jeweils drei (15,8 %) Funde waren in den Altersgruppen 30 – 39 Jahre und 50 – 59 Jahre zu finden. Die übrigen MRGN-Funde verteilten sich mit einer Anzahl von zwei (10,5 %) in der Altersgruppe 60 – 69 Jahre und jeweils einen (5,3 %) in den Altersgruppen 40 – 49 Jahre und 70 – 79 Jahre. Einzig die Altersgruppen 20 – 29 Jahre und 50 – 59 Jahre wiesen in beiden Stichprobenanteilen dieselbe Anzahl an MRGN-Funden auf.

#### **4.1.6.2. Induktive Statistik: Eine Antibiotikaeinnahme war mit der erhöhten Gefahr einer MRGN-Besiedlung assoziiert**

Um die Einflussgröße einer vergangenen Antibiotikaeinnahme (in den letzten 12 Monaten) auf eine MRGN-Besiedlung zu ermitteln, wurden die MRGN-Prävalenzen im zutreffenden und nichtzutreffenden Stichprobenanteil ermittelt (Tabelle 7). Nach der Bereinigung und Imputation des Originaldatensatzes ergaben sich ermittelt durch die Bayes'sche logistische Regression bei Zutreffen einer vergangenen Antibiotikaeinnahme eine MRGN-Prävalenz für die Stichprobe von 9,3 %. Bei Nichtzutreffen des Risikofaktors betrug die ermittelte MRGN-Prävalenz 4,4 %. Die Robustheitsanalyse deutete auf keine vorliegenden Verzerrungen der ermittelten Prävalenzen durch die imputierten Daten hin ( $M = 0,78$ ;  $SE = 0,41$ ;  $[-0,04; 1,55]$ ). Die Richtigkeit der ermittelten MRGN-Prävalenzen für die Stichprobe wurde somit angenommen. Bei der Beurteilung eines Zusammenhangs zwischen einer vergangenen Antibiotikaeinnahme und einer MRGN-Besiedlung zeigte sich mittels Bayes'scher logistischer Regression eine erhöhte Gefahr einer MRGN-Besiedlung durch das Zutreffen des untersuchten Risikofaktors ( $OR = 1,93$ ;  $[0,91; 3,97]$ ).

Die Bayes'sche logistische Regression und Poststratifizierung ergaben bei Zutreffen einer vergangenen Antibiotikaeinnahme für die allgemeine Bevölkerung Deutschlands eine geschätzte und angepasste MRGN-Prävalenz von 9,0 %. Bei Nichtzutreffen dieses Risikofaktors ergab sich eine geschätzte und angepasste MRGN-Prävalenz von 4,8 %. Dabei wurde die Altersverteilung auf deutscher Ebene als Prädiktor für die Anpassung der Prävalenzen genutzt. Das Testergebnis (positiv vs. negativ) war als abhängige Variablen gesetzt. Auch für die ermittelten MRGN-Prävalenzen in der deutschen Bevölkerung deuteten sich nach der Robustheitsanalyse ebenfalls keine imputationsbasierten Verzerrungen an ( $M = 0,65$ ;  $SE = 0,42$ ;  $[-0,19 - 1,46]$ ). Die Richtigkeit der ermittelten MRGN-Prävalenzen für die deutsche Allgemeinbevölkerung wurde angenommen.

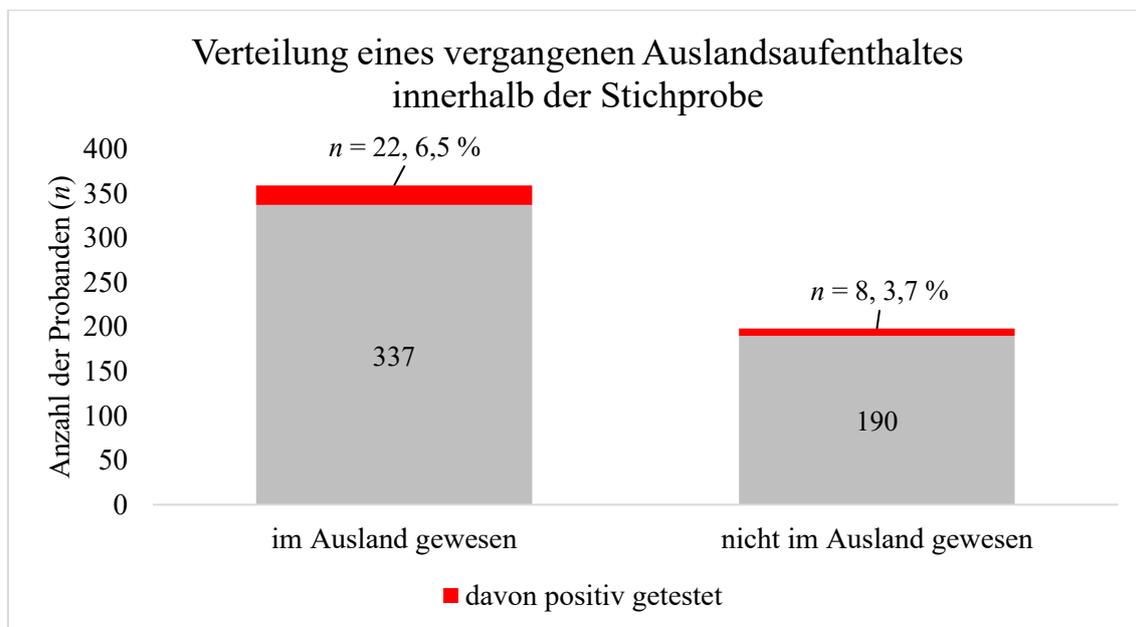
#### 4.1.7. Der Einfluss eines vergangenen Auslandsaufenthaltes auf eine MRGN-Besiedlung

Die folgende aufgestellte epidemiologische Hypothese sollte durch die Abfrage eines Auslandsaufenthaltes (in den letzten 12 Monaten) auf dem Fragebogen beantwortet werden:

- Ein vergangener Auslandsaufenthalt erhöht das Risiko für eine MRGN-Besiedlung.

##### 4.1.7.1. Deskriptive Statistik: Ergebnisse der Fragebögen

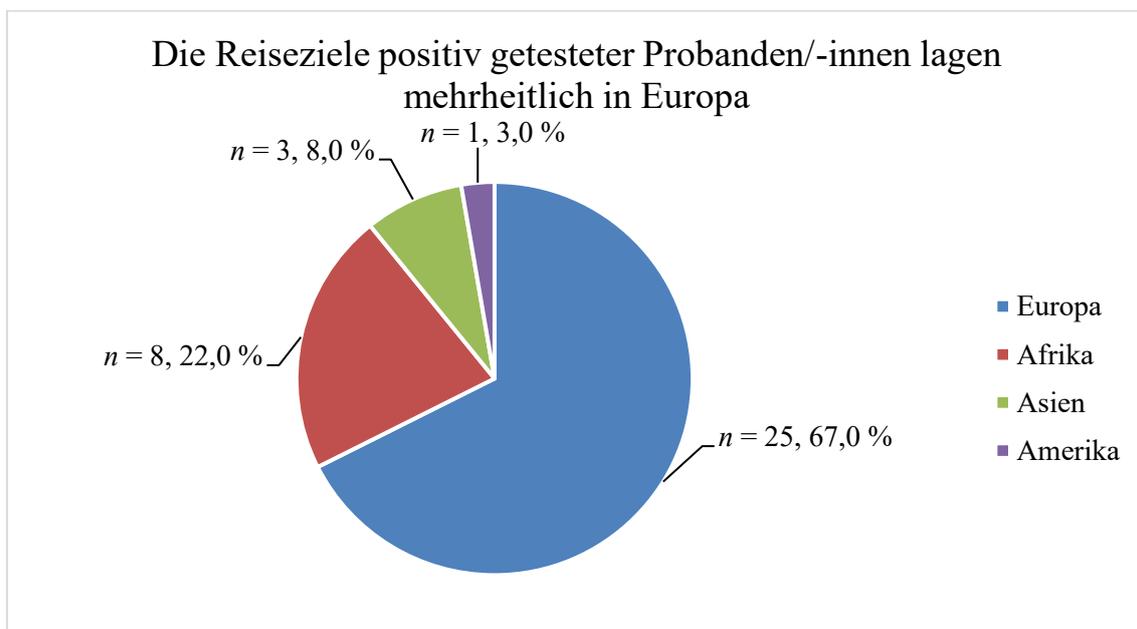
Verteilung des Risikofaktors innerhalb der Stichprobe: Bezogen auf den Risikofaktor eines Auslandsaufenthaltes (in den letzten 12 Monaten) verteilte sich die Stichprobe ( $n = 527$ ) zwischen den zutreffenden und nichtzutreffenden Stichprobenanteilen mit einer deutlichen Tendenz (Abbildung 25).



**Abbildung 25: Der Risikofaktor eines vergangenen Auslandsaufenthaltes traf auf die Mehrheit der Testpopulation zu.** Die Mehrheit von 337 (63,9 %) der Probanden/-innen war in den letzten 12 Monaten im Ausland. In diesen Stichprobenanteil fiel auch eine Mehrheit von 22 (73,3 %) MRGN-Funden, die in einer MRGN-Prävalenz von 6,5 % resultierte. Auf 190 (36,1 %) Probanden/-innen traf der untersuchte Risikofaktor nicht zu. Auch eine Minderheit von acht (26,7 %) MRGN-Funden fiel in diesen Stichprobenanteil. Aus den MRGN-Funden ergab sich eine MRGN-Prävalenz von 3,7 %. Die induktive Statistik ergab eine Assoziation eines vergangenen Auslandsaufenthaltes und einer MRGN-Besiedlung ( $OR = 1,69$ ;  $[0,80 - 3,78]$ ). Die grafische Darstellung und ermittelten MRGN-Prävalenzen ergaben sich mittels Bayes'scher logistischer Regression aus dem gepoolten und Datensatz.

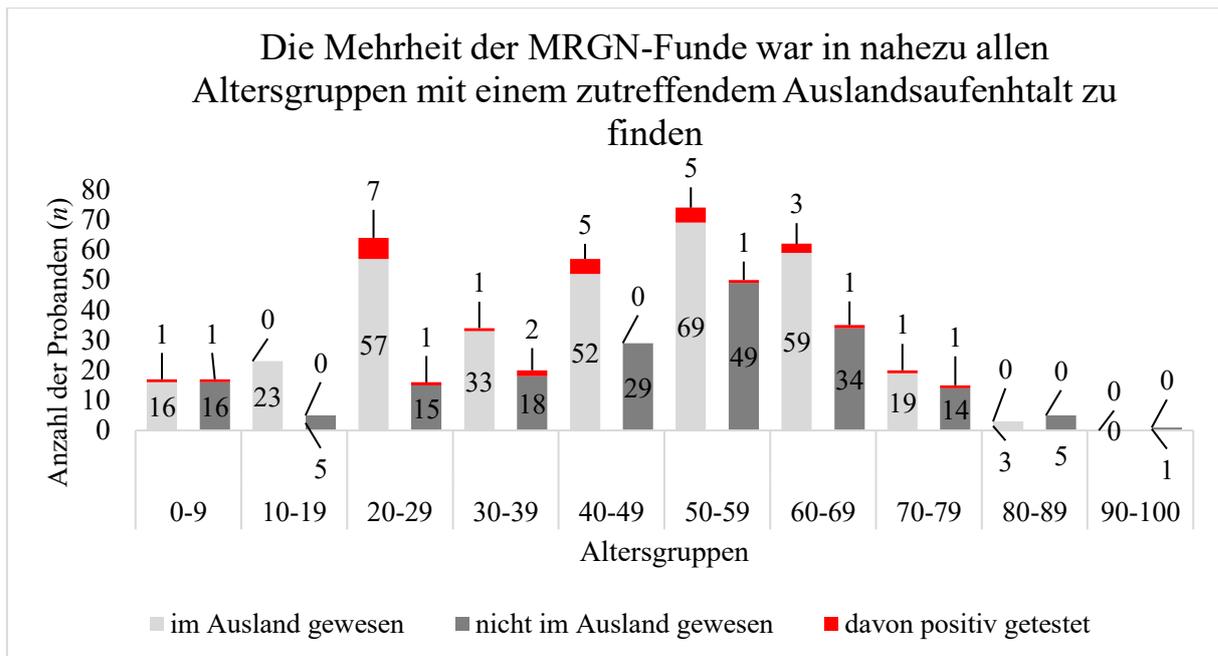
Auf eine deutliche Mehrheit von 337 (63,9 %) Probanden/-innen traf ein vergangener Auslandsaufenthalt zu ( $D = \text{Ja}$ -Antworten). Dabei fielen auch 22 (73,3 %) von 30 MRGN-Funden in diesen Stichprobenanteil. In den Stichprobenanteil, auf den der Risikofaktor nicht zutraf, fielen lediglich 190 (36,1 %) Probanden/-innen. Auch in Bezug auf die MRGN-Funde fiel eine Minderheit von acht (26,7 %) Funden in den nichtzutreffenden Stichprobenanteil.

Darstellung der unterschiedlichen Reiseziele aller positiv getesteten Probanden/-innen: Die angegebenen Reiseziele der positiv getesteten Probanden/-innen ( $n = 30$ ) verteilten sich auf mehrere Kontinente (Abbildung 26). Dabei lag die Mehrheit der Reiseziele mit einer Anzahl von 25 (67,0 %) in Europa. Der Kontinent, der am zweithäufigsten bereist wurde, war Afrika mit einer Anzahl von acht (22,0 %) Angaben. Danach folgten Asien mit einer Anzahl von drei (8,0 %) und Amerika mit einer (3,0 %) Angabe. Bei der Beurteilung des Einflusses der unterschiedlichen Reiseziele auf eine MRGN-Besiedlung war zu beachten, dass Mehrfachnennungen möglich waren.



**Abbildung 26: Zusammenfassung der Reiseziele aller positiv getesteter Probanden/-innen.** 23/30 (76,7 %) positiv getesteten Probanden/-innen sind in den letzten 12 Monaten im Ausland gewesen. Mit 25 (67,0 %) Angaben lagen die meisten Reiseziele innerhalb Europas, gefolgt von Afrika mit acht (22,0 %) Angaben. Deutlich geringer fielen Reisen nach Asien (8,0 %) und Amerika (3,0 %) aus. Mehrfachnennungen waren möglich.

Verteilung des Risikofaktors zwischen den Altersgruppen: Die zutreffenden und nichtzutreffenden Stichprobenanteile des Risikofaktors eines vergangenen Auslandsaufenthaltes erstreckten sich heterogen entlang allen definierten Altersgruppen (Abbildung 27). Begründet durch die unterschiedlich hohen Totalzahlen an Probanden/-innen der Altersgruppen schwankte die Größe der zutreffenden und nichtzutreffenden Stichprobenanteile der einzelnen Altersgruppen. Lediglich in der Altersgruppe 0 – 9 Jahre war die Verteilung der Probanden/-innen zwischen beiden Stichprobenanteilen ausgeglichen.



**Abbildung 27.:** Verteilung der zutreffenden und nichtzutreffenden Stichprobenanteile eines vergangenen Auslandsaufenthaltes und aller MRGN-Funde innerhalb der Altersgruppen. Beim Zutreffen eines vergangenen Auslandsaufenthaltes zeigte sich eine heterogene Verteilung entlang aller Altersgruppen. Diese Heterogenität zeigte sich auch in der Verteilung der Mehrheit der MRGN-Funde ( $n = 22$ ; 73,3 %), die in diesen Stichprobenanteilen fielen. Das Nichtzutreffen des Risikofaktors zeigte eine ähnliche Heterogenität entlang allen Altersgruppen. Es lag keine Assoziation der MRGN-Funde mit bestimmten Altersgruppen vor. Für die grafische Darstellung wurde der erste Imputationsdurchgang genutzt.

Zutreffender Stichprobenanteil zwischen den Altersgruppen (Ja-Antworten): Die 337 (63,9 %) Probanden/-innen, die in der Vergangenheit im Ausland gewesen sind, waren mit Ausnahme der Altersgruppe 90 – 100 Jahre in allen Altersgruppen vertreten (Abbildung 27). In der Altersgruppe 50 – 59 Jahre war der zutreffende Stichprobenanteil mit 69 (20,5 %) Probanden/-innen am größten, gefolgt von den Altersgruppen 20 – 29 Jahre und 60 – 69 Jahre, deren zutreffenden Stichprobenanteile mit 57 (16,9 %) und 59 (17,5 %) Probanden/-innen sehr nah beieinanderlagen. In allen Altersgruppen betrug die Mindestanzahl an Probanden/-innen zehn. Dabei stellte die Altersgruppe 80 – 89 Jahre eine Ausnahme dar. Hier traf der Risikofaktor auf lediglich drei (0,9 %) Probanden/-innen zu. Die durchschnittliche Probandenanzahl in allen zutreffenden Stichprobenanteilen der Altersgruppen betrug 33. Mit Ausnahme der höheren Altersgruppen 80 – 89 und 90 – 100 Jahre stellte der zutreffenden Stichprobenanteil in allen Altersgruppen verglichen zum nichtzutreffenden Stichprobenanteil die Mehrheit dar. Die größte Differenz zwischen den beiden Stichprobenanteilen war in den Altersgruppe 20 – 29 Jahre zu finden.

Nichtzutreffender Stichprobenanteil zwischen den Altersgruppen (Nein-Antworten): Die 190 (36,1 %) Probanden/-innen, auf die der Risikofaktor nicht zutraf, waren ebenfalls entlang allen Altersgruppen zu finden (Abbildung 27). Mit Ausnahme der Altersgruppe 0 - 9 Jahre war

eine Zunahme der Probandenanzahlen in den nichtzutreffenden Stichprobenanteilen bis zur Altersgruppe 50 - 59 Jahre zu beobachten. Danach wurden die nichtzutreffenden Stichprobenanteile mit zunehmendem Alter wieder geringer. Der größte nichtzutreffende Stichprobenanteil war in der Altersgruppe 50 – 59 Jahre mit einer Anzahl von 49 (25,8 %) Probanden/-innen zu finden, gefolgt von der Altersgruppe 60 - 69 Jahre mit einer Anzahl von 34 (17,9 %) Probanden/-innen und der Altersgruppe 40 – 49 Jahre mit 29 (15,3 %) Probanden/-innen. Dabei betrug die Mindestanzahl in allen nichtzutreffenden Stichprobenanteilen fünf Probanden/-innen. Eine Ausnahme bildete die Altersgruppe 90 – 100 Jahre. Hier war zu berücksichtigen, dass lediglich ein/-e Proband/-in in diese Altersgruppe fiel. Durchschnittlich fielen 18 Probanden/-innen in jeden nichtzutreffenden Stichprobenanteil der Altersgruppen.

Verteilung der MRGN-Funde zwischen den Altersgruppen: Die MRGN-Funde verteilten sich nahezu entlang allen Altersgruppen (Abbildung 27). Dabei fielen in Bezug auf den Risikofaktor eines vergangenen Auslandsaufenthaltes keine Funde in die Altersgruppen 10 – 19 Jahre, 80 – 89 Jahre und 90 – 100 Jahre. Mit einer Anzahl von 22 (73,3 %) verteilte sich die Mehrheit der MRGN-Funde in den **zutreffenden Stichprobenanteilen**. Dabei fielen die meisten MRGN-Funde mit einer Anzahl von sieben (31,8 %) in die Altersgruppe 20 – 29 Jahre, gefolgt von den Altersgruppen 40 – 49 Jahre und 50 – 59 Jahre mit jeweils fünf (22,7 %) MRGN-Funden. Die übrigen MRGN-Funde verteilten sich in geringeren Anzahlen auf die anderen Altersgruppen.

Die acht (26,7 %) MRGN-Funde der **nichtzutreffenden Stichprobenanteile** verteilten sich mit jeweils einem (12,5 %) Fund auf die Altersgruppen 0 – 9 Jahre, 20 – 29 Jahre, 50 – 59 Jahre, 60 – 69 Jahre und 70 – 79 Jahre. Lediglich in dem Stichprobenanteil der Altersgruppe 30 – 39 Jahre fielen zwei (25,0 %) MRGN-Funde. Dabei war die Altersgruppe 0 – 9 die Einzige, die eine gleichmäßige Verteilung von MRGN-Funden zwischen beiden Stichprobenanteilen aufwies.

#### **4.1.7.2. Induktive Statistik: Ein vergangener Auslandsaufenthalt war mit der erhöhten Gefahr einer MRGN-Besiedlung assoziiert**

Zur Ermittlung der Einflussgröße eines vergangenen Auslandsaufenthaltes auf eine MRGN-Besiedlung wurden die MRGN-Prävalenzen der zutreffenden und nichtzutreffenden Stichprobenanteile ermittelt (Tabelle 7). Nach der Bereinigung und Imputation des Originaldatensatzes wurde eine MRGN-Prävalenz des Stichprobenanteils, auf den ein vergangener Auslandsaufenthalt zutraf, mittels Bayes'scher logistischer Regression von 6,5 %

ermittelt. Die MRGN-Prävalenz des nichtzutreffenden Stichprobenanteils betrug 3,7 %. Die Robustheitsanalyse deutete nicht auf mögliche Verzerrungen der Ergebnisse durch die Imputationen hin ( $M = 0,65$ ;  $SE = 0,46$ ;  $[-0,19 - 1,60]$ ). Die Richtigkeit der ermittelten MRGN-Prävalenzen für die Stichprobe wurde angenommen. Für die Beurteilung der Stärke des Zusammenhangs eines Auslandsaufenthaltes und einer MRGN-Besiedlung mittels Bayes'scher logistischer Regression zeigte sich eine erhöhte Gefahr einer MRGN-Besiedlung durch das Zutreffen des Risikofaktors ( $OR = 1,69$ ;  $KI [0,80 - 3,78]$ ).

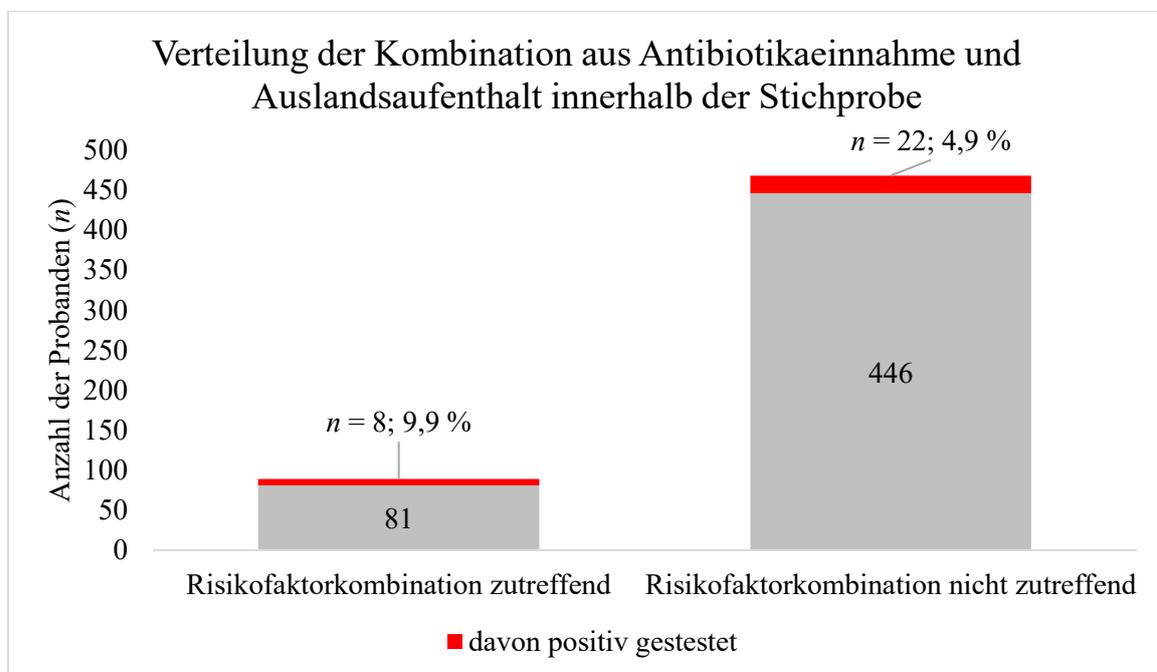
Die Bayes'sche logistische Regression und Poststratifizierung ergaben für das Zutreffen eines vergangenen Auslandsaufenthaltes eine geschätzte und angepasste MRGN-Prävalenz für die allgemeine Bevölkerung Deutschlands von 6,7 %/ 6,7 %. Für den Teil der deutschen Bevölkerung, auf die der Risikofaktor nicht zutraf, ergab sich eine geschätzte und angepasste MRGN-Prävalenz von 4,1 %/4,3 %. Dabei wurden für die Anpassung des Risikofaktors an die deutsche Bevölkerung das Geschlechter- und das Altersverhältnis separat als Prädiktor genutzt, weil eine Kombination beider Prädiktoren auf deutscher Ebene für die Durchführung der Poststratifizierung nicht verfügbar waren. Aus diesem Grund ergaben sich jeweils zwei MRGN-Prävalenzen für das Zutreffen und Nichtzutreffen des Risikofaktors. Das Testergebnis (positiv vs. negativ) war als abhängige Variablen gesetzt. Die Robustheitsanalyse deutete nicht auf vorhandene imputationsbasierte Verzerrungen der ermittelten MRGN-Prävalenzen hin ( $M = 0,55$ ;  $SE = 0,46$ ;  $[-0,32 - 1,50]$ ). Die Richtigkeit der ermittelten MRGN-Prävalenzen für die deutsche Bevölkerung wurde folglich angenommen.

#### **4.1.8. Der Einfluss der Kombination vergangener Antibiotikaeinnahmen und vergangener Auslandsaufenthalte auf eine MRGN-Besiedlung**

Nach der statistischen Auswertung aller hypothesenbasierten Risikofaktoren wurde zusätzlich die Kombination der Risikofaktoren einer vergangenen Antibiotikaeinnahme und eines vergangenen Auslandsaufenthaltes analysiert. Grund für diese zusätzliche Auswertung war der hohe einzelne Einfluss beider Risikofaktoren auf eine MRGN-Besiedlung. Aufgrund fehlender Beispielzahlen für die Poststratifizierung erfolgte die Auswertung dieser Kombination lediglich auf deskriptivem Wege.

#### 4.1.8.1. Deskriptive Statistik: Ergebnisse der Fragebögen

Verteilung der Risikofaktorkombination innerhalb der Stichprobe: Bezogen auf eine Kombination des Zutreffens der beiden Risikofaktoren einer vergangenen Antibiotikaeinnahme und eines vergangenen Auslandsaufenthaltes verteilte sich vorliegende Stichprobe ( $n = 527$ ) mit einer deutlichen Tendenz (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). Auf eine deutliche Mehrheit von 446 (84,4 %) Probanden/-innen traf die Kombination beider Risikofaktoren nicht zu. Dabei fielen auch 22 (4,9 %) aller MRGN-Funde in diesen Stichprobenanteil. In den Stichprobenanteil, auf den eine Kombination des Zutreffens beider Risikofaktoren zutraf, fielen 81 (15,6 %) Probanden sowie acht (26,7 %) MRGN-Funde. Aus diesen Verteilungen ergab sich eine MRGN-Prävalenz für den zutreffenden Stichprobenanteil von 9,9 % und für den nichtzutreffenden Anteil von 4,9 %.



**Abbildung 28: Eine Kombination des Zutreffens einer vergangenen Antibiotikaeinnahme und eines vergangenen Auslandsaufenthaltes traf auf die Minderheit der Testpopulation zu.** Die Minderheit von 81 (15,6 %) Probanden/-innen gaben an, Antibiotika eingenommen zu haben und im Ausland gewesen zu sein. In diesen Stichprobenanteil fiel auch mit acht (26,7 %) MRGN-Funden die Minderheit der Positivfunde. Aus diesem Verhältnis resultierte eine MRGN-Prävalenz von 9,9 % für den zutreffenden Stichprobenanteil. Auf 446 (84,4 %) Probanden/-innen traf eine zutreffende Kombination beider Risikofaktoren nicht zu. Auch die Mehrheit von 22 (73,3 %) MRGN-Funden fiel in diesen Stichprobenanteil. Für diesen Stichprobenanteil ergab sich eine MRGN-Prävalenz von 4,9 %. Die grafische Darstellung und ermittelten MRGN-Prävalenzen ergaben sich mittels Bayes'scher logistischer Regression aus dem gepoolten und Datensatz.

**Tabelle 7: Übersicht der statistischen Kennwerte aller hypothesenbasierten Ergebnisse.** a) Für die Stichprobe, welchen einen Teil der niedersächsischen Allgemeinbevölkerung darstellt, wurden nach Bereinigung des Datensatzes die MRGN-Prävalenzen und Odds Ratio (*OR*) resultierend aus den Risikofaktoren mittels Bayes'scher logistischer Regression ermittelt und geschätzt. b) Für die allgemeine Bevölkerung Deutschlands wurde die MRGN-Prävalenzen mittels Bayes'scher logistischer Regression und Poststratifizierung basierend auf dem Alters- und Geschlechterverhältnis als Prädiktor geschätzt und angepasst. Das Testergebnis (positiv vs. negativ) war jeweils als abhängige Variablen gesetzt. Die Beurteilung der Stabilität und Plausibilität der ermittelten MRGN-Prävalenzen der Stichprobe und der allgemeinen Bevölkerung Deutschlands basierte auf dem Mittelwert (*M*), der Standardabweichung (*SE*) und dem 95 % Konfidenzintervall (95 % - *KI*) der Posteriorverteilungen.

Risikofaktoren	Stichprobe						Allgemeinbevölkerung Deutschlands			
	<i>n</i>	Modus ( <i>D</i> )	<i>OR</i>	95 % - <i>KI</i>	MRGN- Prävalenz (%) (Nds.)	Posteriorverteilungen		MRGN- Prävalenz (%) (D.)	Posteriorverteilungen	
						<i>M</i> ( <i>SE</i> )	95 % - <i>KI</i>		<i>M</i> ( <i>SE</i> )	95 % - <i>KI</i>
<b>Berufliche Tätigkeit im Gesundheitswesen</b>	527	Nein	0,80	[0,38; 1,66]	5,2 %	1,64 (0,48)	[1,59; 1,65]	5,0 %	-0,32 (0,46)	[-1,25; 0,54]
<b>Krankenhausaufent- halt (in den letzten 12 Monaten)</b>	527	Nein	0,62	[0,21; 1,58]	3,0 %	-0,74 (0,67)	[-2,21; 0,43]	4,2/4,1 %	-0,77 (0,67)	[-2,16; 0,47]
<b>Antibiotikaeinnahme (in den letzten 12 Monaten)</b>	527	Nein	1,93	[0,91; 3,97]	9,0 %	0,78 (0,41)	[-0,04; 1,55]	9,0 %	0,65 (0,42)	[-0,19; 1,46]
<b>Auslandsaufenthalt (in den letzten 12 Monaten)</b>	527	Ja	1,69	[0,80; 3,78]	6,0 %	0,65 (0,46)	[-0,19; 1,60]	6,7 %/6,7 %	0,55 (0,46)	[-0,32; 1,50]

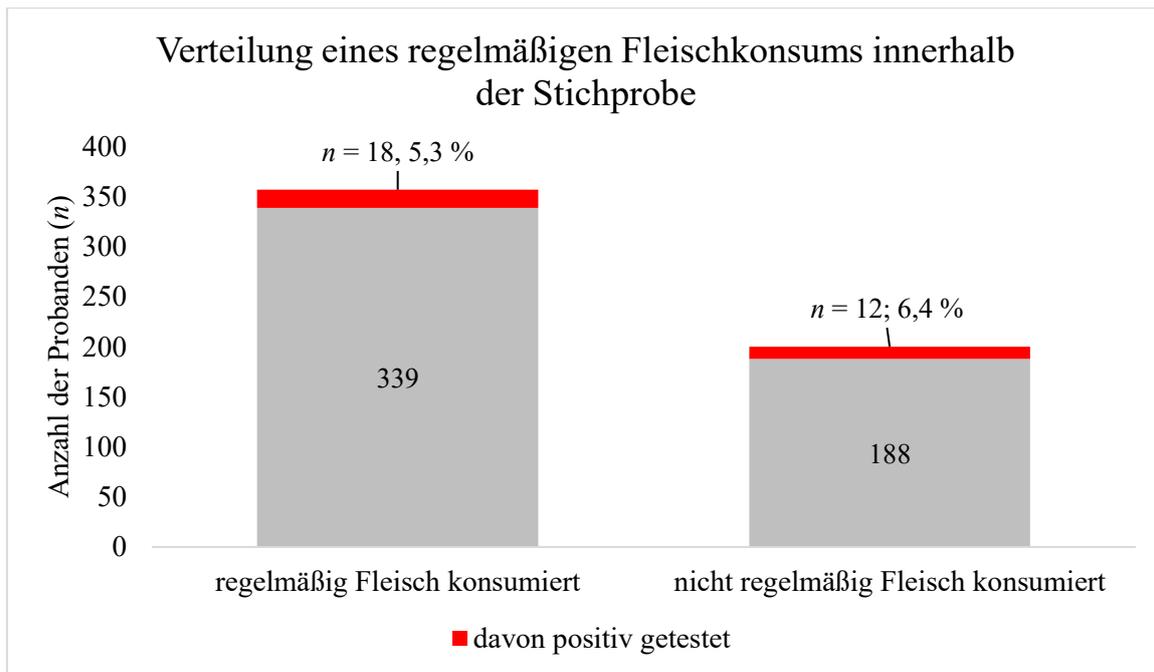
## 4.2. Von der Poststratifizierung ausgeschlossene Risikofaktoren

Für die Risikofaktoren einer beruflichen Tätigkeit in der Land- oder Abwasserwirtschaft, eines regelmäßigen Fleischkonsums, Bäder in Naturgewässern und dem Besitz von Haustieren wurde aus unterschiedlichen Gründen die Poststratifizierung nicht durchgeführt und somit keine MRGN-Prävalenzen für die deutsche Allgemeinbevölkerung ermittelt. Nach Bereinigung und Imputation des Originaldatensatzes wurden die MRGN-Prävalenzen und OR mittels Bayes'scher logistischer Regression für die Stichprobe ermittelt. Infolgedessen waren die ermittelten MRGN-Prävalenzen mit denen der hypothesenbasierten MRGN-Prävalenzen vergleichbar und die Einflussgröße der unterschiedlichen Risikofaktoren konnten abgeschätzt werden. Die folgenden Kapitel fassen die statistischen Kenngrößen zusammen, die im Rahmen der Auswertung für diese Risikofaktoren möglich waren.

### 4.2.1. Der Einfluss eines regelmäßigen Fleischkonsums auf eine MRGN-Besiedlung

Deskriptive Statistik: Für den Risikofaktor eines regelmäßigen Fleischkonsums (> 3 mal pro Woche) verteilte sich die Stichprobe ( $n = 527$ ) heterogen zwischen dem zutreffenden und nichtzutreffenden Stichprobenanteil (Abbildung 29). Eine Mehrheit von 339 (64,4 %) Probanden/-innen konsumierte regelmäßig Fleisch ( $D = \text{Ja}$ -Antworten). In diesen zutreffenden Stichprobenanteil fiel mit einer Anzahl von 18 (60,0 %) auch die Mehrheit der MRGN-Funde. Die Probandenanzahl im nichtzutreffenden Stichprobenanteil betrug 188 (35,6 %) Probanden/-innen. Zwölf (40,0 %) der 30 MRGN-Funde fielen in diesen Stichprobenanteil.

Mögliche induktive Statistik: Die Bayes'sche logistische Regression ergab für den zutreffenden Stichprobenanteil eine MRGN-Prävalenz von 5,0 %, während sie für den nichtzutreffenden Stichprobenanteil bei 6,4 % lag. Für die deutsche Bevölkerung konnten aufgrund fehlender Zahlen zum Alters- oder Geschlechterverhältnisses des Risikofaktors in der deutschen Bevölkerung keine Prävalenzen ermittelt werden. Die Bayes'sche logistische Regression ergab ein OR von ( $OR = 0,81; KI [0,40 - 1,68]$ ) (Tabelle 8) und lieferte Hinweise auf eine möglicherweise nicht erhöhte Gefahr einer direkten MRGN-Besiedlung durch den untersuchten Risikofaktor.

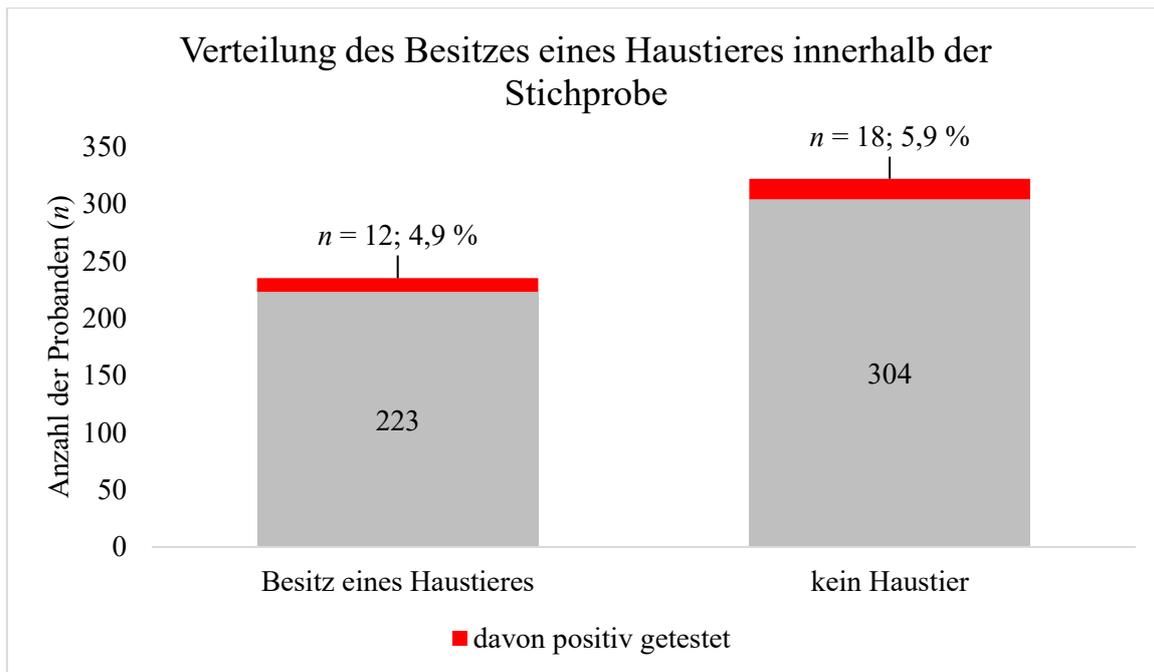


**Abbildung 29: Der Risikofaktor eines regelmäßigen Fleischkonsums traf auf die Mehrheit der Testpopulation zu.** Die Mehrheit von 339 (64,4 %) Probanden/-innen hatte regelmäßig Fleisch konsumiert. Die 18 (60,0 %) MRGN-Funde in diesem Stichprobenanteil resultierten in einer MRGN-Prävalenz von 5,3 %. In den nichtzutreffenden Stichprobenanteil fielen 188 (35,6 %) Probanden/-innen. Zwölf (40,0 %) MRGN-Funde fielen in diesen Stichprobenanteil und resultierten in einer MRGN-Prävalenz von 6,4 %. Das OR ( $OR = 0,81$ ;  $[0,40 - 1,68]$ ) deutete auf keine erhöhte Gefahr des untersuchten Risikogebietes für eine MRGN-Besiedlung hin. Für die grafische Darstellung wurde der gepoolte Datensatz genutzt.

#### 4.2.2. Der Einfluss vom Besitz eines Haustieres auf eine MRGN-Besiedlung

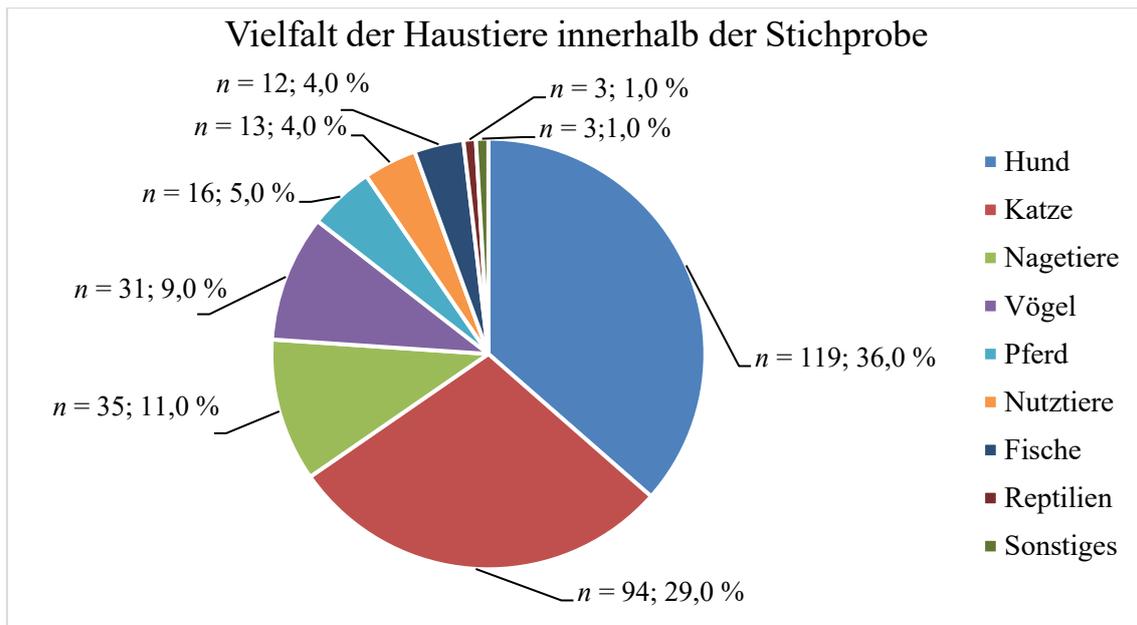
Deskriptive Statistik: Für den Risikofaktor des Besitzes eines Haustieres verteilte sich die Stichprobe ( $n = 527$ ) nahezu gleichmäßig zwischen dem zutreffendem und nichtzutreffendem Stichprobenanteil (Abbildung 30). Eine geringe Minderheit von 223 (42,4 %) Probanden/-innen haben angegeben, ein Haustier zu besitzen. In diesen Stichprobenanteil fielen zwölf (40,0 %) der 30 MRGN-Funde. In den nichtzutreffenden Stichprobenanteil befanden sich 304 (57,6 %) Probanden/-innen ( $D = \text{Nein-Antworten}$ ). Die übrigen 18 (60,0 %) MRGN-Funde fielen ebenfalls in diesen Stichprobenanteil.

Mögliche induktive Statistik: Die Bayes'sche logistische Regression ergab für den zutreffenden Stichprobenanteil eine ermittelte MRGN-Prävalenz von 4,9 %. Für den nichtzutreffenden Stichprobenanteil lag die ermittelte MRGN-Prävalenz bei 5,9 %. Aufgrund fehlender Zahlen zum Alters- oder Geschlechterverhältnis des Risikofaktors in der deutschen Bevölkerung konnten keine MRGN-Prävalenzen für diese mittels Poststratifizierung ermittelt werden. Die Bayes'sche logistische Regression lieferte Hinweise auf eine geringere Gefahr einer direkten MRGN-Besiedlung durch den Risikofaktor ( $OR = 0,84$ ;  $[0,41 - 1,70]$ ) (Tabelle 8).



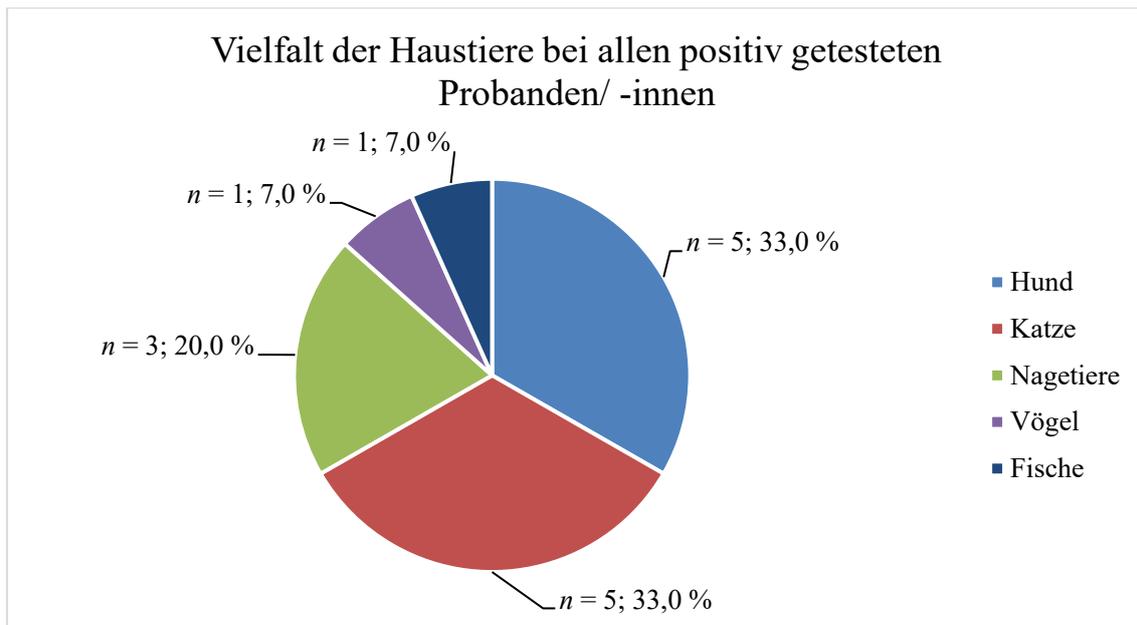
**Abbildung 30: Der Risikofaktor eines Haustierbesitzes verteilte sich nahezu gleichmäßig innerhalb der Testpopulation.** Eine geringe Minderheit von 223 (42,4 %) Probanden/-innen haben angegeben, ein Haustier zu besitzen. Dabei fielen in diesen Stichprobenanteil zwölf (40,0 %) MRGN-Funde, die in einer MRGN-Prävalenz von 4,9 % resultierten. In den nichtzutreffenden Stichprobenanteil waren 304 (57,6 %) Probanden/-innen vorhanden. Aus den 18 (60,0 %) MRGN-Funden in diesem Stichprobenanteil resultierte eine MRGN-Prävalenz von 5,9 %. Dabei deutete sich keine erhöhte Gefahr des untersuchten Risikofaktors auf eine direkte MRGN-Besiedlung an ( $OR = 0,84$ ; [0,41 - 1,70]). Für die grafische Darstellung wurde der gepoolte Datensatz genutzt.

Angaben der verschiedenen Tierarten: Bei der Auswertung aller genannten Haustiere ergab sich eine große Tiervielfalt (Abbildung 31). Dabei war der Hund mit 119 (36,0 %) Angaben das meist angegebene Haustier, gefolgt von der Katze mit 94 (29,0 %) Angaben. An dritter und vierter Stelle waren mit nahezu gleichen Angaben die Nagetiere ( $n = 35$ ; 11,0 %) und die Vögel ( $n = 31$ ; 9,0 %). Die übrigen Tierarten umschlossen mit deutlich geringeren Angaben 16 (5,0 %) Pferde, 13 (4,0 %) Nutztiere, zwölf (4,0 %) Fische und jeweils drei (1,0 %) Reptilien und sonstige Tierarten. Die Gruppe der Nagetiere umfasste Kaninchen, Meerschweinchen und Mäuse. Als Nutztiere wurden Rinder, Schweine, Schafe und Kühe zusammengefasst. Die Gruppe der Vögel setzte sich aus Wellensittichen, Hühner und indischen Laufenten zusammen. Sonstige Tierarten beinhalteten Bienen und Achatschnecken.



**Abbildung 31: Darstellung der Vielfalt an Haustierarten im zutreffenden Stichprobenanteil.** Der Hund war mit einer Anzahl von 119 (36,0 %) die meist angegebene Tierart, gefolgt von Katzen mit einer Anzahl von 94 (29,0 %), Nagetiere mit einer Anzahl von 35 (11,0 %) und Vögeln mit einer Anzahl von 31 (9,0 %). Die übrigen Tierarten verteilten sich mit deutlichen geringeren Anzahlen innerhalb des zutreffenden Stichprobenanteils.

Darstellung der Haustiervielfalt aller positiv getesteten Probanden/-innen: Unter den 30 positiv getesteten Probanden/-innen gaben zwölf (40,0 %) an ein Haustier zu besitzen (Abbildung 32). Dabei waren der Hund und die Katze mit jeweils fünf (33,0 %) Angaben die häufigsten Haustiere, gefolgt von den Nagetieren mit drei (20,0 %) Nennungen. Die Haustiere mit den geringsten Angaben waren Fische und Vögel mit jeweils einer (7,0 %) Nennung. Vier (80,0 %) der fünf Hundebesitzer waren mit einem 3MRGN-Stamm besiedelt, während alle fünf (100,0 %) Katzenbesitzer Bakterien mit dem Phänotypen eines ESBL-Produzenten aufwiesen. Die verbleibenden Probanden/-innen mit anderen Haustierangaben zeigten keinerlei Auffälligkeiten bezüglich einer Besiedlung mit einem bestimmten Resistenzphänotypen.

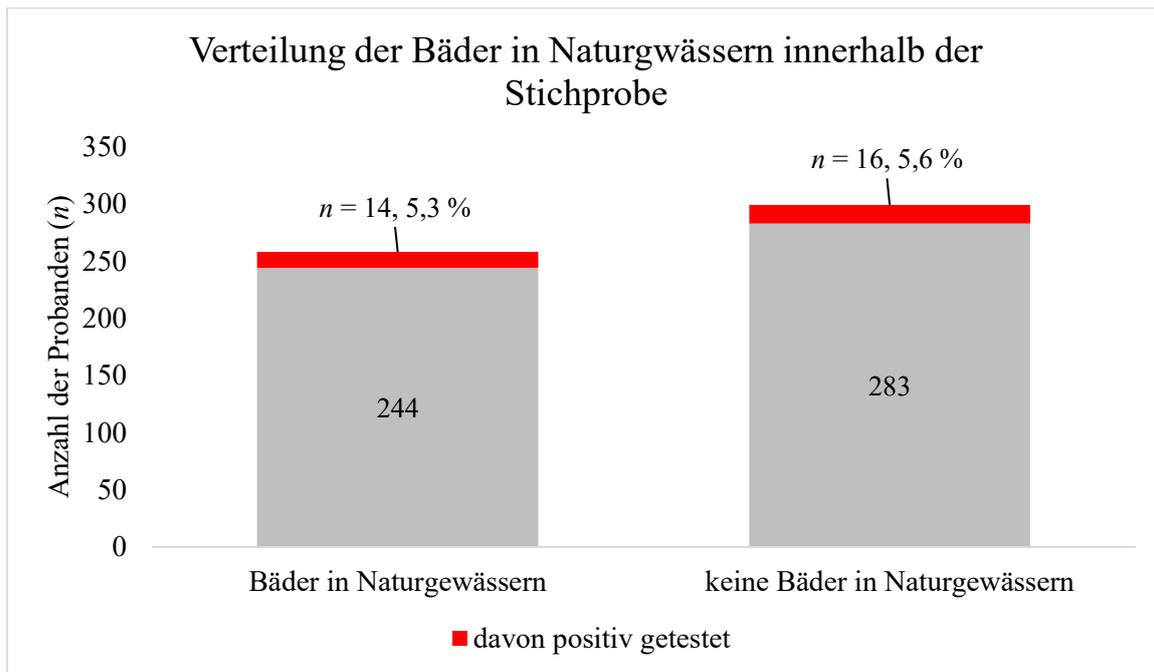


**Abbildung 32: Darstellung der Vielfalt an Haustieren bei allen positiv getesteten Probanden/ innen.** Der Hund und die Katze waren mit fünf (33,0 %) die meist angegebene Tierart. Danach folgten die Nagetiere mit einer Anzahl von drei (20,0 %). Die Haustiere mit den geringsten Anzahlen waren die Vögel und Fische mit jeweils einer Anzahl (7,0 %).

### 4.2.3. Der Einfluss eines Bads in einem Naturgewässer auf eine MRGN-Besiedlung

Deskriptive Statistik: Für den Risikofaktor eines Bads in Naturgewässern (in den letzten 12 Monaten) verteilte sich die Stichprobe ( $n = 527$ ) nahezu homogen zwischen den zutreffenden und nichtzutreffenden Stichprobenanteil (Abbildung 33). Dabei umschloss die Definition eines Naturgewässers (Bade-)Seen, jegliche Meere, Flüsse und Bäche. 244 (46,2 %) Probanden/-innen gaben an, in der Vergangenheit in einem Naturgewässer gebadet haben. In diesen Stichprobenanteil fielen 14 (46,7 %) von 30 MRGN-Funden. In den nichtzutreffenden Stichprobenanteil fielen 283 (53,8 %) Probanden/-innen ( $D = \text{Nein-Antworten}$ ) und 16 (53,3 %) von 30 MRGN-Funden.

Mögliche induktive Statistik: Die Bayes'sche logistische Regression ergab für den zutreffenden Stichprobenanteil eine ermittelte MRGN-Prävalenz von 5,3 % (Tabelle 8). Für den nichtzutreffenden Stichprobenanteil betrug die ermittelte MRGN-Prävalenz 5,6 %. Die Bayes'sche logistische Regression lieferte Hinweise auf nahezu keinen Effekt des Risikofaktors auf eine direkte MRGN-Besiedlung ( $OR = 0,95$ ; [0,47 - 1,90]) (Tabelle 8). Aufgrund fehlender Zahlen zum Alters- oder Geschlechterverhältnis des Risikofaktors in der deutschen Bevölkerung konnten für diesen mittels Poststratifizierung keine MRGN-Prävalenzen für die allgemeine deutsche Bevölkerung ermittelt werden.



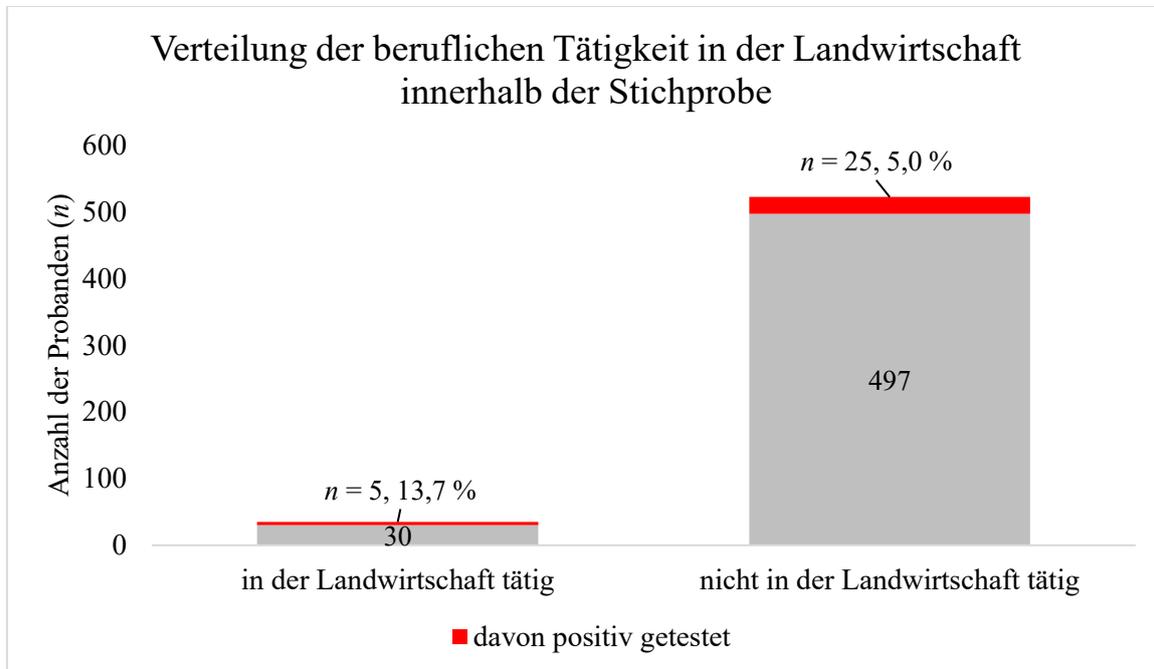
**Abbildung 33: Ein vergangenes Bad in einem Naturgewässer verteilte sich nahezu homogen innerhalb der Testpopulation.** 244 (46,2 %) Probanden/-innen haben in der Vergangenheit in einem Naturgewässer gebadet. Aus den 14 (46,7 %) MRGN-Funden in diesem Stichprobenanteil ergab sich mittels Bayes'scher logistischer Regression eine MRGN-Prävalenz von 5,3 %. Für den nichtzutreffenden Stichprobenanteil von 283 (53,8 %) Probanden/-innen ergab sich aus den 16 (53,3 %) MRGN-Funden eine MRGN-Prävalenz von 5,6 %. Dabei deutete sich keine erhöhte Gefahr einer direkten MRGN-Besiedlung durch den Risikofaktor an ( $OR = 0,95$ ;  $[0,47 - 1,90]$ ). Für die grafische Darstellung wurde der gepoolte Datensatz genutzt.

#### 4.2.4. Der Einfluss einer beruflichen Tätigkeit in der Landwirtschaft auf eine MRGN-Besiedlung

Deskriptive Statistik: Für den Risikofaktor einer beruflichen Tätigkeit in der Landwirtschaft verteilte sich die Stichprobe ( $n = 527$ ) sehr heterogen zwischen dem zutreffenden und dem nichtzutreffenden Stichprobenanteil (Abbildung 34). Eine Minderheit von 30 (5,6 %) Probanden/-innen übten eine berufliche Tätigkeit in der Landwirtschaft aus. In diesen Stichprobenanteil fiel ebenfalls eine Minderheit von fünf (16,7 %) MRGN-Funden. Der nichtzutreffende Stichprobenanteil umfasste 497 (94,4 %) Probanden/-innen. In diesen Stichprobenanteil fielen 25 (83,3 %) von 30 MRGN-Funde.

Mögliche induktive Statistik: Die Bayes'sche logistische Regression ergab für den zutreffenden Stichprobenanteil eine ermittelte MRGN-Prävalenz von 13,7 % (Tabelle 8). Für den nichtzutreffenden Stichprobenanteil lag die ermittelte MRGN-Prävalenz bei 5,0 %. Durch die sehr heterogene Verteilung der Stichprobe auf den zutreffenden und nichtzutreffenden Stichprobenanteil und die daraus unvermeidbaren Verzerrungen der MRGN-Prävalenzen für die Allgemeinbevölkerung Deutschlands wurden diese nicht mittels Poststratifizierung ermittelt. Die Bayes'sche logistische Regression lieferte Hinweise auf einen hohen Einfluss des

Risikofaktors auf eine direkte MRGN-Besiedlung ( $OR = 2,08$ ;  $[0,67 - 5,66]$ ) (Tabelle 8). Jedoch war zu beachten, dass die geringe Repräsentativität der Stichprobe in Bezug auf den untersuchten Risikofaktor zu einem verzerrten OR führte. Die Richtigkeit des ermittelten OR wurde in diesem Fall nicht angenommen.



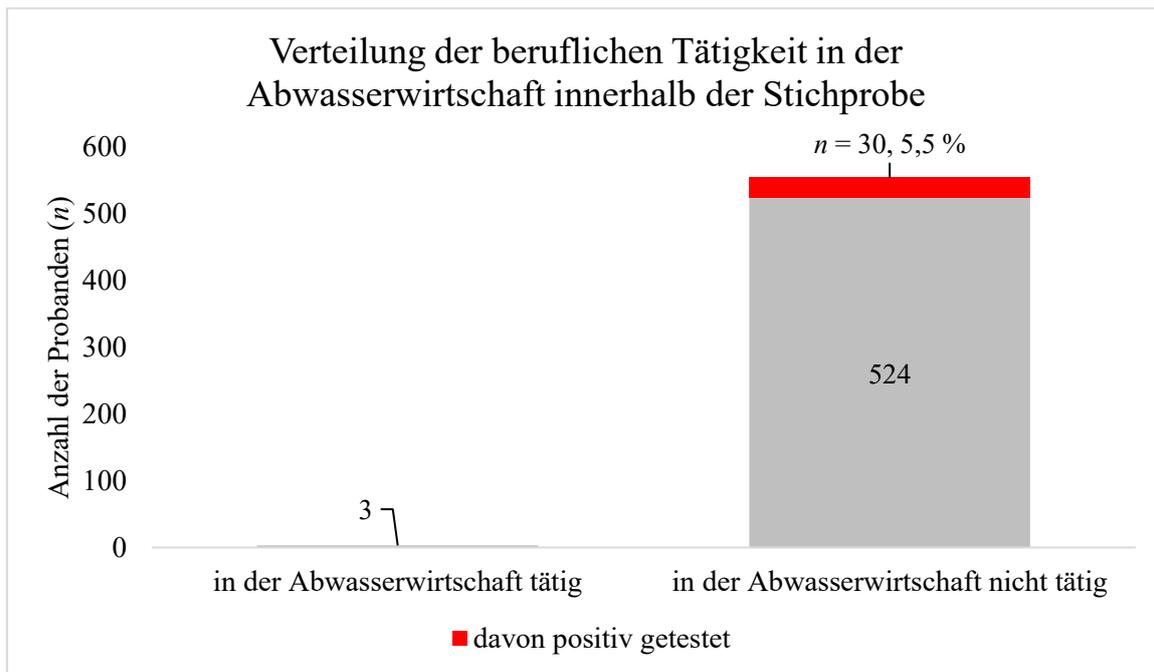
**Abbildung 34: Die berufliche Tätigkeit in der Landwirtschaft traf auf die Mehrheit der Testpopulation nicht zu.** Eine deutliche Minderheit von 30 (5,6 %) Probanden/-innen gab an, in der Landwirtschaft tätig zu sein. Aus dieser geringen Anzahl resultierte aus fünf (16,7 %) MRGN-Funden eine entsprechend hohe MRGN-Prävalenz von 13,7 %. Die Mehrheit der Probanden/-innen ( $n = 497$ ; 94,4 %) fiel in den nichtzutreffenden Stichprobenanteil. Aus den 25 (83,3 %) der 30 MRGN-Funde resultierte eine MRGN-Prävalenz von 5,0 %. Dabei deutete sich ein hoher Einfluss des Risikofaktors auf eine direkte MRGN-Besiedlung an ( $OR = 2,08$ ;  $[0,67 - 5,66]$ ). Aufgrund der nahezu homogenen Verteilung der Stichprobe auf den zutreffenden und nichtzutreffenden Stichprobenanteil können die ermittelten MRGN-Prävalenzen und der Zusammenhang nicht für aussagekräftige Ergebnisse genutzt werden. Für die grafische Darstellung wurde der gepoolte Datensatz genutzt.

#### 4.2.5. Der Einfluss einer beruflichen Tätigkeit in der Abwasserwirtschaft auf eine MRGN-Besiedlung

Deskriptive Statistik: Die Stichprobe verteilte sich für den Risikofaktor einer beruflichen Tätigkeit in der Abwasserwirtschaft sehr homogen innerhalb des zutreffenden und nichtzutreffenden Stichprobenanteils (Abbildung 35). Eine Minderheit von drei (0,6 %) Probanden/-innen gaben an, einer beruflichen Tätigkeit in der Abwasserwirtschaft nachzugehen. In diesen Stichprobenanteil fielen keine MRGN-Funde. In den nichtzutreffenden Stichprobenanteil fielen 524 (99,4 %) Probanden/-innen. Auch die Gesamtheit aller 30 (100,0 %) MRGN-Funde war in diesem Stichprobenanteil zu finden.

Mögliche induktive Statistik: Die Bayes'sche logistische Regression ergab für den zutreffenden Stichprobenanteil eine ermittelte MRGN-Prävalenz von 5,5 %, während sie im

nichtzutreffenden Stichprobenanteil bei 0,0 % lag (Tabelle 8). Begründet durch diese nahezu einseitige Verteilung der Probanden/-innen auf die Stichprobenanteile, wurde kein OR berechnet. Ebenfalls konnten aufgrund von fehlenden Beispielzahlen zum Alter- oder Geschlechterverhältnis des Risikofaktors auf deutscher Ebene keine MRGN-Prävalenzen ermittelt werden. Die geringe Repräsentativität der Stichprobe in Bezug auf den untersuchten Risikofaktor begründete die dringende Überprüfung des dargestellten Einflusses einer beruflichen Tätigkeit in der Abwasserwirtschaft auf eine direkte MRGN-Besiedlung.



**Abbildung 35: Verteilung der beruflichen Tätigkeit in der Abwasserwirtschaft innerhalb der Stichprobe.** Eine deutliche Minderheit von drei (0,6 %) Probanden/-innen hat angegeben, einer beruflichen Tätigkeit in der Abwasserwirtschaft nachzugehen. In den nichtzutreffenden Stichprobenanteil fielen 524 (99,4 %) Probanden/-innen und die Gesamtheit aller 30 (100,0 %) MRGN-Funde. Daraus resultierte eine MRGN-Prävalenz von 5,5 %. Es konnten keine induktiven Maßzahlen berechnet werden, da keine MRGN-Funde in den zutreffenden Stichprobenanteil fielen. Für die grafische Darstellung wurde der gepoolte Datensatz genutzt.

**Tabelle 8: Übersicht der statistischen Kennwerte aller von der Poststratifizierung ausgeschlossenen Risikofaktoren.** Mittels Bayes'scher logistischer Regression wurden die MRGN-Prävalenzen der zutreffenden und nichtzutreffenden Stichprobenanteile sowie die zugehörigen Odd Ratios (OR) ermittelt. Für die berufliche Tätigkeit in der Abwasserwirtschaft konnte aufgrund der homogenen Verteilung der MRGN-Funde kein OR berechnet werden. Durch fehlende Zahlen zur Alters- oder Geschlechterverteilung der Risikofaktoren bezogen auf die deutsche Allgemeinbevölkerung wurde keine MRGN-Prävalenzen für diese mittels Poststratifizierung ermittelt und geschätzt.

Risikofaktor	<i>n</i>	Modus ( <i>D</i> )	OR	95 % - KI	MRGN-Prävalenz (%) (Nds.)	
					Trifft zu	Trifft nicht zu
<b>Regelmäßiger Fleischkonsum (&gt; 3-mal pro Woche)</b>	527	Ja	0,81	[0,40 – 1,68]	5,0	6,4
<b>Besitz von Haustieren</b>	527	Nein	0,84	[0,41 – 1,70]	4,9	5,9
<b>Bad in Naturgewässern (in den letzten 12 Monaten)</b>	527	Nein	0,95	[0,47 – 1,90]	5,3	5,6
<b>Berufliche Tätigkeit in der Landwirtschaft</b>	527	Nein	2,08	[0,67 – 5,66]	13,7	5,0
<b>Berufliche Tätigkeit in der Abwasserwirtschaft</b>	527	Nein	/	/	0,0	5,5

### **4.3. Zusätzlich erhobene Daten im Rahmen der vorliegenden Dissertation**

Um eine Kontamination produzierter Lebensmittel mit pathogenen Krankheitserregern zu vermeiden, lassen viele Betriebe in der Lebensmittelindustrie ihre Mitarbeiter/-innen regelmäßig auf pathogene Krankheitserreger untersuchen. Auch in der Laborarztpraxis Osnabrück werden solche Untersuchungen durchgeführt. Dabei werden die zu untersuchenden Stuhlproben anonym eingeschickt, sodass lediglich der Absender bekannt ist. Da ein täglicher Kontakt zu Nutztieren oder auch der Kontakt zu gewonnenem Fleisch bei der Fleischgewinnung einen Risikofaktor für eine MRGN-Besiedlung darstellt, wurden die eingesandten Stuhlproben von Mitarbeitern/-innen aus der Lebensmittelindustrie im Rahmen der vorliegenden Dissertation zusätzlich auf das Vorkommen von ESBL-Produzenten und/oder MRGN-Stämmen untersucht.

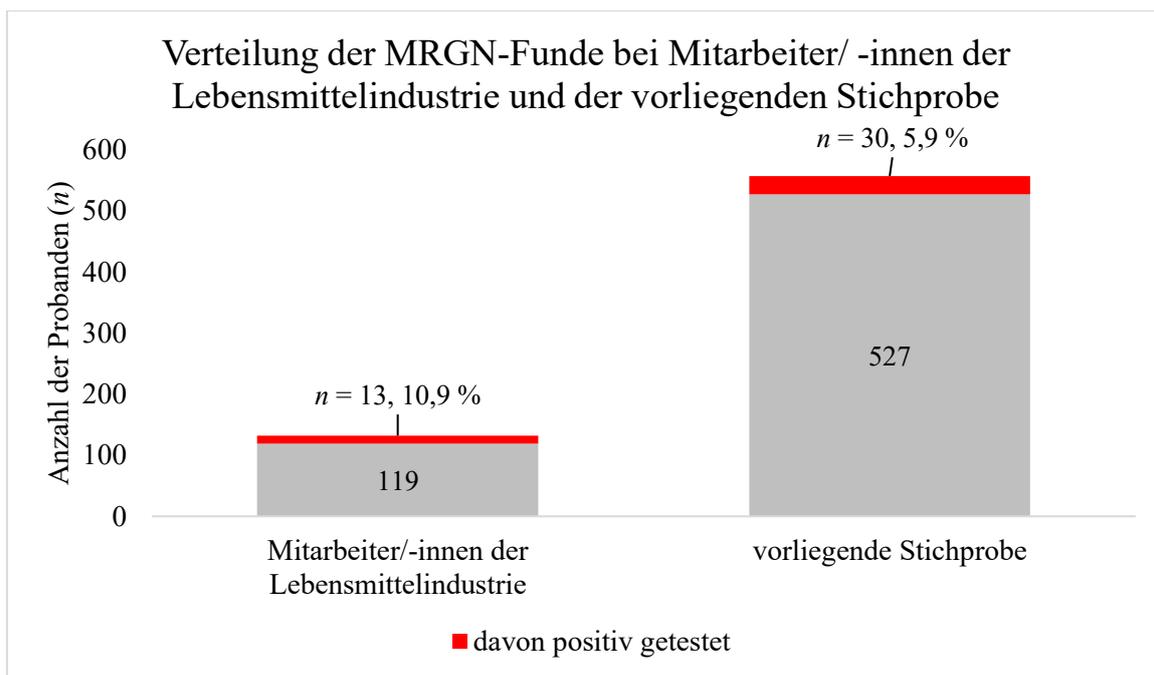
Bei den gewonnenen Daten handelte es sich um zusätzliche Daten, die nicht zur vorliegenden Stichprobe gehören und auch nicht in deren Auswertung einfließen. Aus diesen Gründen ist die Darstellung der Ergebnisse rein deskriptiv. Da für diese Stuhlproben die ausgefüllten Fragebögen nicht vorlagen, gaben die Ergebnisse der kulturellen Analyse nur Hinweise auf den eventuellen Einfluss einer beruflichen Tätigkeit in der Lebensmittelindustrie. Das Vorhandensein eines weiteren Risikofaktors der positiv getesteten Mitarbeiter/-innen konnte nicht ausgeschlossen werden. Neben den Stuhlproben der Mitarbeiter/-innen aus der Lebensmittelindustrie wurden zusätzlich auch Kotproben von Haustieren auf ein MRGN-Vorkommen untersucht. Diese zusätzliche Datenaufnahme hatte den Hintergrund, dass viele Haustiere ähnliche Nahrung bekommen wie die, die ihre Besitzer konsumieren. In diesem Zusammenhang sollten die zusätzlichen Daten die Risikofaktoren des Besitzes eines Haustieres und eines regelmäßigen Fleischkonsums erweitert werden. Die Kotproben der verschiedenen Tierarten wurden durch die Mithilfe des Freundes-, Bekannten- und Kollegen/-innenkreis gesammelt.

#### **4.3.1. Die Untersuchung des Einflusses einer beruflichen Tätigkeit in der Lebensmittelindustrie auf eine MRGN-Besiedlung**

Insgesamt wurden 119 anonym eingesandte Stuhlproben von Mitarbeitern/-innen aus der Lebensmittelindustrie auf ein MRGN-Vorkommen untersucht (Abbildung 36). Dabei wurde bei 13 (10,9 %) Mitarbeitern/-innen MRGN kulturell nachgewiesen. Dies resultierte in einer MRGN-Prävalenz von 10,9 %. Unter den MRGN-Funden dominierte *E. coli* als einziges nachgewiesenes multiresistentes gramnegatives Stäbchenbakterium. Von der Gesamtheit aller

MRGN-Funde ( $n = 13$ ) wurde *E. coli* mit der phänotypischen Eigenschaft eines ESBL-Produzenten in sieben (53,8 %) Isolaten nachgewiesen. Sechs (46,1 %) Isolate wiesen neben dem ESBL-Phänotypen die zusätzliche Resistenzeigenschaft eines 3MRGN-Stammes nach.

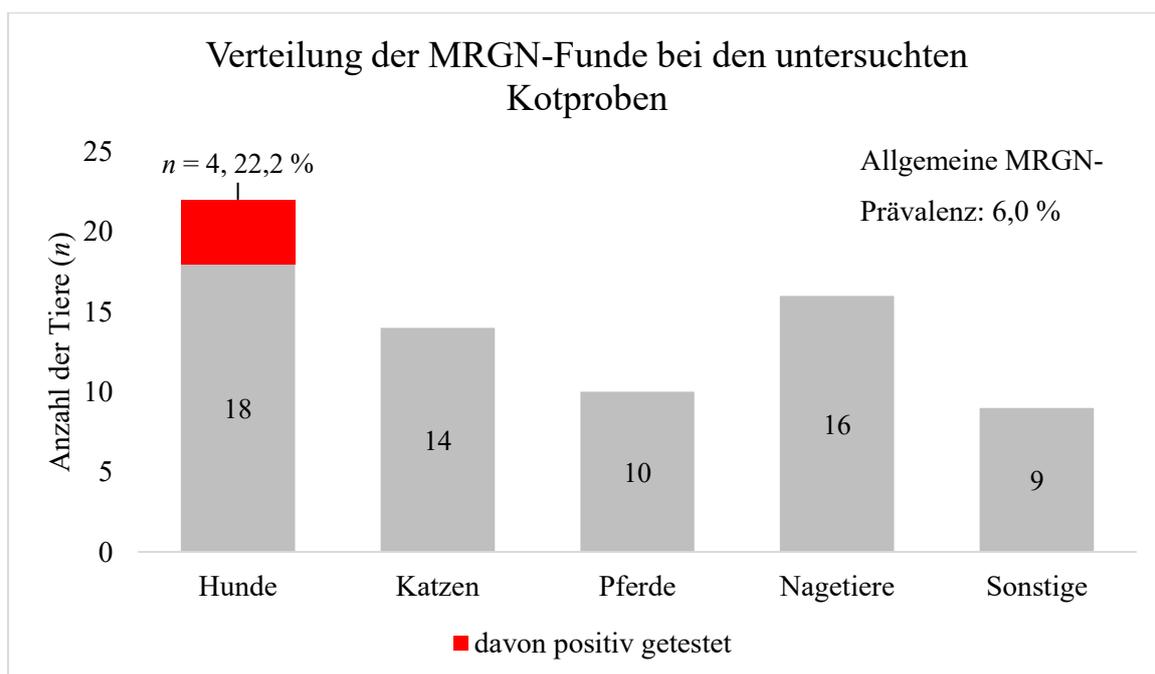
Abbildung 36 fasst vergleichend die zusätzlich erhobenen Daten und die Stichprobe der vorliegenden Dissertation zusammen. Dieser Vergleich zeigt trotz der unterschiedlichen Stichprobenumfänge deutlich, dass Mitarbeiter/-innen von Betrieben aus der Lebensmittelindustrie mit einer MRGN-Prävalenz von 10,9 % häufiger mit MRGN besiedelt sind als Personen aus einer breiteren Bevölkerungsgruppe, die im vorliegenden Fall eine MRGN-Prävalenz von 5,9 % aufwies. Die deutlich höhere MRGN-Prävalenz der Mitarbeiter/-innen deutet auf die erhöhte Gefahr einer direkten MRGN-Besiedlung durch eine berufliche Tätigkeit in der Lebensmittelindustrie hin. Da es sich um zusätzlich erhobene Daten handelte und ausgefüllte Fragebögen der Mitarbeiter/-innen nicht vorlagen, wurde keine statistische Analyse mittels Bayes'scher logistischer Regression und Poststratifizierung durchgeführt.



**Abbildung 36: Mitarbeiter/-innen, die einer beruflichen Tätigkeit in der Lebensmittelindustrie nachgingen, waren vermehrt mit MRGN besiedelt.** Von den 119 zusätzlich untersuchten Stuhlproben wurden bei 13 (10,9 %) MRGN nachgewiesen. Dies resultierte in einer MRGN-Prävalenz von 10,9 %. Verglichen mit der MRGN-Prävalenz der vorliegenden Stichprobe von 5,9 % deuteten diese Ergebnisse ein erhöhtes Risiko durch eine berufliche Tätigkeit in der Lebensmittelindustrie für eine MRGN-Besiedlung an.

### 4.3.2. Die Untersuchung der Kotproben von Haustieren auf ein MRGN-Vorkommen

Insgesamt wurden 67 Kotproben von unterschiedlichen Tierarten auf ein MRGN-Vorkommen untersucht. Der Datensatz beinhaltete 18 (26,9 %) Hunde, 14 (20,9 %) Katzen, zehn (14,9 %) Pferde, 16 (23,9 %) Nagetiere und neun (13,4 %) sonstige Tierarten. Die Nagetiere setzen sich aus Kaninchen, Meerschweinchen, Mäuse und einen Zwerghamster zusammen. Unter sonstige Tierarten fielen Kühe, eine Schildkröte, ein Wellensittich und afrikanische Achatschnecken. Bei vier (6,0 %) von 67 Kotproben wurden kulturell MRGN nachgewiesen (Abbildung 37). Dabei fielen alle MRGN-Funde in die Gruppe der Hunde. Dies resultierte in einer MRGN-Prävalenz von 22,2 % innerhalb dieser Gruppe. Für die Gesamtheit aller untersuchten Tiere ergab sich folglich eine MRGN-Prävalenz von 6,0 %. Bei den nachgewiesenen MRGN handelte es sich ausschließlich um *E. coli*-Isolate von denen drei (75,0 %) in der Form eines ESBL-Produzenten und einmal (25,0 %) neben dem ESBL-Phänotyp mit der zusätzlichen Resistenzeigenschaft eines 3MRGN-Stammes nachgewiesen wurden.



**Abbildung 37: Nur Hunde wiesen eine MRGN-Besiedlung auf.** Die Stichprobe der 67 zusätzlich untersuchten Kotproben von Haustieren setzte sich aus einer Vielzahl an Tierarten zusammen. Neben den Hunden ( $n = 18$ ; 26,9 %), die den größten Stichprobenanteil darstellten, wurden Kotproben von Katzen ( $n = 14$ ; 20,9 %), Pferden ( $n = 10$ ; 14,9 %), Nagetieren ( $n = 16$ ; 23,9 %) und sonstigen Tierarten ( $n = 9$ ; 13,4 %) untersucht. Die vier (6,0 %) MRGN-Funde fielen durchgängig in die Gruppe der Hunde und resultierten in einer MRGN-Prävalenz von 22,2 %. Für die Gesamtheit aller untersuchten Kotproben ergab sich eine MRGN-Prävalenz von 6,0 %.

## 5. Diskussion

Mit der vorliegenden Dissertation konnten erstmalig Hinweise über die tatsächliche Verbreitung ESBL-produzierender *Enterobacterales* in einer breiten symptomlosen Bevölkerungsgruppe und die Einflussgrößen unterschiedlicher Risikofaktoren auf eine mögliche MRGN-Besiedlung erlangt werden. Die Basis der Ziele der vorliegenden Dissertation stellte das Fehlen exakter Zahlen zur allgemeinen MRGN-Prävalenz sowie den Einflussgrößen unterschiedlicher, bereits als solche belegten Risikofaktoren in der breiten Bevölkerung Niedersachsens dar. Aus diesem Grund wurden Probanden/-innen rekrutiert, die sich zum Zeitpunkt der Studienteilnahme nicht in ärztlicher Behandlung oder im Krankenhaus befanden und nach diesen Kriterien als gesund galten. Personen mit chronischen Erkrankungen, wie beispielsweise Diabetes, wurden ebenfalls als geeignet für die Studienteilnahme angesehen. Insgesamt konnten 527 Probanden/-innen für die Studienteilnahme gewonnen werden, welche die freiwillige Abgabe einer Stuhlprobe und das Ausfüllen eines beiliegenden Fragebogens umfasste. Die Zusammenstellung der abgefragten Risikofaktoren für eine mögliche MRGN-Besiedlung und die Methoden zum kulturellen MRGN-Nachweis erfolgte auf Basis bereits durchgeführter Studien (Tabelle 1) (Arcilla et al. 2017, Fischer et al. 2017, Gruber et al. 2013, Hamprecht et al. 2016, Krüger et al. 2016). Zur Verdeutlichung der Einflussgrößen unterschiedlicher Risikofaktoren auf eine MRGN-Besiedlung bei Personen, die keiner speziellen Risikogruppen angehörten, erfolgte die Auswertung des kulturellen, mikrobiologischen Nachweisergebnisses in Kombination mit den probenzugehörigen Fragebögen. Bei der Verteilung der MRGN-Funde innerhalb der Stichprobe ergab sich keine Assoziation dieser mit bestimmten Altersgruppen, sondern sie waren entlang allen Altersgruppen zu finden. Es zeigte sich zudem, dass eine berufliche Tätigkeit in einer Institution des Gesundheitswesens und ein vergangener Krankenhausaufenthalt des/-r Probanden/-in einen geringeren Einfluss auf eine MRGN-Besiedlung hatten als bisher angenommen. Daneben wiesen eine vergangene Antibiotikaeinnahme und ein vergangener Auslandsaufenthalt einen erwarteten hohen Einfluss auf eine MRGN-Besiedlung auf. Durch die vorliegenden Fragebögen wurde zudem deutlich, dass eine Kombination dieser zwei Risikofaktoren den Hauptrisikofaktor für eine MRGN-Besiedlung darstellte.

Für die Berechnung des Einflusses der unterschiedlichen Risikofaktoren auf die MRGN-Prävalenzen in der allgemeinen Bevölkerung Deutschlands wurden in dieser Thematik zum ersten Mal die Bayes'sche logistische Regression und Poststratifizierung angewandt. Auf Basis aktueller Zahlen zum Alters- und/oder Geschlechterverhältnis der untersuchten Risikofaktoren

in der breiten deutschen Bevölkerung wurden die MRGN-Prävalenzen basierend auf der vorliegenden Stichprobe statistisch geschätzt und an die deutsche Bevölkerung angepasst. Auf diesem Wege ließen sich Aussagen über die Einflussgrößen der Risikofaktoren auf eine MRGN-Besiedlung treffen.

## **5.1.Methodendiskussion**

Die folgenden Kapitel setzen sich kritisch mit den angewandten Methoden zur Ermittlung der MRGN-Prävalenz in einer ambulanten Bevölkerungsgruppe auseinander. Dabei werden mögliche Limitierungen und Vorteile erläutert sowie die Brauchbarkeit der Poststratifizierung und Bayes'sche logistische Regression als statistische Mittel beurteilt. Die diskutierten Methoden gliedern sich in ihrer Reihenfolge identisch zur Reihenfolge, in der sie im Materialien- und Methodenteil der vorliegenden Dissertation gelistet sind.

### **5.1.1.Die Rekrutierung der Testpopulation**

Für die Rekrutierung der 527 Probanden/-innen wurden zahlreiche Informationsveranstaltungen wie die des Runden Tisches des MRE-Netzwerkes Osnabrück, Veranstaltungen für medizinisches Personal in der Laborarztpraxis Osnabrück, Qualitätszirkel der Hygienefachkräfte unterschiedlicher regionaler Krankenhäuser und Hochschulveranstaltungen an der Universität und Hochschule Osnabrück genutzt. Zudem wurde der Freundes- und Bekanntenkreis zur Studienteilnahme animiert. Zusätzlich wurde durch einen öffentlichen Aufruf in der Neuen Osnabrücker Zeitung zur Teilnahme an der Studie gebeten. Ziel war es, auf diesem Weg eine möglichst vielfältig zusammengesetzte Stichprobe zu erlangen, um ein möglichst repräsentatives Abbild der niedersächsischen Allgemeinbevölkerung zu erzielen. Dennoch konnte nicht verhindert werden, dass sich unter den Studienteilnehmern/-innen Personen aus demselben Haushalt befanden zwischen denen eine MRGN-Übertragung stattgefunden haben könnte. Solche Transmissionswege stellen eine bedeutende MRGN-Quelle für eine Besiedlung dar (Köck 2021).

Da vorangegangene Studien sich größtenteils auf die MRGN-Besiedlung bei Personen einer bestimmten Risikogruppe fokussierten, war eine Verallgemeinerung der gewonnenen Erkenntnisse auf eine breite Bevölkerung nicht möglich. Dies sollte in der vorliegenden Dissertation durch die breit gefächerten Rekrutierungsmaßnahmen möglichst vermieden werden. Dennoch war ein leichter Selektionsbias geschuldet durch die Vielzahl an besuchten medizinischen Veranstaltungen nicht vermeidbar. Dies wurde beispielsweise bei der

Geschlechterverteilung innerhalb der Stichprobe deutlich. So war in der vorliegenden Stichprobe eine deutliche Mehrheit an weiblichen Berufstätigen im Gesundheitswesen im Vergleich zu den männlichen Berufstätigen im selbigen Berufsfeld vorhanden. Diese Mehrheit spiegelte sich auch in den aktuellen Zahlen Deutschlands für das Jahr 2021 wider, die einen Frauenanteil beim Gesundheitspersonal von 75,6 % aufzeigten (Destatis 2021 a). Auch die Altersverteilung innerhalb der Stichprobe wurde durch die Wahl der Rekrutierungsveranstaltungen beeinflusst. Es gestaltete sich zudem als deutlich schwieriger Probanden/-innen unter 30 Jahre und über 60 Jahre für die Teilnahme zu gewinnen, während die Probanden/-innen der dazwischen liegenden Altersgruppen größtenteils das Alter aller Anwesenden der besuchten Veranstaltung widerspiegeln. Weiterhin ist anzunehmen, dass die Art des Probenmaterials Einfluss auf die Rekrutierung unterschiedlicher Altersstufen hatte. Mit zunehmendem Alter sank die Hemmung, eine Stuhlprobe abzugeben. Ältere Personen waren häufig gewillter eine Stuhlprobe abzugeben als jüngere Personen.

Durch die Tatsache, dass die Studienteilnahme freiwillig war, lag zudem ein unvermeidbarer Freiwilligen Bias vor. Dieser Bias könnte ebenfalls die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation beeinflussen, da freiwillige Studienteilnehmer/-innen sich mit der untersuchten Thematik meist kritischer auseinandersetzen, diese hinterfragen und durch an ihr Wissen angepasstes Verhalten die Ergebnisse einer Studie ungewollt beeinflussen können (Hippler et al. 1987). Eine weitere Quelle, die die vorliegenden Ergebnisse nachweislich beeinflusst hat, war der Nonresponse-Bias, der durch den Einsatz des Fragebogens aufgetreten war. Die entstandenen Lücken in den Fragebögen wurden zwar mittels Imputationen statistisch gefüllt, jedoch kann eine Verzerrung durch die imputierten Daten trotz der Robustheitsanalyse nicht vollständig ausgeschlossen werden. Eine weitere Beeinflussung der Ergebnisse stellte die Art des Probenverkehrs dar. Neben den eingerichteten Probensammelstellen, die täglich im routinemäßigen Laboralltag der Laborarztpraxis Osnabrück geleert wurden, gab es die Möglichkeit, die abgenommene Stuhlprobe auf postalischem Wege zurück in die Laborarztpraxis zu schicken. Als problematisch erwies sich im Nachhinein ein aufgestelltes Kriterium bezüglich der Haltbarkeit der Stuhlprobe. Das Optimum für eine zuverlässige mikrobiologische Analyse auf ein MRGN-Vorkommen lag bei einer Stuhlprobenabnahme, die maximal 48 Stunden zurücklag. Für den postalischen Weg musste die eingehaltene Frist von 48 Stunden angenommen werden. Eventuellen zeitlichen Verzögerungen seitens der Post im Zustellungsprozess konnten nicht ausgeschlossen werden.

Für nachfolgende Untersuchungen sollte der Schwerpunkt auf die Zusammensetzung der Stichprobe gelegt werden. Eine gleichmäßige Alters- und Geschlechterverteilung sollte dabei von primärem Interesse für eine höchstmögliche Aussagekraft des gewonnenen Datensatzes sein. Durch die Zusammenarbeit mit Schulen und Kindergärten oder dem Verband der Kinderärzte in Niedersachsen könnte die Anzahl der jüngeren Probanden/-innen erhöht werden. Für die Gruppe der älteren Probanden/-innen könnte eine Kooperation mit verschiedenen Pflegeheimen eine Option darstellen. Ebenfalls kann durch diese Rekrutierungsmöglichkeiten und einem zusätzlichen öffentlichen Aufruf der in der vorliegenden Dissertation vorhandene leichte Selektionsbias gänzlich vermieden werden. Die Vermeidung des Freiwilligen- und Nonresponse-Bias gestaltet sich jedoch schwieriger.

### **5.1.2. Das Fragebogeninstrument**

Der eingesetzte Fragebogen zur Ermittlung eventueller Risikofaktoren einer MRGN-Besiedlung basierte auf bereits belegten Risikofaktoren vorangegangener Studien (Arcilla et al. 2017, Dahms et al. 2015, Fischer et al. 2017, Gruber et al. 2013, Hamprecht et al. 2016, Krüger et al. 2016). Daneben wurden die vom NLWKN im Jahr 2019 neu gewonnenen Erkenntnisse über die Verbreitung multiresistenter Bakterien und Resistenzgenen in Natur- und Oberflächengewässern ebenfalls als möglicher Risikofaktor einbezogen. Die Nutzung des vorliegenden Fragebogens wurde erstmalig zur Erfassung der MRGN-Verbreitung in einer breiten Bevölkerungsgruppe und der Erfassung von Einflussgrößen unterschiedlicher Risikofaktoren an einer MRGN-Besiedlung angewandt. Während vorangegangene Studien direkt den Fokus auf Personen bestimmter Risikogruppen gelegt haben, kam in der vorliegenden Dissertation die breit gefächerte Abfrage mehrerer eventuell zutreffender Risikofaktoren erstmalig zum Einsatz. Bei der Erstellung des Fragebogens wurde dabei auf fundamentale Bausteine geachtet. So wurde die leichte Verständlichkeit aller Fragen sichergestellt, sodass relevante Informationen zum Beantworten der Frage zuverlässig aus dem Gedächtnis abgerufen werden konnten (Hippler et al. 1987). Um zudem die Motivation der Probanden/-innen während des Beantwortens der Fragen zu erhalten, wurde der Fragebogenumfang auf ein nötiges Minimum beschränkt. Zu diesem Zweck waren die Antwortmöglichkeiten in Form von Binärfragen zu beantworten. Dennoch muss beim Einsatz eines Fragebogens ein eventuell vorliegender Freiwilligen Bias oder auch Informationsfehler seitens der Probanden/-innen berücksichtigt werden.

Während der statistischen Auswertung wurden vorhandene Fehlerquellen des Fragebogens sichtbar. So hätte sich eine detailliertere Fragestellung bei einigen Risikofaktoren für die statistische Auswertung als sinnvoll erwiesen. Beispielsweise war das Ergebnis der Abfrage eines regelmäßigen Fleischkonsums nicht anwendbar, da ein Verneinen dieses Risikofaktors keine vegetarische oder vegane Ernährungsweise implizierte, sondern lediglich auf einen eventuell geringen Fleischkonsum hindeutete. Die gewonnenen Zahlen konnten folglich nicht zu nationalen Zahlen ins Verhältnis gesetzt werden. Die Orientierung der statistischen Analyse an Beispielzahlen zum Alters- und/oder Geschlechterverhältnis dieses Risikofaktors in Deutschland hätte die ermittelten MRGN-Prävalenzen verzerrt und fälschlich dargestellt. Auch die Risikofaktoren des Besitzes eines Haustieres und der Bäder in Naturgewässern konnten aufgrund des Fehlens nationaler Zahlen nicht zu ihnen ins Verhältnis gesetzt werden. Eine Anpassung des Einflusses dieser Risikofaktoren auf eine MRGN-Besiedlung in der deutschen Allgemeinbevölkerung blieb aus. Beim Risikofaktor einer Antibiotikaeinnahme (in den letzten 12 Monaten) gab es auf dem Fragebogen die zusätzliche Möglichkeit der Angabe vom Namen des Antibiotikums. Dies stellte sich im Nachhinein als eine Fehlerquelle heraus. Oftmals wurde von dem/-r Probanden/-in der Name eines Medikaments angegeben, das nicht zur Gruppe der Antibiotika gehörte. Durch dieses irrtümliche Wissen tätigten die Probanden/-innen ungewollt eine falsche Aussage. Bei fälschlich angegebenen Antibiotikanamen konnte dieser Fehler behoben und der Risikofaktor auf Basis der getätigten Angabe als nichtzutreffend gewertet werden. Jedoch musste davon ausgegangen werden, dass diese Fehlerquelle zu einer weitaus höheren Anzahl fälschlicher Antworten geführt haben könnte, da in vielen Fällen der genaue Name des eingenommenen Antibiotikums nicht mehr bekannt war. Des Weiteren grenzten die nominalskalierten Antwortmöglichkeiten resultierend aus dem binären Charakter der Fragen des Fragebogens die Möglichkeit der statistischen Auswertung enorm ein. So war es nicht möglich, aufgrund des nominalen Skalenniveaus der vorliegenden Daten aussagekräftigere statistische Tests oder Lageparameter wie beispielsweise den Mittelwert anzugeben. Lediglich die Angabe des Modus als Lageparameter war möglich.

In nachfolgenden Untersuchungen sollte bei der Erstellung eines Fragebogens der Fokus auf detailliertere Antwortmöglichkeiten gelegt werden. Dies würde die Durchführung der Poststratifizierung für alle abgefragten Risikofaktoren ermöglichen. Ebenfalls wäre durch ein höheres Skalenniveau der so aufgenommenen Daten eine aussagekräftigere statistische Beurteilung durch eine deutlich höhere anwendbare Anzahl an statistischen Tests möglich. Folglich könnte der Einfluss der Risikofaktoren auf die MRGN-Prävalenz in einer breiten Bevölkerung mit größerer Genauigkeit ermittelt werden.

### 5.1.3. Die Mikrobiologische Analysen

Der kulturelle MRGN-Nachweis und die anschließende Bakterienidentifizierung und Testung ihrer Antibiotikaempfindlichkeit erfolgte primär wie in vorangegangenen Studien beschrieben (Arcilla et al. 2017, Fischer et al. 2017, Hamprecht et al. 2016). Aufgrund dieser vielfältig verwendeten Nachweismethoden, nicht nur in wissenschaftlichen Studien, sondern auch in der alltäglichen Laborroutine, war von einer Richtigkeit und Brauchbarkeit dieser Methoden für die vorliegende Dissertation auszugehen. Um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erlangen, wurde auf identische kulturelle Nachweismethoden zwischen vorangegangenen Studien und der vorliegenden Dissertation geachtet. Daher wurde zur Bakterienidentifizierung die MADLI-TOF-Technologie an Vitek MS genutzt. Ein zugehöriges Antibiogramm wurde mittels Vitek 2 erstellt. Auf dessen Basis und der EUCAST-Richtlinien wurden die nachgewiesenen Bakterienisolate klassifiziert. Dabei schloss die Klassifizierung auch die im Jahr 2019 durchgeführten Änderungen der EUCAST-Richtlinien in der Bewertung der Resistenzeigenschaft „I“ mit ein.

Neben den größtenteils identisch angewandten Nachweismethoden gab es einen Unterschied in der Aufbringung des Probenmaterials auf die Chromagarplatten. Während dies in den vorangegangenen Studien händisch geschah, wurde in der vorliegenden Dissertation erstmalig der Previ Isola genutzt. Der Vorteil dieser Methode war ein standardisiertes Bakterienwachstum auf den selektiven Chromagarplatten, welches die primäre Isolierung und Weiterverarbeitung einzelner Kolonien einer Bakterienspezies zur Identifizierung und Antibiogrammerstellung gewährleistete. Dieses Verfahren stellte auch die zuverlässige Bearbeitung von mehr als einer Bakterienspezies auf den Chromagarplatten sicher. Zudem konnte die Richtigkeit der erstellten Antibiogramme aller Bakterienspezies einer Chromagarplatte auf diesem Wege als richtig angesehen werden. Für nachfolgende Untersuchungen, die zu einer Wissenserweiterung der MRGN-Verbreitung in der Allgemeinbevölkerung Deutschlands führen soll, ist es von großem Nutzen weiterhin die bewährten Nachweismethoden durchzuführen, um so auch eine große Breite an möglicher Vergleichsliteratur vorliegen zu haben.

#### **5.1.4. Die Poststratifizierung - ein geeignetes Modell zur statistischen Auswertung?**

Für die Ermittlung der MRGN-Prävalenzen in der allgemeinen Bevölkerung Deutschlands wurden erstmalig die Bayes'sche logistische Regression und die Poststratifizierung angewandt. Hierbei wurde die vorhandene Stichprobe als Basis für die Hochrechnungen und Anpassungen der Einflussgrößen aller Risikofaktoren auf eine MRGN-Besiedlung in der ambulanten deutschen Bevölkerung genutzt. Diese Hochrechnungen orientierten sich an detaillierten Zahlenangaben zu Geschlecht- und Altersverteilung eines jeden Risikofaktors innerhalb der deutschen Bevölkerung. Dabei stellte das Fehlen exakter Zahlen zur Alters- und/oder Geschlechterverteilung eines jeden Risikofaktors auf niedersächsischer Ebene eine Limitierung in der statistischen Auswertung dar. Da solche Zahlen nicht zuverlässig für jeden Risikofaktor auf niedersächsischer Ebene zu finden waren und für ein leichteres Verständnis aller Ergebnisse, wurden alle MRGN-Prävalenzen letztendlich für die ambulante deutsche Bevölkerung statistisch geschätzt und ermittelt. Erstmalig wurde die Poststratifizierung auf Basis einer schmaleren Stichprobe zur Ermittlung von Bakterienprävalenzen in einer breiten Bevölkerungsgruppe angewandt. Folglich war vergleichbare Literatur zur Beurteilung der Brauchbarkeit der Poststratifizierung nicht vorhanden. Die Brauchbarkeit wurde mittels bestimmter statistischer Werte (Tabelle 4) der vorliegenden Stichprobe und dem Vergleich der ermittelten MRGN-Prävalenzen mit denen vorangegangener Literatur bewertet.

Die Annehmbarkeit und Interpretation der Ergebnisse hingen besonders von der Zusammensetzung und Repräsentativität der genutzten Stichprobe ab. Folglich bildete die vorliegende Stichprobe mit einem Stichprobenumfang von 527 Probanden/-innen nicht die aktuellen Begebenheiten bezüglich der Verteilung aller Risikofaktoren innerhalb der niedersächsischen Bevölkerung ab. So waren beispielweise die Alters- und Geschlechterverteilung der Stichprobe unterschiedlich im Vergleich zu den niedersächsischen Verteilungen. Ähnlich verhielt es sich beim Vergleich der zutreffenden und nichtzutreffenden Stichprobenanteile aller Risikofaktoren innerhalb der Stichprobe und der niedersächsischen Bevölkerung. Auch bezogen auf die allgemeine Bevölkerung Deutschlands war die Repräsentativität der Stichprobe aufgrund des geringen Stichprobenumfangs begrenzt. Jedoch wurde sie durch die durchgeführten Imputationen im bereinigten Datensatz teilweise angehoben. Zur Verhinderung von Verzerrungen der Stichprobe durch die imputierten Daten wurden die Robustheitsanalysen bei der Ermittlung der MRGN-Prävalenzen für die Stichprobe und für die deutsche Bevölkerung durchgeführt. Dennoch war die Berücksichtigung des

Ungleichgewichts zwischen der Stichprobe und der deutschen Bevölkerung bei der Ergebnisinterpretation unabdingbar, da die Robustheitsanalyse einzig mögliche Verzerrungen resultierend aus den Imputationen darstellt und nicht das Ungleichgewicht zwischen der Stichprobe und deutschen Bevölkerung berücksichtigt. Zudem resultierte der geringe Stichprobenumfang in einer teilweise eingeschränkten Möglichkeit der Darstellung statistisch signifikanter Zusammenhänge zwischen den Risikofaktoren und einer direkten MRGN-Besiedlung. Der im Regelfall genutzte p-Wert zur Angabe von statistischen Signifikanzen konnte in der vorliegenden Dissertation nicht genutzt werden, da dieser Wert das Ungleichgewicht zwischen der Stichprobe und der deutschen Bevölkerung nicht berücksichtigt. Folglich würde die Angabe des p-Wertes je nach Risikofaktor deren Einfluss fälschlich stärker oder schwächer darstellen. Lediglich durch die Angabe der Odds Ratio konnte eine eventuell vorliegende Signifikanz angedeutet und ein Zusammenhang zwischen Risikofaktor und MRGN-Besiedlung bewertet werden. Zur Untermauerung der vorliegenden Ergebnisse wurden sie zusätzlich mit vorangegangener Literatur belegt, um somit der geringen Repräsentativität der Stichprobe entgegenzuwirken.

Die mittels Bayes'scher logistischer Regression und Poststratifizierung ermittelten Prävalenzen zeigten teils erwartete und teils überraschende Ergebnisse. Dennoch erwies sich die Poststratifizierung bezogen auf die vorliegende Stichprobe und den ausgewerteten Risikofaktoren einer beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen, eines vergangenen Krankenhausaufenthalts, einer vergangenen Antibiotikaeinnahme und eines vergangenen Auslandsaufenthalts als geeignetes statistisches Mittel zur Ermittlung von Bakterienprävalenzen in einer breiten Bevölkerungsgruppe basierend auf einer schmaleren Stichprobe. Dies zeigten exemplarisch die Ergebnisse der Robustheitsanalysen. So wurde bei dem Vergleich beider MRGN-Prävalenzen der bereinigten Datensätze jeweils mit und ohne fälschliche Postleitzahlen sichtbar, dass die vorher imputierten Daten nicht zu einer Verzerrung der Ergebnisse führten. Lediglich die natürlichen Verzerrungen durch die ungleichen realen Verteilungen aller Risikofaktoren in der Stichprobe und der deutschen Bevölkerung mussten weiterhin bei der Ergebnisinterpretation berücksichtigt werden.

Bezüglich der Risikofaktoren einer vergangenen Antibiotikaeinnahme und eines vergangenen Auslandsaufenthaltes lieferte neben den erwarteten hohen MRGN-Prävalenzen der Literaturvergleich weitere Hinweise zur Annehmbarkeit der ermittelten MRGN-Prävalenzen. Es ist anzunehmen, dass der Einfluss dieser Risikofaktoren so groß ist, dass er nicht durch den vorhandenen Selektionsbias der vorliegenden Dissertation und dem

Ungleichgewicht zwischen der Stichprobe und der realen deutschen Bevölkerung die MRGN-Prävalenzen beeinflusste. Bezogen auf die Risikofaktoren einer beruflichen Tätigkeit in der Land- und Abwasserwirtschaft resultierte die geringe Repräsentativität der Stichprobe jedoch in einer fälschlichen Darstellung der Einflussgrößen beider auf eine MRGN Besiedlung. Resultierend aus dem Ungleichgewicht der Stichprobe wurden beide Einflussgrößen stärker dargestellt, als sie der Realität entsprechen. Diese Begebenheit musste bei der Ergebnisinterpretation berücksichtigt werden. Zudem bedürfen beide Risikofaktoren einer weiteren Überprüfung der Einflussgrößen.

Die ermittelten MRGN-Prävalenzen der vorliegenden Dissertation und die vorangegangener Studien unterscheiden sich deutlich. Der bisher als hoch angenommene Einfluss einer beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen und eines vergangenen Krankenhausaufenthalts auf eine MRGN-Besiedlung scheint seine Einflussgröße mit Fokus auf eine allgemeine Bevölkerung zu verlieren. Jedoch muss in diesem Punkt der eventuell fälschliche Einfluss beider Risikofaktoren durch den vorhandenen Selektionsbias vorangegangener Studien auf Personen und Patienten/-innen aus dem Gesundheitswesen berücksichtigt werden, durch den ein irrtümlich hoher Einfluss beider Risikofaktoren entstanden sein kann. Folglich bedarf es hier weiteren Überprüfungen, da die vorliegende Dissertation die erste wissenschaftliche Arbeit ist, die solch geringe Einflüsse einer beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen und eines vergangenen Krankenhausaufenthalts auf eine MRGN-Besiedlung aufzeigt. Für nachfolgende Untersuchungen sollte auf einen ausreichend großen Stichprobenumfang geachtet werden. Dieser würde die Repräsentativität der Stichprobe erhöhen und gewährleisten, dass Ungleichheiten zwischen der Stichprobe und der breiten zu untersuchenden Bevölkerungsgruppe geringgehalten werden. Folglich könnten Einschränkungen und irrtümliche Aussagen bei der Ergebnisdarstellung vermieden werden. Zusammenfassend stellt die Poststratifizierung auf Basis ihrer Beurteilung in der vorliegenden Dissertation ein geeignetes statistisches Mittel dar, um einen tatsächlichen Eindruck über die MRGN-Verbreitung in Deutschland und den Einflussgrößen verschiedener Risikofaktoren auf eine MRGN-Besiedlung zu erlangen. Jedoch ist eine ausreichend repräsentative Stichprobe für die Annehmbarkeit der ermittelten Bakterienprävalenzen unabdingbar.

## 5.2. Ergebnisdiskussion

In den nachfolgenden Kapiteln werden die Ergebnisse kritisch beurteilt und diskutiert. Zusätzlich wird die Brauchbarkeit der Poststratifizierung am Beispiel eines jeden Risikofaktors beurteilt. Die Ergebnisdiskussion gliedert sich in gleicher Weise wie die Kapitel der Ergebnisdarstellung. Zuerst werden die **hypothesebasierten Ergebnisse** diskutiert. Danach folgt die Diskussion der Ergebnisse der **von der Poststratifizierung ausgeschlossenen Risikofaktoren**. Auf eine separate Diskussion der zusätzlich erhobenen Daten wurde aufgrund der Nichtzugehörigkeit dieser Daten zum vorliegenden Datensatz und der fehlenden Fragebögen verzichtet. Jedoch werden sie an geeigneter Stelle des Diskussionsteils der ausgeschlossenen Risikofaktoren berücksichtigt.

## 5.3. Diskussion der hypothesebasierten Ergebnisse

### 5.3.1. Keine Assoziationen der MRGN-Besiedlungen mit bestimmten Altersgruppen

Diskussion der Altersverteilung innerhalb der Stichprobe: In jeder Altersgruppe konnten Probanden/-innen für die Studienteilnahme gewonnen werden. Mit Ausnahme der Altersgruppe ab 90 Jahre für die keine Probanden/-innen rekrutiert werden konnten. Auffällig waren Schwankungen der Totalzahlen an Probanden/-innen zwischen den Altersgruppen, die zu einer Verzerrung der Einflussgrößen aller untersuchten Risikofaktoren führen können.

Bezüglich der MRGN-Funde zeigte sich deutlich, dass sich die Bakterien in ihrem Vorkommen trotz der Schwankungen in den Totalzahlen aller Altersgruppen nicht auf bestimmte Altersgruppen beschränkten. Vielmehr waren sie entlang der breiten Bevölkerung zu finden. Hinweise darauf, dass MRGN bei Personen verschiedenen Alters zu finden sind, lieferten bereits vorangegangenen Studien (Arvand et al. 2013, Bartoloni et al. 2006, Krüger et al. 2016, Valenza et al. 2014). Dabei schien eine Assoziation bestimmter Altersgruppen mit bestimmten MRGN-Quellen vorzuliegen. Krüger et al. (2016) berichteten von hohen Besiedlungsraten bei asylsuchenden Frauen und Kindern verschiedener Altersgruppen. So stellten die schlechten Hygienestandards im Heimatland, hohe Bevölkerungsdichten, Armut und der schlechte Zugang zu Trinkwasser in den Herkunftsländern bedeutende Quellen für eine Besiedlung mit multiresistenten Bakterien dar (Krüger et al. 2016, Meyer 2016 a). Aber nicht nur Personen jüngeren und mittleren Alters kommen leicht mit MRGN-Quellen in Berührung. Auch Personen im Rentenalter sind in Pflegeheimen einer der größten MRGN-

Risikoumgebung ausgesetzt. Arvand et al. (2013) wiesen Besiedlungsraten von bis zu 30,0 % bei Bewohnern/-innen verschiedener Pflegeheime in Deutschland nach. Gründe für diese teils hohen Prävalenzraten waren unter anderem die teilweise vorhandene Immobilität der Bewohner/-innen, ein vorangegangener Krankenhausaufenthalt oder benötigte Harnkatheter (Gruber et al. 2013). Weitere Altersassoziationen mit bestimmten MRGN-Quellen werden vermutet, sind jedoch bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht belegt worden. In der vorliegenden Dissertation wurde erstmalig eine Ermittlung dieser angestrebt. Die Darstellung der vermuteten Altersassoziationen sind im entsprechenden Diskussionskapitel des jeweiligen Risikofaktors erläutert.

Diskussion der Einflussgrößen aller Risikofaktoren an einer MRGN-Besiedlung innerhalb einer jeden Altersgruppe: Die Einflussgrößen der Risikofaktoren an einer MRGN-Besiedlung schwankten zwischen den Altersgruppen. Dabei hatte der vergangene Auslandsaufenthalt in jeder Altersgruppe den größten Anteil an einer MRGN-Besiedlung. Begründet sein kann dies durch ein zunehmendes Reiseverhalten mit steigendem Alter, bevor es im fortgeschrittenen Alter aufgrund von zunehmender Immobilität und Krankheit wieder sinkt. Auch der leichtere und günstigere Zugang zu Flugreisen durch beispielsweise Reiseveranstalter, die sogenannte Billigflüge anbieten, führte über die letzten Jahre zu einem deutlichen Anstieg in der Anzahl der angetretenen Flugreisen in Deutschland (Destatis 2019 b). Da in der vorliegenden Stichprobe größtenteils Probanden/-innen im reise starken Alter vertreten waren, war ein maßgeblicher Einfluss dieses Risikofaktors zu erwarten. Einen der größten Anteile an einer MRGN-Besiedlung von 53,8 % hatte der vergangene Auslandsaufenthalt in der Altersgruppe 20 – 29 Jahre. Begründet werden kann dies unter anderem durch den über die letzten Jahre zugenommenen Anstieg des Trends eines Auslandsjahres vor dem Studium oder der Ausbildung. Besonders beim sogenannten work and travel können eine Vielzahl an Ländern bereist werden, in denen es viele unterschiedliche MRGN-Quellen zu geben scheint (Leflon-Guibout et al. 2008, Mesa et al. 2006, Nicolas-Chanoine et al. 2013, Ny et al. 2018, Rodriguez-Bano et al. 2008, Ulstad et al. 2016, Vendrik et al. 2021, Vinue et al. 2009).

Einige Risikofaktoren zeigten eine Assoziation mit bestimmten Altersgruppen. So war die berufliche Tätigkeit im Gesundheitswesen nur bei den als berufstätig angesehenen Altersgruppen vertreten. Mit Ausnahme der Altersgruppe 30 - 39 Jahre (50,0 % - Anteil) hatte dieser Risikofaktor jedoch einen geringen Anteil an einer MRGN-Besiedlung, welches auf gute und erfolgreich durchgeführte Hygienekonzepte in den medizinischen Einrichtungen zurückzuführen sein kann. Der hohe Anteil in der Altersgruppe 30 – 39 Jahre war schätzungsweise dem Verhältnis zwischen den geringen Anzahlen von MRGN-Funden ( $n = 3$ )

und Totalzahlen an Probanden/-innen ( $n = 51$ ) in dieser Gruppe geschuldet. Ebenfalls eine Altersassoziation zeigte der vergangene Antibiotikagebrauch, welcher mit Ausnahme der Altersgruppe 20 - 29 Jahre (30,8 % - Anteil) mit höheren Altersgruppen assoziiert war. Sein Einfluss stieg mit zunehmendem Alter der Probanden/-innen. Dies kann auf die Zunahme von Erkrankungen und Krankenhausaufenthalten mit steigendem Alter zurückzuführen sein. Gleichermaßen war ein vergangener Krankenhausaufenthalt nur in den höheren Altersgruppen vertreten. Eine Kopplung dieser beiden Risikofaktoren ist sehr wahrscheinlich, was Hinweise auf eine erhöhte Gefährdung von Personen im höheren Alter durch diese beiden Risikofaktoren andeuten kann.

Die in diesem Teil der Dissertation gefundenen Zusammenhänge zwischen den abgefragten Risikofaktoren und einer direkten MRGN-Besiedlung gaben wichtige Hinweise zu deren Einflussgrößen auf eine MRGN-Besiedlung bei Personen unterschiedlichen Alters, die keiner definierten Risikogruppe zugehörten. Zusätzlich zeigten die Ergebnisse vereinzelt eine Kopplung der Risikofaktoren untereinander auf, die zu einer nochmals höheren Gefahr der MRGN-Besiedlung führen kann. Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen ist davon auszugehen, dass altersspezifische MRGN-Quellen existieren und somit der Anteil an Personen, die mit ihnen in Berührung kommen, zwischen den Altersgruppen variieren. Folglich variiert auch die Einflussgröße eines jeden Risikofaktors zwischen den Altersgruppen. Besonders die MRGN-Quellen der höheren Altersgruppen stellen eine Gefahr für die Entstehung bakterieller Infektionen dar.

Aus den unterschiedlichen Einflussgrößen der Risikofaktoren zwischen den Altersgruppen ergab sich in der vorliegenden Dissertation eine MRGN-Gesamtprävalenz für die allgemeine niedersächsische Bevölkerung von 5,9 %. Mit diesem Wert liegt die niedersächsische Prävalenz in dem Prävalenzbereich von 4,7 – 9,0 %, der bei der Untersuchung allgemeiner Bevölkerungen anderer europäischer Länder ermittelt werden konnte (Leflon-Guibout et al. 2008, Mesa et al. 2006, Nicolas-Chanoine et al. 2013, Ny et al. 2018, Rodriguez-Bano et al. 2008, Ulstad et al. 2016, Vendrik et al. 2021, Vinue et al. 2009). Obwohl es regionale Besiedlungsunterschiede zwischen den ambulanten Bevölkerungen europäischer Länder gibt, spiegeln diese ermittelten Zahlen die weltweit zugenommene Verbreitung multiresistenter Bakterien wider. Dies wird auch in den MRGN-Prävalenzen der stationär behandelten Patienten/-innen deutlich, die vom Norden Europas nach Süden und Osten Europas zunehmen (ECDC 2019). Der Umfang, den die Prävalenzwerte für die stationär nachgewiesenen MRGN umfassen, liegt jedoch mit 5,0 – 60 % deutlich über dem der allgemeinen Bevölkerungen (ECDC 2019). Dieser Unterschied

kann mit den unterschiedlichen Gesundheitssystemen und Präventionsmaßnahmen vor Ort in Zusammenhang gebracht werden.

Trotz der deutlichen Unterschiede zwischen den europäischen Gesundheitssystemen sind die MRGN-Prävalenzen in den ambulanten Bevölkerungen europäischer Länder annähernd konstant. Diese Konstanz kann als Indikator für die breit gefächerten Eintragungswege der Bakterien in diese Bevölkerungsgruppe angesehen werden. In diesem Punkt unterscheiden sich MRGN deutlich von anderen multiresistenten Bakterien wie beispielsweise dem MRSA. Während der MRSA-Anteil an allen klinisch nachgewiesenen *Staphylococcus aureus* Isolaten in der Vergangenheit zunächst rapide anstieg und erst in den letzten Jahren durch erfolgreiche Präventionsstrategien zurückgegangen ist, zeigen die MRGN-Prävalenzen gegenteilige Trends (Maechler et al. 2017). Diese liegen in der Allgemeinbevölkerung Deutschlands zwischen 4,1 – 6,0 %, während die Prävalenz des MRSA bei ca. 0,7 % liegt (Becker et al. 2017, Belmar Campos et al. 2014, Valenza et al. 2014). Des Weiteren deuten diese Funde auf eine Vielzahl an gemeinsamen MRGN-Quellen der untersuchten europäischen Länder hin, mit denen die Personen unterschiedlichen Alters in unterschiedlichen Frequenzen in Berührung kommen. Durch diesen breit gefächerten Verbreitungsweg ist die Rolle der symptomlosen allgemeinen Bevölkerung bei der MRGN-Verbreitung sehr bedeutsam.

Eine gemeinsame MRGN-Quelle stellt in diesem Zusammenhang die EU-weite Agrarpolitik dar, welche in der Vergangenheit durch den massiven Einsatz von Antibiotika in der Nutztierhaltung charakterisiert war. Der großflächige Antibiotikaeinsatz förderte die Entstehung multiresistenter Bakterien und erhöhte die Gefahr der Übertragung dieser über die Nahrung oder den direkten Tierkontakt auf den Menschen. Obwohl der Antibiotikaeinsatz in der Veterinärmedizin in den letzten Jahren zurückgegangen ist, ist die Rolle der Landwirtschaft an der MRGN-Entstehung und -Verbreitung weiterhin groß (RKI 2020 b). Denn besonders der Import und Export von Fleisch innerhalb der EU und aus Drittländern könnte die Verbreitung multiresistenter Bakterien vorantreiben (Destatis 2020 c, Destatis 2020 d). Um den positiven Trend des rückgängigen Antibiotikagebrauchs weiterhin zu fördern, hat das EU-Parlament im Jahr 2019 weitere Gesetze im Rahmen eines reduzierten Antibiotikagebrauchs in der Veterinärmedizin erlassen, welches im Jahr 2022 in allen EU-Ländern in Kraft treten soll (EU 2019). Auf diesem Weg soll der großflächige Einfluss der Nahrung als grenzüberschreitender Übertragungsweg multiresistenter Bakterien in die allgemeine Bevölkerung reduziert werden.

Neben dem weitverbreiteten Resistenzmechanismus der ESBL-Produktion wurde unter den nachgewiesenen Bakterienisolaten der vorliegenden Dissertation keine

Carbapenemresistenz gefunden. Jedoch wurden bei *E. coli*- und *K. pneumoniae*-Isolaten neben der Fluorchinolonresistenz teilweise auch Ko-Resistenzen gegen Cotrimoxazol oder Gentamicin detektiert. Dabei wies ein *E. coli* 3MRGN-Stamm eine kombinierte Ko-Resistenz gegen beide Wirkstoffe auf. Obwohl die Resistenzen gegenüber diesen Antibiotika über die letzten Jahre stetig angestiegen sind, zeigen aktuelle Resistenzzahlen aus dem ambulanten und stationären Versorgungsbereich Niedersachsens, dass eine Behandlung bakterieller Infektionen mit einem 3MRGN-Stamm durch Cotrimoxazol oder Gentamicin zum aktuellen Zeitpunkt noch möglich ist (NLGA 2018 a, NLGA 2020 a, NLGA 2020 b). Aktuelle ARMIN-Daten für das Jahr 2020 zeigen eine deutlich höhere Cotrimoxazolresistenz von *E. coli* (20,4 – 22,1 %) und *K. pneumoniae* (9,5 – 11,6 %) im Vergleich zur Gentamicinresistenz (NLGA 2020 a, NLGA 2020 b). Diese lag bei *E. coli* zwischen 3,8 - 4,9 % und bei *K. pneumoniae* zwischen 1,9 – 3,3, % (NLGA 2020 a, NLGA 2020 b). Dabei waren die Zahlen für den stationären Versorgungsbereich höher als die des ambulanten. Zusätzlich wiesen ausschließlich die *Enterobacterales* mit der phänotypischen Resistenzeigenschaft eines ESBL-Produzenten oder 3MRGN-Stamm eine Empfindlichkeit gegenüber Cotrimoxazol und Gentamicin auf (NLGA 2018 a, NLGA 2018 b). Die Gegebenheit des über die letzten Jahre kontinuierlichen Anstiegs der Resistenzen und daraus möglichen resultierenden steigenden Zahlen von 4MRGN-Stämmen verdeutlicht den akuten Handlungsbedarf bei der Entwicklung neuer wirksamer Antibiotika im Kampf gegen multiresistente Bakterien. Zum aktuellen Zeitpunkt ist die deutschlandweite Verbreitung von solchen 4MRGN-Stämmen, die sich durch eine zusätzliche Carbapenemresistenz auszeichnen, noch sehr begrenzt. In Deutschland finden sich Carbapenemresistenzen vorwiegend bei den *Enterobacterales* *K. pneumoniae* und *E. coli*. In Niedersachsen lag die Anzahl solch resistenter *E. coli*-Isolate aus klinischem Probenmaterial im Jahr 2020 bei 0,1 %, während sie für *K. pneumoniae*-Isolate mit 0,3 % höher lag (NLGA 2020 a, NLGA 2020 b). Trotz dieser geringen Nachweisraten stand dieser Resistenzmechanismus neben der ESBL-Produktion bereits 2017 auf der Liste der Weltgesundheitsorganisation mit einer Auflistung von multiresistenten Bakterien, gegen die schnellstmöglich neue Antibiotika entwickelt werden müssten (WHO 2017). Als Problem stellt sich jedoch die rasante Entstehung und Verbreitung neuer Resistenzen gegenüber neu entwickelten Antibiotika dar. So wurden bereits in Deutschland bei *E. coli* und *K. pneumoniae* Resistenzen gegen das erst kürzlich entwickelte Antibiotikum Aztreonam-Avibactam nachgewiesen (Nordmann et al. 2021). Die aktuell sehr geringen Nachweisraten von Carbapenemresistenzen und die Tatsache, dass sie am häufigsten bei *K. pneumoniae* zu finden

sind, ist ein Erklärungsansatz für die Tatsache, dass keine 4MRGN-Stämme in der vorliegenden Dissertation nachgewiesen wurden.

Zusammenfassend stellen die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation die Vielschichtigkeit der Verbreitungsmöglichkeiten multiresistenter gramnegativer Bakterien in der Gesellschaft dar, weshalb bei der Bekämpfung ihrer Ausbreitung neben Maßnahmen in der Landwirtschaft und Umwelt auch im humanen Sektor an unterschiedlichen Punkten gleichermaßen angesetzt werden muss. Dies verdeutlichen die ähnlichen MRGN-Prävalenzen in europäischen Ländern. Ein Beispiel und wichtiger Angriffspunkt, an dem die europaweite Bekämpfung multiresistenter Bakterien ansetzen sollte, ist der Zugang zu Antibiotika für die allgemeine Bevölkerung. Während lediglich in manchen europäischen Ländern ein Rezept für den Erhalt eines Antibiotikums notwendig ist, gibt es noch eine Vielzahl an Länder, in denen Antibiotika frei erhältlich sind (Seifert et al. 2016). Dies fördert nicht nur den teilweise überflüssigen und fälschlichen Gebrauch dieser Arzneimittel, sondern auch die Entstehung multiresistenter Bakterien. Die vorliegenden Ergebnisse verdeutlichen die unterschiedlichen Risikofaktoren und deren Anteil an der der Verbreitung multiresistenter Bakterien und zeigen verschiedene Ansatzpunkte für die Bekämpfung der MRGN-Verbreitung auf. Dabei müssen entwickelte Maßnahmen nach altersspezifischen Charakteristika einer jeden Altersgruppe ausgerichtet werden, um Erfolge erzielen zu können. Denn nur unter Berücksichtigung erwähnter altersspezifischer MRGN-Quellen ließen sich diese Bakterien erfolgreich bekämpfen.

### **5.3.2.MRGN weisen in ihrer Verteilung Geschlechtsunterschiede auf**

Diskussion der Geschlechterverteilung innerhalb der Stichprobe: Das Geschlechterverhältnis innerhalb der Stichprobe war mit 329 (62,8 %) Frauen und 198 (37,2 %) Männern nicht ausgewogen. Es ergab sich eine Verteilung der isolierten MRGN mit 16 Isolaten bei den Frauen und 13 Isolaten bei den Männern, wobei bei einem MRGN-Fund auf dem Fragebogen keine Angabe zum Geschlecht getätigt wurde. Bei der Verteilung der MRGN-Funde zeigten sich Unterschiede in der Aufteilung aller Bakterienisolate und Resistenzphänotypen. Innerhalb der Frauen wurden 16 (4,9 %) Isolate nachgewiesen, während bei den Männern 13 (6,6 %) Bakterienisolate gefunden wurden. Frauen wiesen dabei häufiger den Resistenzphänotypen eines ESBL-Produzenten ( $n = 9/329$ ; 2,7 %) auf, während Männer häufiger einen höher resistenten 3MRGN-Stamm ( $n = 7/198$ ; 3,5 %) aufwiesen. Ebenfalls fanden sich die Isolate von *K. pneumoniae* und *C. freundii* lediglich bei den Frauen. Die Funde in der vorliegenden Dissertation stimmen mit denen weiterer Literatur überein. Auch Lee et al.

(2016) wiesen identische geschlechterspezifische Unterschiede in der Besiedlung mit multiresistenten *E. coli*-Isolaten nach. Ebenfalls ähnliche Funde lieferte eine weitere Studie, die jedoch die Unterschiede der Verteilung der Resistenzphänotypen zwischen Männern und Frauen als nicht klinisch relevant einstufte (McGregor et al. 2013). Zudem wurden identische Geschlechtsunterschiede bei portugiesischen, kanadischen, amerikanischen und koreanischen Personen nachgewiesen (Lagace-Wiens et al. 2011, Lee et al. 2016, Linhares et al. 2013, McGregor et al. 2013). Als Risikofaktor wird ein bestimmtes Geschlecht bislang allerdings nicht angesehen. Gründe für die Besiedlungsunterschiede zwischen den Geschlechtern sind bis zum aktuellen Zeitpunkt nicht bekannt. Dennoch werden Unterschiede in der vorliegenden Dissertation sichtbar, deren Belegung weitere Studien bedarf.

Die vorliegenden geschlechterspezifischen Unterschiede des Einflusses einer Antibiotikaeinnahme deckt sich mit Funden aus vorangegangener Literatur (Lee et al. 2016). Dabei wird den Unterschieden bezüglich der Verteilung der Resistenzphänotypen eine nicht unbeachtliche Rolle zugeschrieben, bei der Männer häufiger eine Besiedlung mit höher resistenten Bakterien aufweisen als Frauen (Lee et al. 2016). Die Mehrheit des Wissens über die Geschlechterunterschiede in Bezug auf unterschiedliche Besiedlungsraten mit multiresistenten Bakterien verschiedener Resistenzphänotypen stammen aus Urinproben, die im Zusammenhang mit einem bakteriellen Harnwegsinfekt auf ein Vorkommen multiresistenter Bakterien untersucht wurden (Lee et al. 2016). Im Durchschnitt haben Frauen zwar häufiger einen Harnwegsinfekt, jedoch ist die antibiotische Behandlung aufgrund von geringeren Resistenzeigenschaften der getesteten Bakterien deutlich leichter als die der an Harnwegsinfekten erkrankten Männer (Lee et al. 2016, NLGA 2018 b). Aus anatomischen Gründen erkranken Männer zudem seltener an einem Harnwegsinfekt als Frauen (Hofmann-Aßmus 2020). Meist geht einer Erkrankung des Mannes jedoch eine Vorerkrankung voraus und eine antibiotische Behandlung des Harnwegsinfektes ist dementsprechend schwerwiegender (Hofmann-Aßmus 2020, Lee et al. 2016) Bis zur endgültigen Identifizierung und Testung der Antibiotikaempfindlichkeit der Bakterien wird häufig als schnelle Therapie und erster Schritt ein Breitbandantibiotikum verabreicht, bevor ein Befund aus dem Labor vorliegt und die genaue Wahl eines wirksamen Antibiotikums getroffen werden kann (Müller-Lissner 2015). Dieses Vorgehen der antibiotischen Behandlung beschleunigt allerdings die Entstehung und Verbreitung von Antibiotikaresistenzen (Hofmann-Aßmus 2020, Lee et al. 2016, Müller-Lissner 2015). Obwohl das Wissen über die Verteilungen der unterschiedlichen Resistenzphänotypen auf Urinproben basiert, war dieses Phänomen der

Geschlechterunterschiede in Bezug auf die Verteilung der unterschiedlichen Resistenzphänotypen auch in der vorliegenden Stichprobe zu sehen. Folglich scheint ein Unterschied in der MRGN-Besiedlung mit multiresistenten Bakterien bezüglich des vermehrten Vorkommens von ESBL-Produzenten bei Frauen und 3MRGN-Stämmen bei Männern zu existieren.

Einen geringen Einfluss auf eine MRGN-Besiedlung deuteten beide Geschlechter ebenfalls für den Risikofaktor eines vergangenen Krankenhausaufenthaltes an. Dies kann dem allgemein sehr geringem Vorkommen dieses Risikofaktors von nur 89 zutreffenden Antworten innerhalb der Stichprobe geschuldet sein. Zudem könnte ein weiterer Grund für den schwachen Einfluss die geringen Totalzahlen an Probanden/-innen der höheren Altersgruppen (< 65 Jahre) sein, die nachweislich jedoch nahezu die Hälfte aller Krankenhauspatienten/-innen pro Jahr in Deutschland darstellen (Destatis 2020 a). Im Vergleich dazu macht diese Altersspanne in der vorliegenden Stichprobe lediglich einen Anteil von 25,8 % aus. Des Weiteren gaben lediglich vier von 30 positiv getesteten Probanden/-innen an, in der Vergangenheit im Krankenhaus behandelt worden zu sein. So handelt es sich bei dem nachgewiesenen geringen Einfluss eines vergangenen Krankenhausaufenthalts auf eine MRGN-Besiedlung ausschließlich um Andeutungen, die einer genauen Überprüfung unter Einbezug von Personen höherer Altersgruppen bedarf. Dennoch können die angebrachten Punkte als Erklärungsansatz für die Geschlechtsunterschiede dienen.

Zusammenfassend ließen sich in der vorliegenden Dissertation Geschlechterunterschiede in Bezug auf eine MRGN-Besiedlung nachweisen, die die Vielschichtigkeit der Verbreitungsmöglichkeiten multiresistenter *Enterobacterales* in der Gesellschaft veranschaulichten. Es gibt unterschiedliche aktuelle Erklärungsansätze für die vorliegenden Geschlechterunterschiede durch bereits vorangegangene Literatur (Lagace-Wiens et al. 2011, Lee et al. 2016, Linhares et al. 2013, McGregor et al. 2013). Jedoch sollten die vorliegenden Geschlechtsunterschiede durch weitere nachfolgende Studien belegt und weiter untersucht werden. Bis zum aktuellen Zeitpunkt handelt es sich beim Geschlecht nicht um einen belegten Risikofaktor für eine MRGN-Besiedlung. Besonders die unterschiedlichen Verhaltensweisen von Männern und Frauen sollten bei zukünftigen Studien in Kombination mit möglichen Risikofaktoren im Fokus stehen. Zudem ist für die weitere Analyse des dargestellten stärkeren Zusammenhangs zwischen Männern und einer MRGN-Besiedlung auf ein ausgewogenes Geschlechter- und Altersverhältnis innerhalb der Stichprobe zu achten, um so eine vergleichbare Ausgangssituation zu schaffen. Auf Basis weiterer Untersuchungen kann die

Behandlung von beispielsweise bakteriellen Harnwegsinfekten an das jeweilige Geschlecht angepasst und auf diesem Weg ein unnötiger Antibiotikagebrauch eingeschränkt werden.

### **5.3.3.Kein erhöhtes Risiko einer MRGN-Besiedlung durch eine berufliche Tätigkeit im Gesundheitswesen**

Eine berufliche Tätigkeit in einer MRGN-Risikoumgebung wie dem Krankenhaus oder einem Altenpflegeheim wurde durch vorangegangene Literatur als Risikofaktor für eine MRGN-Besiedlung bezeichnet (Gruber et al. 2013, La Fauci et al. 2019, March et al. 2010). Aus diesem Grund war eine berufliche Tätigkeit im Gesundheitswesen Teil des Fragebogens der vorliegenden Dissertation. Während eine Tätigkeit als Pflegepersonal oder Arzt/Ärztin nachweislich zu einer höheren Gefahr für eine MRGN-Besiedlung führt (Gruber et al. 2013, La Fauci et al. 2019, March et al. 2010), so zeigten die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation für die allgemeine Bevölkerung Deutschlands überraschend gegenteilige Ergebnisse. Die Ausübung dieser beruflichen Tätigkeit barg kein erhöhtes Risiko einer MRGN-Besiedlung im Vergleich zum Bevölkerungsteil auf den dieser Risikofaktor nicht zutraf. Diese Tatsache liefert Hinweise auf eine geringere Rolle der beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen an der MRGN-Verbreitung in der Allgemeinbevölkerung Deutschlands als bisher angenommen.

Die überraschenden Hinweise der Auswertung einer beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen in der vorliegenden Dissertation könnte ein Resultat des vergleichsweise geringen Selektionsbias in der Probandenauswahl der vorliegenden Dissertation im Vergleich zu vorangegangenen Studien sein (Gruber et al. 2013, La Fauci et al. 2019, March et al. 2010). Während diese sich in ihrer Probandenauswahl auf Personen fokussierten, die einem gesundheitlichen Beruf nachgingen, waren die Berufsfelder in der vorliegenden Stichprobe weiter gestreut. Durch den eng gelegten Fokus anderer Studien auf lediglich im Gesundheitswesen tätige Personen entstand kein Gegenspieler in Form von Personen, die nicht dieser Risikogruppe angehörten. Somit gab es keinen Stichprobenanteil der dem Einfluss einer beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen entgegenwirkte. Eine reale Größenverteilung unterschiedlicher Berufe war in diesen Stichproben ebenfalls nicht gegeben. Folglich führte die geringe Übertragbarkeit der Ergebnisse solcher Studien zu der Entstehung des eventuell fälschlichen Eindrucks, dass jede Person allein durch den Aufenthalt in einem Krankenhaus oder Altenheim gefährdet ist mit MRGN besiedelt zu werden. Dieser Eindruck ist auch den Medien geschuldet, die sich ebenfalls auf die Ergebnisse solcher vorangegangenen Studien beziehen. Da bis zum aktuellen Zeitpunkt keine wissenschaftliche Studie den Einfluss einer

beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen auf eine MRGN-Besiedlung in einer breiten, symptomlosen Bevölkerung erhoben hat, kann nicht davon ausgegangen werden, dass der bisherige Eindruck der Einflussgröße der Realität entspricht. Es bedarf weiterer Untersuchungen, um die tatsächliche Einflussgröße des untersuchten Risikofaktors zu belegen.

Die Stichprobe der vorliegenden Dissertation ist in ihrer Zusammensetzung an Probanden/-innen vielfältig und bildet somit deutlich mehr die realen Verteilungen bestimmter Faktoren innerhalb einer breiten Bevölkerung ab als die Stichproben vorangegangener Studien. So beinhaltet die vorliegende Stichprobe neben den berufstätigen Probanden/-innen, die teilweise eine berufliche Tätigkeit im Gesundheitswesen ausübten aber auch anderen beruflichen Tätigkeiten nachgehen konnten, auch diejenigen, die aufgrund ihres Alters nicht mehr oder noch nicht berufstätig sind. Sie stellen den natürlichen Gegenspieler dar, der bei Betrachtung eines jeden untersuchten Risikofaktors Bestandteil einer jeden Bevölkerung ist. In Bezug auf die allgemeine Bevölkerung Deutschlands wird dem untersuchten Risikofaktor durch diesen Gegenspieler die Stärke des Einflusses genommen, die durch vorangegangene Studien entstanden ist und der tatsächliche Einfluss des Risikofaktors wird angedeutet.

Der Anteil an berufstätigen Personen im Gesundheitswesen in Deutschland lag laut Statistischem Bundesamt im Jahr 2020 bei 6,9 %, was bei der deutschen Bevölkerung einen Anteil von 5,7 Millionen Menschen entspricht (Destatis 2021 a). Bezogen auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands ist dieser Anteil sehr gering, da allein 77,5 Millionen Menschen nicht in diesem Berufsfeld tätig sind. Um jedoch Aussagen über den Einfluss einer beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen auf eine MRGN-Besiedlung für die breite Bevölkerung Deutschlands treffen zu können, musste auch dieser Bevölkerungsanteil in die Prävalenzermittlung mit einbezogen werden. Die Poststratifizierung war folglich ein geeignetes Mittel, um in der vorliegenden Dissertation den tatsächlichen Einfluss des Risikofaktors auf eine MRGN-Besiedlung für jede Person in Deutschland zu ermitteln. Durch die Poststratifizierung wurde der reale Gegenspieler in Form der 77,5 Millionen Personen berücksichtigt und die Ergebnisse deuten die tatsächliche Situation an. Diese zeigte ausdrücklich, dass ein Beruf in einer Institution des Gesundheitswesens nicht zu einer erhöhten Gefahr der MRGN-Besiedlung führt. Wäre der Einfluss einer beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen für eine breite Bevölkerung ebenfalls so stark wie durch Gruber et al. (2013), La Fauci et al. (2019) und March et al. (2010) angenommen, so wäre eine deutlich höhere MRGN-Prävalenz geschuldet durch diesen Risikofaktor innerhalb der Stichprobe zu erwarten gewesen.

Ein weiterer Erklärungsansatz für den geringen Einfluss einer beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen auf eine MRGN-Besiedlung ist die erfolgreiche Durchführung der Hygienemaßnahmen der Kommission für Krankenhaushygiene (KRINKO). Da diese Maßnahmen primär auf einen besseren und sicheren Umgang mit MRGN in Krankenhäusern und anderen Institutionen des Gesundheitswesens und den notwendigen Hygienemaßnahmen zur Eindämmung einer Ausbreitung multiresistenter Bakterien abzielen (RKI 2020 a), ist ein Rückgang der Besiedlungsraten des Personals das logische und wünschenswerte Resultat. Durch die fortlaufende Erweiterung und Korrektur der Leitlinien der KRINKO und dem medialen und wissenschaftlichem/medizinischem Interesse am Thema multiresistente Bakterien und deren Verbreitung, erfolgte eine breite Sensibilisierung der Bevölkerung, insbesondere des medizinischen Personals. Es ist zu erwarten, dass das medizinische Personal durch den täglichen Kontakt mit multiresistenten Bakterien, dem über die Jahre gewachsenem Wissen über die Prävention der Ausbreitung solcher Bakterien und des eigenen Schutzes eine erhöhte Sensibilisierung durch beispielsweise ausreichende Hygiene aufweist. Für die Institutionen des Gesundheitswesens bedeuten diese Erkenntnisse, dass eine Aufrechterhaltung des Hygienestandards unabdinglich ist. Es sollte ausreichend Händedesinfektionsmittel und Schutzkleidung in Form von beispielsweise sterilen Handschuhen bereitgestellt werden. Um einen Schutz der Patienten/-innen vor einer MRGN-Übertragung zu gewährleisten, sollten die Hygienemaßnahmen weiterhin auf Basis von neuen Erkenntnissen und neuem Wissen fortlaufend aktualisiert und erweitert werden.

In manchen Krankenhäusern stellt die Umsetzung der KRINKO-Leitlinien durch einen Mangel an Hygienefachkräften jedoch ein Problem dar. Das Resultat ist eine Verhinderung wichtiger Hygienestandards und die Gefährdung der Sicherheit der Patienten/-innen (RKI 2018 b). Obwohl bereits im Jahr 2013 mit dem Hygieneprogramm die finanzielle Förderung für die Umsetzung der KRINKO-Leitlinien gesetzlich verankert wurde, muss in Zukunft der Fokus verstärkt auf Weiter- und Fortbildungsmöglichkeiten für dringend benötigte Hygienebeauftragte in Krankenhäusern und auch Altenpflegeheimen gelegt werden (RKI 2018 b). Auf diesem Weg ist der Schutz von Patienten/-innen und Angestellten vor einer Besiedlung mit multiresistenten Bakterien gewährleistet. Auch sollte das Berufsbild des/-r Krankenpflegers/-in oder des/-r Altenpflegers/-in für die jüngere Generation attraktiver dargestellt werden. Ohne Nachwuchs in den medizinischen und pflegenden Berufsfeldern kann dem allgemeinen Personalmangel, aus dem letztendlich auch der Mangel an Hygienefachkräften resultiert, nicht entgegengewirkt werden. Des Weiteren können durch die Aufstockung an medizinischem Personal der Stress und Zeitdruck eines/-r jeden/-r einzelnen/-

r Angestellten/-r vermindert werden, der teilweise zu einer Verhinderung der Einhaltung aller Hygienemaßnahmen führt. Die aktuelle Covid-19-Situation verdeutlichte abermals den Mangel an medizinischem Personal und auch die Dringlichkeit der Anpassung angemessener Löhne für diese Berufsgruppe. Neue politische Entscheidungen könnten ebenfalls zu einer Steigerung der Attraktivität dieser Berufsgruppen beitragen.

Zusammenfassend konnten die erlangten Erkenntnisse der vorliegenden Dissertation über den Einfluss einer beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen und einer MRGN-Besiedlung wichtige und bisher einmalige Hinweise darauf liefern, dass die Einflussstärke des untersuchten Risikofaktors mit Blick auf die allgemeine, symptomlose Bevölkerung Deutschlands nicht so hoch war wie bislang angenommen. Aus medizinischer Sicht untermauern diese Erkenntnisse den Erfolg der entwickelten KRINKO-Maßnahmen. Die geringen Prävalenzen der vorliegenden Dissertation können auf einen Schutz für alle stationär behandelten Patienten/-innen hinweisen, da die Gefahr einer Besiedlung durch das Personal auf Basis der vorliegenden Ergebnisse als gering eingestuft werden könnte. Die Antibiotikaresistenzen scheinen den vorliegenden Ergebnissen zur Folge nicht primär in Institutionen des Gesundheitswesens zu entstehen, sondern besitzen eine Vielzahl anderer Entstehungsquelle. Dabei nehmen Krankenhäuser und Altenheime vielmehr die Rolle der Ziele einer Einschleppung multiresistenter Bakterien an, als selbst der Ort ihrer Entstehung zu sein. Hinweise darauf liefern vorangegangene Studien, die sich mit dem Einfluss von Risikofaktoren auf eine MRGN-Besiedlung außerhalb des Gesundheitswesens beschäftigt haben (Arcilla et al. 2017, Dahms et al. 2015, Fischer et al. 2017, NLWKN et al. 2019). Auch die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation und der Vergleich zu MRSA-Prävalenzzahlen liefern Hinweise auf bedeutende MRGN-Quellen, die sich nicht im Gesundheitssektor befinden. Für nachfolgende Untersuchungen sollte die berufliche Tätigkeit im Gesundheitswesen besonders im Fokus stehen, um den vorliegenden geringen Einfluss auf eine MRGN-Besiedlung zu belegen. Durch die vielschichtige Vernetzung verschiedener MRGN-Quellen wäre eine Belegung dieses geringen Einflusses besonders aus medizinischer Sicht ein Erfolg, da die KRINKO-Maßnahmen ihr Ziel zu erreichen scheinen. Zusätzlich stellen die Hinweise ein starkes Argument für die Einführung eines allgemeinen Eingangsscreenings aller Patienten/-innen dar, dessen inhaltliche Risikofaktoren auf Basis der vorliegenden Dissertation und weiteren nachfolgenden Studien optimiert werden kann. Einer möglichen Besiedlung weiterer Patienten/-innen und der Angestellten kann auf diesem Weg verhindert und die Verbreitung multiresistenter Bakterien in Krankenhäusern unterbrochen werden. Da besonders im Krankenhaus behandelte Personen ein größeres Risiko für eine bakterielle Infektion tragen, ist

eine Unterbindung einer eventuellen MRGN-Besiedlung vor Ort von höchster Priorität. Besonders die höhere Verbreitung der MRGN in unserer Bevölkerung und auch der Umwelt im Vergleich zum MRSA untermauern diese Notwendigkeit.

#### **5.3.4.Kein erhöhtes Risiko einer MRGN-Besiedlung durch einen vergangenen Krankenhausaufenthalt**

Neben der beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen wurde auf dem vorliegenden Fragebogen auch das Pendant in Form des Risikofaktors eines vergangenen Krankenhausaufenthalts in den letzten 12 Monaten berücksichtigt. In den vergangenen Jahren lieferten zahlreiche Studien Hinweise darauf, dass es bei Patienten/-innen während ihres stationären Aufenthaltes zu einer Besiedlung mit multiresistenten Bakterien kommt (Gruber et al. 2013, Hamprecht et al. 2016, La Fauci et al. 2019, Vonberg et al. 2008). Belegte Quellen für eine Besiedlung innerhalb des Krankenhauses waren unter anderem nachweislich ein Antibiotikagebrauch, eine krankheitsbedingte Immobilität des/-r Patienten/-in, benötigte Harnkatheter, Kontaminationen der Umgebungen im Krankenzimmer und unzureichende Hygiene des medizinischen Personals (Gruber et al. 2013, Hamprecht et al. 2016, Köck 2021, La Fauci et al. 2019, Vonberg et al. 2008). Zusätzlich steigt das Besiedlungsrisiko mit zunehmender Länge des Krankenhausaufenthaltes (Kock et al. 2020, Vonberg et al. 2008). Auf Basis vorangegangener Studien war zu erwarten, dass ein vergangener Krankenhausaufenthalt auch in der vorliegenden Stichprobe eine erhöhte Gefahr einer MRGN-Besiedlung in sich barg. Jedoch zeigte sich ein überraschend gegenteiliger Trend. Auffällig war eine Deckung mit den Einflussgrößen des Risikofaktors einer beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen. So war ein vergangener Krankenhausaufenthalt in der Allgemeinbevölkerung Deutschlands ebenfalls nicht mit einer erhöhten Gefahr der MRGN-Besiedlung assoziiert ( $OR = 0,62 [0,21; 1,58]$ ), während die Gefahr für Personen, auf die der Risikofaktor nicht zutraf, scheinbar größer war. Dies liefert Hinweise auf MRGN-Quellen außerhalb von Krankenhäusern, mit denen die Personen aus der vorliegenden Stichprobe in Berührung gekommen sein können.

Von allen untersuchten Risikofaktoren hatte der vergangene Krankenhausaufenthalt den geringsten Einfluss an allen MRGN-Funden der vorliegenden Stichprobe. Dieser Einfluss verteilte sich auf lediglich drei (0 - 9 Jahre, 50 - 59 Jahre und 60 - 69 Jahre) von sieben Altersgruppen. Es deutete sich zudem eine Altersassoziation zwischen einer MRGN-Besiedlung und dem fortschreitenden Alter der Probanden/-innen an. Geschuldet sein kann dies den zunehmend gesundheitlichen Beschwerden im steigenden Alter. Die Altersgruppe 0 – 9

Jahre bildete mit einem hohen Anteil des Risikofaktors an einer MRGN-Besiedlung von 50,0 % eine Ausnahme. Der äußerst hohe Einfluss eines vergangenen Krankenhausaufenthaltes in dieser Gruppe scheint den geringen Totalzahlen von einzig zwei positiv getesteten Probanden/-innen geschuldet zu sein. Da das Alter der Probanden/-innen in dieser Altersgruppe zum Zeitpunkt der Studienteilnahme bei unter einem Jahr lag, kann die Geburt der Grund für den vergangenen Krankenhausaufenthalt gewesen sein und war aller Voraussicht nach nicht gesundheitlichen Problemen geschuldet. Jedoch ist über die potenzielle Übertragung von MRGN während der Geburt von der Mutter auf das Kind nicht viel bekannt. Weitere Studien sind notwendig, um die Geburt als ein Risikofaktor für das neugeborene Kind zu belegen. Im Vergleich ist die MRSA-Übertragung von einer besiedelten Mutter auf das neugeborene Kind während der Geburt nachgewiesen und deutlich erhöht (Jimenez-Truque et al. 2012). Auch hier wird der vermutlich geringere Einfluss der MRGN im Krankenhaus deutlich.

Besonders gefährdet durch eine Besiedlung mit multiresistenten Bakterien sind Personen in höherem Alter. Oftmals konnte bereits in der Vergangenheit eine Assoziation zwischen einer Besiedlung und einem fortgeschrittenen Alter (< 65 Jahre) nachgewiesen werden (Aliberti et al. 2012, Arvand et al. 2013). Bewohner/-innen eines hessischen Altenheims wiesen eine MRGN-Prävalenz von bis zu 30,0 % auf (Arvand et al. 2013). Im Krankenhaus stieg die Prävalenz multiresistenter Bakterien zudem mit der Kombination aus einem fortgeschrittenem Alter und der Anzahl vorhandener Risikofaktoren, wie beispielsweise dem Wohnort in einem Altenpflegeheim, einem supprimierten Immunsystem oder der Einnahme von Antibiotika (American Thoracic et al. 2005). Hinweise für erhöhte MRGN-Prävalenzen in höheren Altersgruppen lieferten auch Daten des niedersächsischen Surveillancesystems ARMIN. Die Prävalenzen multiresistenter *E. coli*- und *K. pneumoniae*-Isolaten in Niedersachsen stiegen bei Infektionsisolaten über die letzten Jahre ab einem Patientenalter von 69 Jahre stetig an (NLGA 2018 a, NLGA 2018 b). Gestützt durch diese aufgezeigte Entwicklung in Niedersachsen und der Einschränkung in der Studienpopulation vorangegangener Studien bezüglich der geringen Anzahl an Probanden/-innen höherer Altersgruppen sind die hohen Prävalenzwerte dieser Studien nicht überraschend (Aliberti et al. 2012, Gruber et al. 2013, Hamprecht et al. 2016). Allgemein zeigte die Altersstruktur der Patienten/-innen, die in deutschen Krankenhäusern behandelt wurden, einen deutlichen Anstieg behandelter Personen mit zunehmendem Alter. Laut des Statistischen Bundesamts wurden im Jahr 2018 mit 49.348 Personen über 65 Jahre nahezu doppelt so viele Personen behandelt als in allen Altersgruppen unter 65 Jahren zusammen (Destatis 2020 a). Oft handelte es sich bei diesen älteren Patienten/-innen um

Bewohner/-innen von Altenpflegeheimen, die zwischen ihrem Wohnort und dem Krankenhaus gesundheitsbedingt pendeln. Durch diesen ständigen Wechsel ist es schwer nachzuvollziehen, ob es tatsächlich im Krankenhaus zu einer MRGN-Besiedlung kam oder am Wohnort im Altenpflegeheim. Oft wird ein multiresistentes Bakterium mehrmals zu unterschiedlichen Zeitpunkten in Probenmaterialien desselben/derselben Patienten/-in nachgewiesen. Dabei hielt sich der/die Patient/-in während der Probenentnahmen nicht ganzzzeitig im Krankenhaus auf, sondern wurde zwischendurch entlassen und aufgrund wiederkehrender oder neuer gesundheitlicher Beschwerden erneut stationär aufgenommen. Folglich kann ein Kontakt mit einer weiteren MRGN-Quelle zwischen der Wiedereinlieferung ins Krankenhaus nicht ausgeschlossen werden.

Eine Erklärung des bisher als hoch dargestellten Einflusses eines Krankenhausaufenthaltes auf eine MRGN-Besiedlung kann der teilweise starke Selektionsbias vorangegangener Studien bezüglich der Probandenauswahl sein (Gruber et al. 2013, Hamprecht et al. 2016). In diesen Studien zeigten sich Parallelen zu den Studien, die sich mit dem Einfluss einer beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen beschäftigten. So war die Mehrheit der Studienteilnehmer/-innen zum Zeitpunkt der Teilnahme an diesen Studien in stationärer Behandlung und erfüllte somit den zu untersuchenden Risikofaktor. Oftmals ist es jedoch schwer eine direkte Besiedlung mit multiresistenten Bakterien vor Ort im Krankenhaus nachzuweisen, da nicht in allen Krankenhäusern ein grundsätzliches Eingangsscreening aller Patienten/-innen auf das Vorkommen von multiresistenten Bakterien durchgeführt wird (Exner et al. 2016). Dies erfolgt meist nur nach ärztlicher Anweisung oder bei Erfüllung bestimmter Risikofaktoren, die oftmals bei stationärer Aufnahme durch den Einsatz eines Fragebogens erhoben werden (Exner et al. 2016). Der Fokus dieser Studien auch auf meist ältere, stationär behandelte Patienten/-innen führte zu einer geringen Repräsentativität dieser Stichproben. Das Resultat war die Unmöglichkeit der Ergebnisübertragung auf eine breite Bevölkerungsgruppe. Dennoch entwickelte sich durch das mediale und wissenschaftliche/medizinische Interesse an der Thematik die gesellschaftliche, problematische Festigung der Annahme, dass ein Krankenhausaufenthalt für jeden/jede Patienten/-in hohe Risiken einer Besiedlung mit multiresistenten Bakterien in sich birgt. Dabei werden persönliche Charakteristika wie das Alter oder die gesundheitliche Vorgeschichte eines jeden Patienten/einer jeden Patientin nicht berücksichtigt, obwohl dies für die Beurteilung der gesundheitlichen Gefährdung durch eine MRGN-Besiedlung im Krankenhaus von großer Bedeutung wäre.

Wie schon beim Risikofaktor der beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen fehlen auch den vorangegangenen Studien zur Untersuchung des Einflusses eines vergangenen Krankenhausaufenthaltes auf eine MRGN-Besiedlung folglich ein entsprechender Antagonist. Dieser Gegenspieler wäre die Bevölkerungsgruppe, die Personen unterschiedlichen Alters umfasst, welche zum Studienzeitpunkt ebenfalls im Krankenhaus stationär behandelt wurden. Laut ARMIN-Daten weisen die jüngeren Altersgruppen im Vergleich zu den höheren geringere Prävalenzen an multiresistenten *E. coli*- und *K. pneumoniae*-Infektionsisolaten auf (NLGA 2018 a, NLGA 2018 b). Dennoch sollten die Prävalenzen jüngerer Personen ebenfalls berücksichtigt werden, um den realen Einfluss eines Krankenhausaufenthaltes auf eine MRGN-Besiedlung abzubilden. Durch den fehlenden Fokus vorangegangener Studien auf diese Altersgruppen bei Krankenhauspatienten/-innen beziehen sich deren ermittelten Prävalenzen lediglich auf die untersuchten höheren Altersgruppen (60 – 83 Jahre) (Gruber et al. 2013, Hamprecht et al. 2016). Des Weiteren fehlt in diesen Studien der Anteil der Bevölkerung, der zum Studienzeitpunkt nicht im Krankenhaus behandelt wurde. Der Ausschluss dieser beiden Bevölkerungsgruppen in vorangegangenen Studien führte zu einer verzerrten Darstellung des Einflusses eines Krankenhausaufenthaltes. Da ein Vorhandensein der beiden Gegenspieler den tatsächlichen Einfluss des untersuchten Risikofaktors deutlich macht, beinhaltet die Stichprobe der vorliegenden Dissertation eine breite Altersverteilung und dementsprechend auch eine vielfältigere Verteilung des vergangenen Krankenhausaufenthaltes. Dabei zeichneten sich Parallelen in der Verteilung des Risikofaktors innerhalb der Stichprobe und Deutschlands ab. Laut Statistischem Bundesamt wurden in Deutschland im Jahr 2019 19,4 Millionen Menschen in Krankenhäusern behandelt, was einen Anteil von 23,4 % der deutschen Bevölkerung ausmacht (Destatis 2019 a). Dieser Trend war auch in der vorliegenden Stichprobe zu sehen. Eine Minderheit von 88 Probanden/-innen (16,7 %) gaben an, im Krankenhaus stationär behandelt worden zu sein. Dieses ähnliche Verhältnis und die Vielfältigkeit in der Stichprobenzusammensetzung untermauern den geringeren Einfluss eines vergangenen Krankenhausaufenthaltes auf eine MRGN-Besiedlung als bisher angenommen.

Die angewandte Poststratifizierung war ein geeignetes statistisches Mittel, um die MRGN-Prävalenzen resultierend aus dem untersuchten Risikofaktor auf Basis der Stichprobe für die deutsche Allgemeinbevölkerung zu ermitteln. Dies untermauert die Tatsache, dass die Einflussgröße des Risikofaktors trotz der geringen Probandenanzahlen in den entsprechenden Altersgruppen mit zunehmendem Alter steigt. An diesem Punkt decken sich die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation mit denen vorangegangener Studien (Arvand et al. 2013, Gruber et al. 2013). Daneben zeigten die Eckdaten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2020 eine

durchschnittliche Verweildauer der Krankenhauspatienten/-innen im Krankenhaus von 7,3 Tagen an (Destatis 2020 a). Die Länge des Krankenhausaufenthalts beeinflusst deutlich das Risiko einer Besiedlung mit multiresistenten Bakterien (Kock et al. 2020). Daraus ergaben sich Hinweise auf MRGN-Quellen, die sich außerhalb des Krankenhauses befinden und mit denen die Patienten/-innen vor ihrer Behandlung in Berührung gekommen sein könnten. Das belegten auch Screeningdaten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS). So wurde die Mehrheit aller 3MRGN-Stämme in 74,0 – 83,0 % aller Fälle in das Krankenhaus eingeschleppt, während die Anzahl der im Krankenhaus erworbenen Besiedlungen mit 3MRGN zwischen 17,0 – 27,0 % lag (NRZ 2020 a, NRZ 2020 b).

Ein weiterer Erklärungsansatz für den geringen Einfluss des Risikofaktors auf eine MRGN-Besiedlung ist dessen Zugehörigkeit zum medizinischen Sektor. Folgend kann auch er als Beispiel für die erfolgreiche Durchführung der Hygienemaßnahmen der KRINKO zur Eindämmung der Verbreitung multiresistenter Bakterien im Krankenhaus angesehen werden. Durch diese Maßnahmen wird nicht nur der Schutz des medizinischen Personals vor dem Kontakt mit multiresistenten Bakterien gewährleistet, sondern ebenso der Schutz des/der Patienten/-in. Problematisch ist allerdings der bereits erwähnte Mangel an Hygienefachkräften für die deutschlandweite Umsetzung der Maßnahmen in allen Krankenhäusern (RKI 2018 b). Eine Reduktion der MRGN-Prävalenzen ist nicht nur aus gesundheitlicher Sicht erstrebenswert, sondern auch ein wichtiger finanzieller Aspekt. Die Behandlung einer durch multiresistente Bakterien verursachten Infektion ist aufwendig, mit einem längeren Krankenhausaufenthalt von durchschnittlich 27 Tagen, erhöhtem Personalaufwand und der Anwendung verschiedener Arzneimittel verbunden (Krankenkasse 2015). Dadurch entstehen für die gesetzlichen Krankenkassen pro Infektion Mehrkosten in Höhe von 17.500 Euro (Krankenkasse 2015). Des Weiteren kommen Kosten in Höhe von durchschnittlich 1.187 Euro für eingesetzte Medikamente zusammen (Krankenkasse 2015). Zusätzlich entstehen nach Entlassung des/-r Patienten/-in aus dem Krankenhaus Kosten für die ambulante Nachfolgebehandlung von 100 Euro (Krankenkasse 2015). Addiert entstehen so pro Jahr für alle gesetzlichen Krankenkassen zusammen Kosten von mehreren Millionen Euro, die Infektionen mit multiresistenten Bakterien geschuldet sind (Krankenkasse 2015). Damit sind die Mehrkosten, die durch MRGN entstehen, zum aktuellen Zeitpunkt noch geringer als die des Krankenhauskeims MRSA (Braun 2013, Krankenkasse 2015). Eine MRSA-Besiedlung verursacht im Vergleich jährlich Kosten von rund 891 Millionen Euro (Braun 2013). Diese Mehrkosten könnten durch geeignete Maßnahmen gezielt reduziert werden. So zeigte eine spanische Studie die Effektivität und Kostenreduzierung durch ein etabliertes Screening von MRSA-Risikopatienten auf (Gavalda et

al. 2006). Auch die KISS-Daten aus den Jahren 2015 – 2019 zeigten für verschiedene Screeningmethoden die größte Nachweisrate multiresistenter Bakterien, wenn sich das Aufnahmescreening auf Risikopatienten konzentriert (NRZ 2020(a), NRZ 2020(b)). Demnach wäre ein Aufnahmescreening aller Patienten/-innen mit Fokus auf bestimmte Risikofaktoren in allen deutschen Krankenhäusern ein wichtiger Punkt in der Bekämpfung dieser Bakterien. Dies ist aktuell jedoch nicht in allen deutschen Krankenhäusern (Exner et al. 2016). Aus diesem Grund ist die Zusammenarbeit der Krankenhäuser in örtlichen MRE-Netzwerken von fundamentaler Bedeutung, da das Ziel dieser Netzwerke die Eindämmung der Weiterverbreitung multiresistenter Bakterien durch die Erstellung gezielter Präventionsmaßnahmen ist (RKI 2019 b). Diese Präventionsmaßnahmen umfassen eine sichergestellt Patientensicherheit und eine Verbesserung der öffentlichen Gesundheit (RKI 2019 b). Basis für die Erstellung der Präventionsmaßnahmen stellen regelmäßige Treffen der Netzwerke dar, in denen Erfahrungen verschiedener medizinischer Einrichtungen im Zusammenhang mit den Präventionsmaßnahmen diskutiert und ausgetauscht werden (RKI 2019 b). Dieser Bekämpfungsansatz ist zudem bereits Teil von nationalen Strategien zur Bekämpfung multiresistenter Bakterien wie beispielsweise der deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie (RKI 2019 b).

Dabei kann Deutschland sich ein Beispiel an den Niederlanden nehmen, das durch entsprechende Maßnahmen die Verbreitung von MRSA in Krankenhäusern erfolgreicher kontrolliert als Deutschland. Neben der Etablierung eines Eingangscreenings werden in den Niederlanden Patienten/-innen, die auf eine Risikoabteilung wie beispielsweise der Intensivstation verlegt werden sollen, erneut gescreent (Oldenburg 2019). Bis der Laborbefund des Screenings vorliegt, werden alle Patienten/-innen vorsorglich isoliert (Kock et al. 2020), während die Isolation in deutschen Krankenhäusern erst bei einem positiven Laborbefund greift. Jedoch kann es bis dahin schon zu einer Übertragung der Bakterien auf die Patienten/-innen im selben Krankenzimmer oder auf das Personal gekommen sein. Eine vorsorgliche Isolierung kann der Entstehung nosokomialer Infektionen folglich erfolgreich vorbeugen (Köck 2021, Vonberg et al. 2008). Die prophylaktische Isolierpflege der Niederlande kann aus platztechnischen Gründen in Deutschland nicht umgesetzt werden, da meist so viele Krankenbetten belegt werden müssen, dass sich ein Krankenhaus kostentechnisch rentiert (Oldenburg 2019). Während in den Niederlanden im Schnitt 60,0 – 70,0 % aller Krankenhausbetten belegt sind, liegt diese Rate in Deutschland bei durchschnittlich 80,0 % (Kock et al. 2020). Besonders mit Hinblick auf die vorliegenden Ergebnisse, die auf einen größeren Einfluss externer MRGN-Quellen hinweisen, wäre die deutschlandweite Etablierung

eines Eingangsscreenings aller Risikopatienten/-innen von Vorteil, um eine mögliche MRGN-Besiedlung gezielt schneller zu erkennen.

Zusammenfassend liefert die vorliegende Dissertation erstmalige Hinweise über den tatsächlichen Einfluss eines vergangenen Krankenhausaufenthalts auf eine MRGN-Besiedlung in der allgemeinen Bevölkerung Deutschlands. Der bisher als hoch eingestufte Risikofaktor hat mit Blick auf die breite ambulante Bevölkerung einen deutlich geringeren Einfluss auf die MRGN-Verbreitung als bisher angenommen. Auffallend sind die Parallelen in den Ergebnisaussagen der beiden medizinischen Risikofaktoren einer beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen und eines vergangenen Krankenhausaufenthalts. Auch hier zeigte sich erneut die Vielschichtigkeit und enge Vernetzung aller MRGN-Quellen und die daraus resultierende MRGN-Verbreitung. Im Vergleich zum MRSA haben MRGN ihre Quellen aller Voraussicht nach mit einer höheren Frequenz in unserer unmittelbaren Umwelt, mit denen die positiv getesteten Probanden/-innen der vorliegenden Dissertation vor oder nach ihrem Krankenhausaufenthalt in Berührung gekommen zu sein scheinen. Auch die Daten des Surveillancesystems KISS deuten auf diese externen Quellen hin. Für nachfolgende Untersuchungen wäre es essentiell diese Quellen zu ermitteln und Grundlagen zu schaffen diese Quellen zu beseitigen. Zudem können mithilfe der Ermittlung der Einflussgrößen unterschiedlicher Risikofaktoren Kosten für Präventionsmaßnahmen, die auf die unterschiedlichen MRGN-Quellen abzielen, evaluiert und die zusätzlichen zukünftigen Mehrkosten durch eine Behandlung nosokomialer Infektionen für die Krankenkassen ermittelt werden. Auf dieser Grundlage kann eine ausreichende Deckung der Vergütungssysteme erfolgen, sodass die finanzielle Grundlage zur Etablierung weiterer Hygienemaßnahmen gegeben ist. Ebenfalls kann der eingesetzte Fragebogen durch die Erhebung der Frage nach einer vorangegangenen nachgewiesenen MRGN-Besiedlung und der Länge des vergangenen Krankenhausaufenthaltes erweitert werden, um eine Besiedlung im Krankenhaus ausschließen und externe Quellen direkter benennen zu können.

### **5.3.5. Erhöhtes Risiko einer MRGN-Besiedlung durch die Einnahme eines Antibiotikums**

Viele wissenschaftliche Studien und mediale Berichte stellen den Gebrauch von Antibiotika in der Human- und Veterinärmedizin als treibenden Faktor für die Entstehung und Verbreitung multiresistenter Bakterien dar (Gruber et al. 2013, Hamprecht et al. 2016, Teuber 2001). Mit 1.235 Tonnen pro Jahr war der Gebrauch von Antibiotika in der Veterinärmedizin

im Jahr 2015 in der Absolutmenge deutlich höher als der in Humanmedizin, wo der Verbrauch bei 700 – 800 Tonnen pro Jahr lag (GERMAP 2015). Problematisch dabei erweist sich der parallele Einsatz in der Human- und Veterinärmedizin von Antibiotikaklassen wie den Fluorchinolonen, Cephalosporinen und Penicillinen (GERMAP 2015). Dieser parallele Antibiotikaeinsatz beschleunigt die Entstehung von Antibiotikaresistenzen und resultiert in einer zunehmenden Erschwerung der Behandlung einer bakteriellen Infektion. Jedoch ist in den letzten Jahren der Gebrauch von Antibiotika in der Human- und Veterinärmedizin durch strukturierte Maßnahmen zur Antibiotikareduktion bereits zurückgegangen (RKI 2020 b, Schulz-Stübner et al. 2015). Trotz dieses positiven Trends in beiden Sektoren, stellte ein vergangener Antibiotikagebrauch in der vorliegenden Dissertation den einflussreichsten Risikofaktor auf eine MRGN-Besiedlung dar. So hatten Personen aus der allgemeinen Bevölkerung Deutschlands, die ein Antibiotikum eingenommen hatten, ein höheres Risiko mit MRGN besiedelt zu sein als Personen auf die dieser Risikofaktor nicht zutraf.

Ob es sich bei den eingenommenen Antibiotika der Probanden/-innen der vorliegenden Stichprobe immer um eine korrekt indizierte Verordnung seitens des Arztes/der Ärztin handelte, ist nicht bekannt. Oftmals werden Antibiotika fälschlich bei unspezifischen Atemwegsinfektionen, akuter Bronchitis oder Grippe verschrieben, die jedoch einen viralen Ursprung haben (Meyer 2016 b). Dadurch entsteht ein hoher Antibiotikagebrauch in der Humanmedizin, der in einem permanenten antibiotischen Selektionsdruck auf die Bakterien resultiert und deren Resistenzentstehung beschleunigt. Ein Zusammenhang zwischen der Verschreibung von Antibiotika und der Entstehung von Antibiotikaresistenzen wird vermutet (Meyer 2016 a).

Ein weiterer großer Aspekt zur fälschlichen Antibiotikaaanwendung ist die Selbstmedikation vieler Personen (Grigoryan et al. 2006). Dabei erfolgt die Medikation mittels Antibiotikaresten, die bei einer vorangegangenen Erkrankung durch die nicht notwendige Einnahme des Antibiotikums übrig geblieben sind (Grigoryan et al. 2006). Oft werden diese Antibiotika bei ähnlichen Symptomen, wie der der vorangegangenen Erkrankung, eigenhändig vom/von der Patienten/-tin eingenommen (Grigoryan et al. 2007). Innerhalb Europas schwanken die Mengen an antibiotischen Selbstmedikationen (Grigoryan et al. 2006). So sind die Anzahlen in Osteuropa (Rumänien und Litauen) am höchsten, gefolgt von Südeuropa (Malta, Spanien und Italien) (Grigoryan et al. 2006). Länder in Nord- und Westeuropa (Schweden und Niederlande) hingegen wiesen sehr geringe Anzahlen an Selbstmedikationen auf (Grigoryan et al. 2006). Dabei vermuteten Grigoryan et al (2007) einen Zusammenhang

zwischen dem Bildungsstandard des jeweiligen Landes und einer geringen Eigenverantwortung der Bevölkerung hinsichtlich der Konsequenzen, die die irrtümliche Antibiotikaeinnahme in sich birgt. Ebenso zeigten besonders jüngere Personen einen größeren Hang zur antibiotischen Selbstmedikation (Grigoryan et al. 2006). In dieser vorangegangenen Studie wurde die Menge an Selbstmedikation in Deutschland nicht erhoben. Jedoch könnte der Hang von jüngeren Personen zur Selbstmedikation ein weiterer möglicher Erklärungsansatz für den hohen Einfluss dieses Risikofaktors in der Altersgruppe 20 – 29 Jahre darstellen. Zusammengefasst trägt die Selbstmedikation vieler Personen maßgeblich zur schnellen Verbreitung von Antibiotikaresistenzen bei (Grigoryan et al. 2006).

Ein Ansatz zur gezielten Verringerung des Antibiotikagebrauchs und somit Teil der Bekämpfung multiresistenter Bakterien ist die breite Sensibilisierung der Bevölkerung für die Gefahren, die ein unverantwortlicher Antibiotikagebrauch mit sich bringt. Ein Beispiel für solch eine erfolgreiche Sensibilisierung ist das Projekt RESIST (RESISTenzvermeidung durch adäquaten Antibiotikaeinsatz bei akuten Atemwegsinfektionen) an dem acht Kassenärztliche Vereinigungen aus sieben Bundesländern, darunter auch Niedersachsen, teilnahmen. Das Ziel war es besonders Ärzte/-innen, die bei Atemwegsinfektionen aufgesucht werden, für die Antibiotikaresistenzsituation und -entstehung zu sensibilisieren (Krüger et al. 2019). Zusätzlich sollten sie motiviert werden die Verschreibungen von Antibiotika zu vermindern (Krüger et al. 2019). Dies erfolgte arztseitig durch die Teilnahme an Online-Fortbildungen und durch eine gleichzeitige Auslegung von Informationsmaterial für die Patienten/-innen vor Ort in der Praxis (Krüger et al. 2019). Oftmals liegt der Grund für überflüssige Antibiotikaverschreibungen jedoch nicht allein bei dem/bei der behandelnden Arzt/-Ärztin (Belongia et al. 1998). Durch eine überschätzte Erwartung seitens der Patienten/-innen an eine Antibiotikabehandlung und dem Druck seitens der Ärzte/-innen, durch das Nichterfüllen dieser Erwartungen Patienten/-innen zu verlieren, tragen beide Seiten zu einem hohen überflüssigen Antibiotikagebrauch bei (Altiner et al. 2004, Belongia et al. 1998). Aus diesem Grund setzten die Strategien des RESIST-Programms an beiden Stellen an. Daraus resultierte ein positiver Rückgang der Antibiotikaverschreibungen bei allen teilnehmenden Ärzten/-innen (Krüger et al. 2019). Das RESIST-Projekt ist ein gutes Beispiel für eine erfolgreiche Sensibilisierung, die auch in Zukunft flächendeckend in Deutschland angestrebt werden sollte, um so den hohen Antibiotikagebrauch zu verringern und der Verbreitung multiresistenter Bakterien entgegenzuwirken. Geschieht dies nicht, kann schon in naher Zukunft das gefürchtete postantibiotische Zeitalter eintreten, in denen die Behandlung bisher harmloser bakterieller

Infektionen nicht mehr möglich sein wird (Meyer 2016 a). In dieser Situation wäre die einzige Alternative die Entwicklung neuer wirksamer Antibiotika.

Auch aus wirtschaftlicher Sicht ist eine Entwicklung neuer Antibiotika dringend erforderlich. Problematisch gestaltete sich jedoch bisher die zeitnahe Entstehung von klinisch relevanten Antibiotikaresistenzen gegen die neuen Antibiotika kurz nach deren Markteinführung (Kupferschmidt 2016). So lange es weiterhin Möglichkeiten zur erfolgreichen Behandlung bakterieller Infektionen mit solch resistenten Bakterien gab, waren diese Nachweise unkritisch (Kloss et al. 2018). Dennoch nahm die Zahl der multiresistenten Bakterien über die letzten Jahre deutlich zu, während die Entwicklung neuer Antibiotika stockte (Kloss et al. 2018). Besonders bei den gramnegativen Bakterien ist die aktuelle Lage besorgniserregend, da in den letzten Jahren kein neuer antibiotischer Wirkstoff entwickelt und zugelassen wurde (Kloss et al. 2018). Ein Grund für diese Situation ist der Rückzug vieler Pharmafirmen aus der Antibiotikaforschung (Cooper et al. 2011). Diese bringe mehr Kosten als Gewinn mit sich (Cooper et al. 2011). Bis zur Zulassung kostet die Entwicklung eines Antibiotikums rund 57 Millionen Euro (Cooper et al. 2011). Der finanzielle Gewinn durch das Antibiotikum überschreitet selten die Investitionssumme in die Entwicklung und Forschung (Cooper et al. 2011). Demnach lohnt es sich nicht in ein Produkt zu investieren, das in ein paar Jahren keine Wirkung gegen die Zielerreger aufzeigt (Cooper et al. 2011). Neben diesen geringen finanziellen Gewinnaussichten sind zudem ein Fachpersonalmangel und der Mangel neuer Leitstrukturen für die mangelnde Entwicklung neuer Antibiotika verantwortlich (Kloss et al. 2018). Jedoch zeigten vorangegangene Studien und auch die hohen MRGN-Prävalenzen der vorliegenden Dissertation die Dringlichkeit der Entwicklung neuer Antibiotika auf. Der politische Wille und die finanzielle Grundlage zur Förderung der Antibiotikaforschung sind zwar vorhanden, jedoch sind neue Antibiotika oder Alternativen zur antibiotischen Behandlung nicht in Reichweite (Kloss et al. 2018). Besonders die aktuelle Covid-19-Pandemie hat die Situation verdeutlicht, wie es ist, eingeschränkte Behandlungsmöglichkeiten zu haben (Meyer 2020). Bei schweren Krankheitsverläufen können zusätzlich durch eingesetzte Katheter und Beatmungsgeräte bakterielle Infektionen entstehen, die lediglich durch einen antibiotischen Einsatz behandelbar sind (Gross 2021). Ohne wirksame Antibiotika wäre auch die Behandlung von schwer erkrankten Coronapatienten/-innen nicht möglich gewesen.

Die Mehrheit des Wissens über den starken Einfluss von Antibiotika auf die Entstehung multiresistenter Bakterien stammt aus Daten von Surveillancesystemen (RKI 2020 b). Diese erheben jährlich Daten über die Antibiotikaverordnungen und den Antibiotikaverbrauch in

Human- und Veterinärmedizin. Zusätzlich wird auf dieser Basis ein Überblick über die aktuelle Antibiotikaresistenzsituation und Verbreitung multiresistenter Bakterien erlangt. Durch die Kombinationen dieser Daten können Rückschlüsse des tatsächlichen Einflusses des Antibiotikagebrauchs auf die Entstehung von multiresistenten Bakterien geschlossen werden. Da bisher wenige wissenschaftliche Studien ihren Fokus auf den direkten Einfluss von Antibiotika im Zusammenhang mit der Entstehung multiresistenter Bakterien gelegt haben, sind die Daten der Surveillancesysteme für eine Bewertung des Antibiotikakonsums und dessen Folgen unerlässlich. Bisher wurde in vergangenen Studien der Einfluss einer Antibiotikaeinnahme in Form eines eingesetzten Fragebogens erhoben und war nicht der primäre Fokus dieser Untersuchungen (Arcilla et al. 2017, Hamprecht et al. 2016). So untersuchten Hamprecht et al. (2016) und Arcilla et al. (2017) primär die Auswirkungen eines Krankenhausaufenthaltes und eines Auslandsaufenthaltes auf eine MRGN-Besiedlung. Der Antibiotikagebrauch wurde dabei als treibender Faktor für eine MRGN-Besiedlung beschrieben, obwohl er nie das primäre Untersuchungsziel war. Da es aus ethischen Gründen nicht vertretbar ist den direkten Einfluss von Antibiotika auf eine MRGN-Besiedlung an gesunden Probanden/-innen zu untersuchen, sind die vielfältigen und großen Datensätze der Surveillancesysteme eine gute Alternative zur Beurteilung des Einflusses von Antibiotika auf die Entstehung multiresistenter Bakterien in der Bevölkerung. Aus diesem Grund entstanden keine missverständlichen Aussagen über dessen tatsächlichen Einfluss auf die Entstehung multiresistenter Bakterien, wie es bei einem vergangenen Krankenhausaufenthalt und einer beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen durch den Fokus vorangegangener Studien auf lediglich diese Faktoren geschehen war. Auf Basis aller vorangegangenen Studien können die ermittelten Einflussgrößen einer Antibiotikaeinnahme folglich als realitätsnaher gewertet werden.

Zusammenfassend liefert die vorliegende Dissertation Hinweise darauf, dass eine Antibiotikaeinnahme in der allgemeinen Bevölkerung Deutschlands einen großen Einfluss auf eine MRGN-Besiedlung hat. Um den Einfluss einer vergangenen Antibiotikaeinnahme einzugrenzen, könnte für nachfolgende Untersuchungen der Fragebogen um den Punkt des Krankheitsbildes erweitert werden. Auf dieser Basis könnte eine Bewertung der Richtigkeit der Angaben der Antibiotikumsart durch medizinisch geschultes Personal erfolgen, welches zudem die Dringlichkeit der Antibiotikaverschreibung auf dieser Basis beurteilen könnte. Da bisher Daten zur Selbstmedikation in Deutschland fehlen, wären nachfolgende Studien geeignete, um diese ebenfalls mittels Fragebogen zu erheben. Die Reduktion des Antibiotikagebrauchs und

den damit verbundenen antibiotischen Selektionsdruckes in der Bevölkerung und der Umwelt stellt den wichtigsten Punkt bei der Bekämpfung der Verbreitung und Entstehung von multiresistenten Bakterien dar. So ist eine deutliche Reduktion des Antibiotikagebrauchs unumgänglich, um eine medizinische Versorgung bakterieller Infektionen weiterhin zu gewährleisten. Dabei müsse die Motivation zur Reduktion an Ärzte/-innen und Patienten/-innen gleichermaßen adressiert sein. Besonders der Punkt der Reduzierung der Selbstmedikation sollte bei dieser Arbeit im Fokus stehen. Dies kann durch gezielte Öffentlichkeitsarbeit und einer resultierenden Sensibilisierung der breiten Bevölkerung für die Wichtigkeit der Antibiotika in der heutigen Gesellschaft angegangen werden.

### **5.3.6. Erhöhtes Risiko einer MRGN-Besiedlung durch einen vergangenen Auslandsaufenthalt**

Mit dem Beginn des heutigen Urlaubstourismus nahm die weltweite, grenzüberschreitende Verbreitung von Bakterien zu (Seifert et al. 2016). Etwa 5,4 Millionen Deutsche verreisten im Jahr 2011 mindestens einmal, wobei multiresistente Bakterien oftmals als stille Passagiere aus dem Urlaubsland mitgebracht werden (Arcilla et al. 2017, Seifert et al. 2016). Neben europäischen Ländern waren besonders China, Thailand, Ägypten, Marokko und Mittelamerika beliebte Reiseziele (Seifert et al. 2016). Bei all diesen Ländern ist die Prävalenz multiresistenter Bakterien deutlich höher als in Deutschland (Meyer 2016 a). Obwohl der Mechanismus der Bakterienübertragung im Ausland bislang nicht vollständig ermittelt ist und die Möglichkeit geeigneter Präventionsmaßnahmen limitiert ist, werden dennoch Risikofaktoren für eine MRGN-Besiedlung im Ausland sichtbar (Köck 2021). So kann eine Besiedlung durch die schlechteren Hygieneumständen im Urlaubsland und auch der dortige Umgang mit Antibiotika und deren teilweise unkontrollierten Gebrauch begünstigt werden (Seifert et al. 2016). Besonders eine ärztliche Behandlung im Ausland wird als ein einflussreicher Faktor betitelt, der vor Ort zu einer Besiedlung mit multiresistenten Bakterien führen kann (van der Bij et al. 2012).

Die Verbreitung der Neu Delhi Metallo  $\beta$ -Laktamase (NDM-1) ist nur ein Beispiel für den Fakt, dass eine Übertragung der Bakterien durch kurzen Kontakt mit unterschiedlichen Quellen im Urlaubsland geschehen kann (Kirby 2012). Oft handelte es sich bei den nachgewiesenen multiresistenten Bakterien aus dem Ausland um 3MRGN-Stämme, jedoch wurden auch einige höher resistente 4MRGN-Stämme nachgewiesen (Seifert et al. 2016). Dabei beschränkte sich das Vorkommen dieser Bakterien nicht nur auf einen bestimmten Kontinent, sondern sie waren bei Urlaubern aus europäischen, afrikanischen und asiatischen Urlaubszielen nachgewiesen

worden (Seifert et al. 2016). Auch die Mehrheit aller positiv getesteten Probanden/-innen (76,7 %) der vorliegenden Dissertation gaben an, in den letzten zwölf Monaten im Ausland gewesen zu sein. Dabei deuteten die ermittelten MRGN-Prävalenzen auf den großen Einfluss eines vergangenen Auslandsaufenthaltes in der Stichprobe ( $OR = 1,69 [0,80; 3,78]$ ) sowie der allgemeinen Bevölkerung Deutschlands hin. Ebenfalls hatte der untersuchte Risikofaktor bei beiden Geschlechtern mit 45,0 % bei den Frauen und 52,0 % bei den Männern den größten prozentualen Anteil an allen MRGN-Funden. Der vergangene Auslandsaufenthalt war zudem der einzige Risikofaktor, der in allen Altersgruppen mit MRGN-Funden vertreten war.

Aufgrund vorangegangener Studien war ein großer Einfluss des Auslandsaufenthaltes auf eine MRGN-Besiedlung auch für die vorliegende Dissertation zu erwarten. So deckten sich die gewonnenen Hinweise über den Einfluss eines vergangenen Auslandsaufenthaltes auf eine MRGN-Besiedlung mit bisherigem Wissen (Arcilla et al. 2017). Beispielsweise wiesen Arcilla et al. (2017) eine hohe Besiedlungsrate von 34,3 % ( $n = 633/2001$ ) bei Reiserückkehrern nach. Dabei führte eine Reise nach Asien am häufigsten zu einer unbemerkten Besiedlung (Arcilla et al. 2017). Die weltweit hohen Prävalenzen an ESBL-produzierenden Bakterien sind ein entscheidender Faktor für diese Entwicklung des Einflusses eines Auslandsaufenthaltes (Meyer 2016 a). Schätzungen zufolge waren im Jahr 2013 1,1 Milliarde Menschen in Asien Träger/-in ESBL-produzierender Bakterien, was auf die hohe Wahrscheinlichkeit einer unbemerkten Einschleppung der Bakterien aus einem asiatischen Urlaubsland hinweist (Meyer 2016 a). Es gibt jedoch regionale Unterschiede in den Bakterienprävalenzen (Kuenzli et al. 2014). Dabei bilden Asien, der Westpazifik, Regionen des östlichen Mittelmeeres und Afrika die Spitzenreiter (Meyer 2016 a, Woerther et al. 2013). Jedoch nehmen die Bakterienprävalenzen in europäischen Urlaubsländern immer weiter zu (Seifert et al. 2016). Dies verdeutlichen auch die Urlaubsziele der positiv getesteten Probanden/-innen der vorliegenden Stichprobe. Eine deutliche Mehrheit von 67,0 % verbrachte den Urlaub in Europa. Danach folgten Urlaubsziele nach Afrika (22,0 %) und Asien (8,0 %).

Neben den Urlaubsreisen ist auch der zunehmende Medizintourismus Grund für den großen Einfluss des Auslandsaufenthaltes auf die weltweite Verbreitung multiresistenter Bakterien (Kumarasamy et al. 2010). Dabei gilt besonders Deutschland als beliebtes Ziel für Medizintouristen aus aller Welt (Jelinek 2012). Neben Patienten/-innen, die aus den benachbarten europäischen Ländern kommen, nutzen auch immer häufiger Patienten/-innen aus dem arabischen Subkontinent und der ehemaligen Sowjetunion die Möglichkeit, sich in Deutschland medizinisch behandeln zu lassen (Jelinek 2012). Aufgrund des sehr gut aufgestellten Gesundheitssystems vor Ort liefern kostengünstigere Behandlungen im Ausland

oder die Möglichkeit nach alternativer Medizin (meist in China oder Indien) Gründe für den Medizintourismus der deutschen Bevölkerung raus aus dem eigenen Land (Jelinek 2012). Unter Medizintouristen fallen Personen, die aufgrund gesetzlicher Beschränkungen in ihrem Heimatland oder aus moralischen Gründen medizinische Behandlungen nur in ausländischen Kliniken vornehmen lassen können (Frädrich 2013). Hinzu kommen zudem teilweise deutlich preiswertere Behandlungen als vor Ort im Heimatland (Frädrich 2013). Die Gruppe der Medizintouristen ist vielfältig und setzt sich aus Zielbehandlungen wie Organ- oder Knochenmarktransplantationen, Dialysen, chronischer Lungenerkrankungen oder Schönheitsoperationen zusammen (Kumarasamy et al. 2010). Die Gefahr im Ausland mit multiresistenten Bakterien in Kontakt zu kommen ist als Medizintourist durch den engen Kontakt mit dem dortigen Gesundheitssystem doppelt so hoch wie die als Urlaubstourist (Bokhary et al. 2021). Es wird vermutet, dass der Medizintourismus sogar einen größeren Einfluss an der weltweiten Verbreitung multiresistenter Bakterien hat als der Urlaubstourismus (Kumarasamy et al. 2010). So wiesen Kumarasamy et al. (2010) MRGN nach, die aus Probenmaterialien von Medizintouristen aus Indien und Pakistan isoliert wurden. Dabei handelte es sich um carbapenemresistente Bakterien, die das Resistenzenzym NDM-1 produzierten und deren antibiotische Behandlung sehr eingeschränkt ist (Kumarasamy et al. 2010). Schätzungen zufolge kann die Verbreitung NDM-1-produzierender Bakterien das Ende der Behandlungsmöglichkeiten bakterieller Infektionen mit  $\beta$ -Laktamantibiotika einläuten (Kumarasamy et al. 2010).

Der hohe Einfluss Asiens an der Verbreitung multiresistenter Bakterien ist jedoch nicht allein dem Kontinent und den dortigen Umständen selbst geschuldet. Vielmehr trägt die Europäische Union ebenfalls ihren Teil für die dort herrschenden hohen Bakterienprävalenzen bei. Durch die Verlagerung der Antibiotikaproduktion aus der Europäischen Union nach Asien, insbesondere nach Indien und China, hat die Verbreitung und Entstehung multiresistenter Bakterien an den Produktionsorten an Geschwindigkeit gewonnen (Baars et al. 2019). Schätzungen zu Folge werden bereits jetzt 80,0 – 90,0 % aller Antibiotika in China und Indien hergestellt (Baars et al. 2019). Eine Studie im Auftrag des Rechercheverbunds NDR, WDR und Süddeutsche Zeitung wies in Indien eine beunruhigend hohe Verunreinigung der unmittelbaren Umwelt der Pharmafabriken mit verschiedenen Antibiotika nach (Baars et al. 2019). Durch die Ableitung der ungereinigten Abwässer von den Fabrikgeländen in die nahen gelegenen Flüsse gelangen die Antibiotika direkt in die Umwelt, wo sie eine Entstehung multiresistenter Bakterien begünstigen, die aus der Umwelt wiederum ihren Weg zurück in die Bevölkerung finden (Baars et al. 2019). Folgen sind kaum behandelbare Infektionen der Bevölkerung vor

Ort oder Urlaubsrückkehrer, die während ihres Aufenthalts mit diesen Bakterien in Berührung gekommen sind (Baars et al. 2019). Als Grund für die direkte Ableitung ungeklärtem Abwassers in die Umwelt wird der harte globale Wettbewerb in einer möglichst günstigen Produktion von Medikamenten angesehen (Baars et al. 2019).

Aus wirtschaftlicher und gesundheitlicher Sicht wäre eine Rückverlagerung der Arzneimittelproduktion in die Europäische Union wünschenswert. Durch die vermehrten Skandale und Lieferengpässe einiger Medikamente ist in den letzten Jahren deutlich geworden, wie stark Deutschland und auch andere europäische Länder von Asien abhängig sind (Richter-Kuhlmann 2018). Viele Ärzte/-innen und Apotheker/-innen sehen durch die Auslagerung der Arzneimittelproduktion ins Ausland zunehmen die Patientensicherheit gefährdet (Richter-Kuhlmann 2018). Oftmals ist ein durch Lieferengpässe geschuldetes Ausweichen auf andere Präparate nicht möglich, da dies immer mit der Gefahr weiterer Resistenzbildung verbunden sei (Richter-Kuhlmann 2018). Grundsätzlich sei eine Verlagerung der nichteuropäischen Produktion von Arzneimitteln zurück in die Europäische Union möglich. Jedoch zeigte eine Machbarkeitsstudie der Generikaindustrie aus dem Jahr 2018, dass die Antibiotikaproduktion vor Ort für Europa nicht wirtschaftlich sei (Ärzteblatt 2018). Als Gründe wurden höhere Personal- und Intensivkosten genannt (Ärzteblatt 2018). Beispielsweise würden für die Produktion von 100 Tonnen Cephalosporinen zur Abdeckung des innerdeutschen Verbrauchs Mehrkosten von 55 Millionen Euro anfallen (Ärzteblatt 2018). Diese theoretischen Mehrkosten sinken um 70,0 %, wenn die Arzneimittel weiterhin in China produziert werden (Ärzteblatt 2020). Die deutsche Politik sieht bei der Rückholung der Arzneimittelproduktion die Lösung in einem gesamteuropäischen Vorgehen (Ärzteblatt 2020). Jedoch bedarf es bei dieser Lösungsstrategie noch Gesprächs- und Planungsbedarf, bevor die Arzneimittelversorgung aller Patienten/-innen ohne zu erwartende Lieferengpässe möglich sei. Die große Rolle der Pharmaindustrien an der Verbreitung und Entstehung multiresistenter Bakterien könnte durch eine Rückverlagerung der Arzneimittelproduktion nach Europa und ihren damit einhergehenden Vorschriften und hygienischen Maßnahmen verringert werden. Ebenfalls wäre eine Verbesserung der gesundheitlichen Lage in den entsprechenden asiatischen Produktionsländern möglich. Des Weiteren könnte der hohen Einfluss eines Auslandsaufenthaltes auf eine MRGN-Besiedlung und deren weltweite Verbreitung durch diese Maßnahmen verringert werden.

Die vorliegende Dissertation liefert gleichermaßen Hinweise auf den großen Einfluss eines vergangenen Auslandsaufenthaltes auf eine MRGN-Besiedlung. Besonders die Funde des Resistenzgens der NDM-1 in verschiedenen Ländern ist in diesem Punkt besorgniserregend, da

die Behandlungsmöglichkeiten bei diesem Resistenzmechanismus sehr limitiert sind. Das Resistenzzym NDM-1 hat seinen Ursprung in Indien und ist aktuell noch selten in Deutschland nachgewiesen worden (RKI 2013). Dennoch muss die Epidemiologie dieses Resistenzzyms weiterhin beobachtet werden, da neben der NDM-1-Variante bereits auch die neue Variante NDM-3 in Europa nachgewiesen wurde (RKI 2013). Mit einer stärkeren Ausbreitung der NDM-1 in den folgenden Jahren muss scheinbar gerechnet werden (RKI 2013). Durch die weltweite Vernetzung der Länder sind die Ansatzpunkte für die Reduzierung des Einflusses eines Auslandsaufenthaltes vielfältig und benötigen politische Kooperation zwischen den Ländern. So kann eine Verbesserung der Produktionsbedingungen in Pharmafabriken asiatischer Länder und auch der Antibiotikagebrauch in den Gesundheitswesen vor Ort zu einer Reduzierung der Entstehung multiresistenter Bakterien beitragen. Besonders mit Hinblick auf eine mögliche Kombination der Risikofaktoren einer vergangenen Antibiotikaeinnahme und eines Auslandsaufenthaltes scheint der Punkt des Antibiotikagebrauchs im Ausland und dessen Gesundheitssystem eine primäre Entstehungsquelle der Bakterien zu sein. Da Schätzungen zu Folge besonders der Medizintourismus weiterwachsen wird (Bundestag 2020, Frädriich 2013), sollten geeignete Maßnahmen durch Aufklärung des medizinischen Personals und der Bevölkerung vor Ort für die Politik von primärem Interesse sein. Würde dort der teils private Antibiotikagebrauch sinken, so wären in Zukunft deutlich weniger Urlauber bei ihrer Rückkehr mit multiresistenten Bakterien besiedelt. Für nachfolgende Studien sollte weiterhin der Fokus auf den Einfluss von Auslandsreisen, insbesondere mit der Kombination von vergangenen Antibiotikaeinnahmen, gelegt werden. Besonders da durch sie die fortschreitende Verbreitung multiresistenter Bakterien aufgezeigt und in Kombination mit den Surveillancesystemen beobachtet werden kann. Denn während beispielsweise der Anteil der MRSA-Prävalenz an allen klinisch nachgewiesenen *Staphylococcus aureus* Isolaten in Europa rückgängig ist, so zeigen die MRGN diese Entwicklungsrichtung nicht auf und entwickeln sich schleichend zum größten Gesundheitsproblem der modernen Medizin (Meyer 2016 a). Durch fehlende Reaktion der Länder kann Schätzungen zufolge eine Infektion mit multiresistenten Bakterien im Jahr 2050 zu den häufigsten Todesursachen gezählt werden (Meyer 2016 a). Für einen zukünftig eingesetzten Fragebogen wäre bezogen auf den Risikofaktor eines Auslandsaufenthaltes eine weitere Differenzierung nach dem Grund der Auslandsreise möglich. Eine Unterscheidung des Einflusses vom Urlaubs- und Medizintourismus kann helfen die Punkte zu finden, an denen primär bei der Bekämpfung einer Besiedlung mit multiresistenten Bakterien im Ausland angesetzt werden muss. Durch fundierte Daten kann gezielte Öffentlichkeitsarbeit mit dem Ziel

einer Sensibilisierung der breiten Bevölkerung Deutschlands für einen sichereren Umgang mit MRGN-Quellen im Ausland stattfinden und auf diesem Wege möglichen MRGN-Besiedlungen im Urlaubsland vorbeugen.

## **5.4.Diskussion der von der Poststratifizierung ausgeschlossenen Risikofaktoren**

### **5.4.1.Der Ausschluss eines regelmäßigen Fleischkonsums**

Begründet durch den vermehrten Nachweis von multiresistenten Bakterien in einer Vielzahl an Fleischproben aus deutschen Supermärkten (Germanwatch 2019) wurde der regelmäßige Fleischkonsum als Risikofaktor definiert und in den vorliegenden Fragebogen aufgenommen. Über die letzten Jahre wurden Kontaminationen mit multiresistenten Bakterien von 43,9 – 60,0 % bei Hühnerfleischproben nachgewiesen (Belmar Campos et al. 2014, Germanwatch 2019, Kola et al. 2012). Diese Funde legten nahe, dass ein vermehrter Verzehr von Fleisch die Gefahr einer MRGN-Besiedlung über die Nahrung erhöht. Jedoch zeigte die deskriptive Statistik der vorliegenden Stichprobe auf, dass dieser Risikofaktor möglicherweise keinen wesentlichen Einfluss auf eine MRGN-Besiedlung hatte. Probanden/-innen ( $OR = 0,81$  [0,40; 1,68]), die regelmäßig Fleisch konsumierten, waren keiner deutlich erhöhten Gefahr einer MRGN-Besiedlung ausgesetzt als die Probanden/-innen auf die dieser Risikofaktor nicht zutraf. Vielmehr lieferten diese Ergebnisse Hinweise darauf, dass kein Ernährungstyp vor der direkten Besiedlung mit MRGN über die Nahrung schützt. Aufgrund der fehlenden Detaillierung in der Fragestellung bezüglich des Risikofaktors war es nicht möglich, seinen Einfluss mittels Poststratifizierung für die deutsche Allgemeinbevölkerung zu ermitteln. Der regelmäßige Fleischkonsum war als ein Verzehren von Fleisch mit einer Häufigkeit von mehr als dreimal pro Woche definiert. Jedoch gestaltete es sich als problematisch, dass bei einer Verneinung des Risikofaktors nicht von einer vegetarischen oder veganen Ernährungsweise ausgegangen werden konnte. So konnten keine verlässlichen Beispielzahlen für die Poststratifizierung in Form der Anzahlen von Fleischkonsumenten, Vegetarier und Veganer in Deutschland genutzt werden. Dies und der durch die deskriptive Statistik aufgezeigte inexistente Zusammenhang zwischen einem regelmäßigen Fleischkonsum und einer MRGN-Besiedlung, führte zu einem begründeten Ausschluss des Risikofaktors von der Poststratifizierung.

Obwohl multiresistente Bakterien bereits in Kotproben von Schweinen, Rindern und Geflügel nachgewiesen wurden, liegt der mediale Fokus bezüglich der Kontamination von Fleischproben hauptsächlich auf der des Hühnerfleisches (Dahms et al. 2015). Auch die Germanwatchanalyse aus dem Jahr 2019 belegte diese Kontaminationen und lieferte zusätzlich beunruhigende Hinweise auf das Vorkommen der Colistinresistenz (*mcrI*-Gen) bei einigen gefundenen Bakterienisolaten von Hühnerfleischproben aus den deutschen Supermärkten (Germanwatch 2019). Die Resistenzen gegen das letzte Reserveantibiotikum in der Humanmedizin wurden somit bereits nicht nur in der Umwelt nachgewiesen, sondern sie ist auch in unserer Nahrungsgewinnung angekommen (Germanwatch 2019, NLWKN et al. 2019). Innerhalb der Fleischsorten ergaben sich Verbreitungsunterschiede des *mcr-I* Gens. Während Fleisch aus der Türkei oder von Broilern sehr hohe Genprävalenzen aufwiesen, wurden bei Schweine- und Kalbfleisch sowie bei Legehennen niedrige Prävalenzen nachgewiesen (Irrgang et al. 2017). Die geringe Verbreitung des *mcr-I* Gens innerhalb der Bevölkerung deutet eine bisher geringe klinische Relevanz dieses Resistenzmechanismus an (Wang et al. 2017). Durch die niedrigen Genprävalenzen bei handelsüblichen Fleischsorten in Deutschland, birgt der Fleischkonsum somit eine als aktuell gering einzustufende Gefahr der Übertragung solch hochresistenter Bakterien.

Zwischen Bakterienspezies wurden bislang unterschiedliche Prävalenzen bei Nahrungsmitteln nachgewiesen. Bereits länger bekannt sind die zum Teil hohen Prävalenzen des MRSA bei Schlachthofmitarbeitern/-innen und den Nutztieren selbst (Fischer et al. 2017, Ivbule et al. 2017). Ivbule et al. (2017) wiesen eine MRSA-Prävalenz von 21,1 % bei allen untersuchten Schlachthofmitarbeitern/-innen nach. Ebenfalls lagen die MRSA-Prävalenzen der geschlachteten Schweine je nach Schlachthof zwischen 8,0 – 88,6 % (Ivbule et al. 2017). Über die Besiedlungen von Schlachthofmitarbeitern/-innen mit multiresistenten gramnegativen Bakterien ist bis zum jetzigen Zeitpunkt wenig bekannt. Jedoch konnten die Bakterien bereits bei Nutztieren, im Abwasser von Schlachthöfen und auf unterschiedlichen Oberflächen in Schlachthöfen nachgewiesen werden (Dahms et al. 2015, Gregova et al. 2012, Sib et al. 2020). Dies legt die Vermutung nahe, dass ebenfalls die Schlachthofmitarbeiter/-innen vermehrt mit MRGN besiedelt sein könnten. Folglich könnten auch Schlachthofmitarbeiter/-innen eine weitere nicht unbedenkliche Rolle bei der Verbreitung von multiresistenten Bakterien innerhalb der Bevölkerung spielen. Wie groß der tatsächliche Anteil dieser Berufsgruppe an dieser Verbreitung ist, ist bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht bekannt. Studien, die ihren Fokus auf die MRGN-Besiedlungen von Schlachthofmitarbeitern/-innen legen, sind notwendig, um diesen (Risiko-)Faktor zu ermitteln.

Die vorliegenden Hinweise nicht existenter Unterschiede zwischen Fleischkonsumenten und einer fleischarmen oder fleischlosen Ernährung in Bezug auf eine mögliche MRGN-Besiedlung über die Nahrung deckten sich mit denen von Königer et al. (2014). Denn neben Fleisch wurden auch bei Gemüse bereits multiresistente Bakterien und einzelne Resistenzgene gefunden (Belmar Campos et al. 2014, Germanwatch 2019, Kola et al. 2012, Zurfluh et al. 2015). Diese können besonders beim Verzehr von rohem Gemüse in den Organismus des Menschen gelangen und auf diesem Weg die Gesundheit auf lange Sicht hin gefährden. Obwohl es bisher keine Hinweise auf eine besondere Gefährdung einer direkten MRGN-Besiedlung durch den Verzehr von Fleisch gibt, sollte der Einfluss eines regelmäßigen Fleischkonsums mit Hinblick auf die neuesten Funde der Germanwatchanalyse in weiteren Studien berücksichtigt werden. Durch den Export des in Deutschland erzeugten Fleisches gelangt das teils kontaminierte Fleisch über verschiedene Routen auch in andere Länder. Alleine im Jahr 2020 lag die Menge des aus Deutschland exportierten Fleisches bei 487.000 Tonnen (Destatis 2020 c). Aber auch in die entgegengesetzte Richtung finden multiresistente Bakterien ihren Weg nach Deutschland. Im Jahr 2020 importierte Deutschland 718.040 Tonnen Geflügelfleisch aus anderen Ländern (Destatis 2020 d). Dieser grenzüberschreitende Austausch multiresistenter Bakterien trägt maßgeblich zur schnellen weltweiten Verbreitung dieser und damit einhergehender Gesundheitsrisiken bei. Die eingenommene Nahrung scheint folglich ebenfalls ein Faktor bei der unbemerkten Besiedlung mit multiresistenten Bakterien zu sein (Köck 2021).

Nicht nur zwischen den Tierarten wurden unterschiedliche MRGN-Besiedlungsraten nachgewiesen, sondern auch in Bezug auf das Maß der Kontamination durch die unterschiedliche Fleischgewinnung. So wiesen die Ergebnisse der Germanwatchanalyse deutliche Unterschiede zwischen Hofschlachtungen und industrieller Schlachtungen nach. Während bei Fleischproben aus Hofschlachtungen keine antibiotikaresistenten Bakterien nachgewiesen wurden, lag die Nachweisrate bei Fleischproben aus industrieller Schlachtung bei 56,0 % (Germanwatch 2019). Dies deutete auf einen Gesundheitsvorteil für die Konsumenten/-innen bei dem Verzehr von Fleisch aus handwerklichen und unkonventionellen Schlachtungen hin (Germanwatch 2019). Jedoch stehen diesen Funden Diskrepanzen im Fleischkaufverhalten der Deutschen gegenüber. Eine durchgeführte Studie an der Hochschule Osnabrück zeigte auf, dass Verbraucher/-innen vielmehr dazu geneigt waren konventionell gewonnenes Fleisch zu kaufen anstatt Ware, die mit einem Tierwohl-Siegel gekennzeichnet waren (Enneking et al. 2018). Grundsätzlich ist die Mehrheit der Verbraucher/-innen allerdings gewillt einen höheren Preis für Fleisch zu zahlen, wenn sich im Gegenzug das Wohl der Tiere

ebenfalls verbessert und mehr Transparenz bei der Umsetzung der Vorgaben zum Wohle der Tiere gegeben ist (Enneking et al. 2018). Zwar gibt es schon zahlreiche gesetzlich verankerte Ansätze zur Verbesserung des Wohls der Nutztiere, jedoch scheinen diese Veränderungen aktuell noch keinen maßgeblichen positiven Einfluss auf die Bereitschaft des Kaufs unkonventionell gewonnenem Fleisches zu haben (BMEL 2019, Enneking et al. 2018). Für die Sicherung der Gesundheit aller wären weitere gesetzlich verankerte Verbesserungen für das Tierwohl von Nutztieren von großer Bedeutung. Die daraus resultierende Kaufbereitschaft von beispielsweise unkonventionell gewonnenem, teilweise teurerem Fleisch würde einer Verbreitung von multiresistenten Bakterien über die Nahrung positiv entgegenwirken. Allgemein steht die Bundesregierung in der Verantwortung der Sicherstellung aller Nahrungsmittel (Germanwatch 2019). So dürfen keine gesundheitlichen Bedenken beim Verzehr des in Deutschland erhältlichen Fleisches vorliegen und alle Verbraucher/-innen müssen entsprechend geschützt werden (Germanwatch 2019). Gleichzeitig ist auch das Recht auf Gesundheit in Deutschland durch die fortschreitende MRGN-Verbreitung aufgrund vielfältiger MRGN-Quellen in Gefahr (Germanwatch 2019). Insgesamt muss sichergestellt werden, dass alles Notwendige unternommen wird, um auch in Zukunft den Zugang zu wirksamen Antibiotika zu erhalten (Germanwatch 2019). Ein Ansatzpunkt wäre die Verbesserung der Fleischgewinnung, welche eine Reduzierung der Besiedlungsraten mit multiresistenten Bakterien zum Ziel haben sollte. Neben den angestrebten geringeren Bakterienprävalenzen beim gewonnenen Fleisch würden diese Verbesserungen auch zur Senkung des vermuteten Einflusses von Schlachthofmitarbeitern/-innen an der Verbreitung multiresistenter Bakterien führen. Ein Selbstschutz der Mitarbeiter/-innen wäre ein weiterer positiver Nebeneffekt.

Für nachfolgende Untersuchungen wäre ein detaillierterer Fragenaufbau dieses Risikofaktors nach der Ernährungsweise sinnvoll, damit eine genaue Zuteilung der Probanden/-innen in Fleischkonsumenten, Vegetarier und Veganer möglich wäre. Zusätzlich sollte die Art des bevorzugten Fleisches erfasst werden, da Rinder- und Schweinefleisch im Vergleich zu Hühnerfleisch eine deutlich geringere Besiedlungsrate von 20,0 % aufwiesen (Petternel et al. 2014). Des Weiteren könnten die Kaufgewohnheiten aller Probanden/-innen in Bezug auf konventionell oder unkonventionell gewonnenem Fleisch aufschlussreiche Hinweise auf den Einfluss unterschiedlicher Fleischsorten und -gewinnung auf eine MRGN-Besiedlung aufzeigen. Denn auch wenn durch die Zubereitung des Fleisches ein Großteil der Bakterien vor Verzehr durch entsprechende Hitze abgetötet wird, kann es zu eventuellen Kreuzkontaminationen anderer Lebensmittel in der Küchenumgebung kommen, sodass die

Bakterien anschließend bei einem rohen Verzehr der Nahrung in den menschlichen Organismus gelangen können (BfR 2016). Besonders gefährlich kann dies in Krankenhausküchen sein, wenn Risikopatienten/-innen solch kontaminierte Lebensmittel verzehren (BfR 2016). Dieser Zustand sollte zur Motivation genutzt werden weitere Maßnahmen in Bezug auf die Lebensmittelsicherheit zu entwickeln, die auch in der eigenen Küche Anwendung finden können. Denn obwohl der Fleischkonsum 2018 noch bei 78,8 kg pro Kopf lag und bis zum Jahr 2020 leicht zurückgegangen ist (BMEL 2020, Destatis 2021 b), kann der Fleischindustrie bei der MRGN-Verbreitung weiterhin eine tragende Rolle zugeschrieben werden. Eine Aufklärung und Sensibilisierung der breiten Bevölkerung in Bezug auf den richtigen Umgang mit Lebensmitteln bei der Zubereitung durch beispielsweise die Medien wäre ein geeigneter Ansatz, um die Rolle der Lebensmittel bei der Verbreitung multiresistenter Bakterien auch in Zukunft gering zu halten.

#### **5.4.2. Der Ausschluss des Besitzes eines Haustieres**

Die zoonotischen Eigenschaften multiresistenter Bakterien begründeten die Aufnahme der Frage nach dem Besitz eines Haustieres in den Fragebogen. Zusätzlich gab es die Möglichkeit der Angabe der Tierart, aus der sich eine große Vielfalt an Haustieren in der vorliegenden Stichprobe ergab. In wenigen anderen Bereichen hat das Zusammenleben von Menschen mit Nutz- oder ihren Haustieren eine größere Bedeutung als bei der Übertragung von Bakterien (Tenhagen et al. 2018). Viele Bakterien sind kommensale Bewohner der menschlichen und tierischen Darmflora, jedoch können zahlreiche Bakterienspezies fakultativ pathogen sein (Tenhagen et al. 2018). Diese können dann entweder durch den direkten Kontakt zwischen Menschen und Tier, über die vom Tier stammenden Lebensmittel oder über den indirekten Kontakt mit der Umwelt beispielsweise über die Emissionen aus der Tierhaltung in die Umwelt gelangen und letztendlich vom Menschen aufgenommen werden (Tenhagen et al. 2018). In der vorliegenden Dissertation lag der Fokus auf den Einfluss des direkten Tierkontakts auf eine MRGN-Besiedlung. Die deskriptive Statistik der vorliegenden Daten zeigte, dass Probanden/-innen, die ein Haustier besitzen, keiner erhöhten Gefahr einer MRGN-Besiedlung ausgesetzt waren ( $OR = 0,84 [0,41; 1,70]$ ) im Vergleich zu den Probanden/-innen auf die dieser Risikofaktor nicht zutraf. Der schon in der vorliegenden Stichprobe nicht existente Einfluss des Besitzes eines Haustieres auf eine MRGN-Besiedlung rechtfertigte den Ausschluss dieses Risikofaktors von der Poststratifizierung. Zusätzlich war es nicht möglich verlässliche Beispielzahlen für die Poststratifizierung auf deutscher Ebene zu finden. Dies lag zum einen an der vorliegenden Vielfalt der Haustiere und zum anderen an der Tatsache, dass es nur bei der

Haltung von Hunden und Nutztieren, zu denen Rinder, Schweine, Schafe, Ziegen, Maulesel, Geflügel und Maultiere zählen, in Deutschland einer gesetzlichen Meldepflicht bedarf (NDSTSK o.D., NHundG 2011). Zahlen über gehaltene Nagetiere und Katzen existieren folglich nicht verlässlich. Da jedoch gerade Katzen den zweitgrößten Anteil aller angegebenen Haustieren mit 29,0 % ( $n = 94/326$ ) und Nagetiere einen Anteil von 11,0 % ( $n = 35/326$ ) hatten, wäre es bei der Durchführung der Poststratifizierung zu einer verzerrten Ergebnisdarstellung gekommen.

Ob ein direkter Kontakt zu Haustieren die Gefahr einer MRGN-Besiedlung erhöht, ist bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht bekannt. Zwar wurden in Kotproben von Hunden ESBL-produzierende *E. coli* nachgewiesen (van den Bunt et al. 2020) dennoch konnte bis zum aktuellen Zeitpunkt keine Besiedlung durch den direkten Kontakt mit Hunden wissenschaftlich belegt werden (Schaufler et al. 2015). Meyer et al. (2012) betitelten den Kontakt zu Haustieren jedoch als eine sieben Mal höhere Gefahr mit ESBL-produzierenden *E. coli* besiedelt zu werden. Weitere Studien zu diesem Zusammenhang sind notwendig, um den tatsächlichen Beitrag der Haustiere an der Verbreitung multiresistenter Bakterien zu verstehen. Neben der Übertragung multiresistenter Bakterien auf den Menschen durch den direkten Kontakt mit Haustieren stehen auch andere Quellen in Verdacht als Zwischenschritt bei der Übertragung zu fungieren (Toombs-Ruane et al. 2020). So wurden identische Isolate multiresistenter Bakterien bei Menschen und ihren Haustieren nachgewiesen und dem Haushaltsumfeld die gemäßige Rolle als eben jener Zwischenschritt bei der Übertragung der Bakterien zugesprochen (Toombs-Ruane et al. 2020). Zu einer umfassenderen Identifikation entsprechender Orte im Haushalt sind jedoch ebenfalls weitere Studien notwendig. Auch zwischen den verschiedenen Haustierarten wurden Unterschiede in den Besiedlungsraten mit multiresistenten Bakterien gefunden, die den Tieren selbst eine unterschiedlich große Rolle an einer Übertragung auf den Menschen zuschreiben. So waren Hunde mit 83,0 % deutlich höher besiedelt als Katzen mit 22,0 % (Toombs-Ruane et al. 2020). Interessanterweise waren dabei die Bakterienisolate der Katzen zudem nicht identisch mit denen ihrer Halter/-innen, was ihnen wahrscheinlich eine geringere Rolle der MRGN-Übertragung auf ihre Besitzer einräumt als den Hunden (Toombs-Ruane et al. 2020, van den Bunt et al. 2020). Unterschiedliche Ernährungs- sowie Verhaltensweisen zwischen Katzen und Hunden scheinen die größere Rolle der Hunde an einer MRGN-Übertragung auf ihre Besitzer ebenfalls zu beeinflussen (Toombs-Ruane et al. 2020). Eine Übereinstimmung dieser Funde lieferten auch die zusätzlich analysierten Kotproben von Haustieren in der vorliegenden Dissertation. Hier zeigte sich eine MRGN-Prävalenz bei den Hunden von 22,2 %. Andere Tierarten wiesen keine MRGN-Besiedlung auf. Da es sich bei den

Kotproben nicht in jedem Fall um die Haustiere der Probanden/-innen handelte, war ein direkter Einfluss der positiv getesteten Tiere durch den Vergleich der Bakterienisolate auf ihre Besitzer nicht messbar.

Die Funktion der Haustiere bei der Übertragung multiresistenter Bakterien ist bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht vollständig verstanden (Kock et al. 2021). Zwar wurden in den letzten Jahren zahlreiche Maßnahmen zur Reduktion von Antibiotika in der Veterinärmedizin entwickelt und angewandt, jedoch sind weitere Analysen zum Wirkungsumfang dieser Bestrebungen notwendig. Besonders die Rolle der Hunde als enger Begleiter des Menschen sollte als potentielle MRGN-Träger und -Überträger auf den Menschen nicht unterschätzt werden (van den Bunt et al. 2020). Um weitere aufschlussreiche Informationen über die Rolle von Haustieren bei der Verbreitung multiresistenter Bakterien zu erlangen, wäre es für nachfolgende Untersuchungen von Vorteil Kotproben der Haustiere aller Probanden/-innen parallel zu sammeln und diese ebenfalls auf ein MRGN-Vorkommen zu untersuchen. Ein Vergleich bei positiv vorliegenden Analyseergebnissen beider Proben kann zudem zur Ermittlung der von Toombs-Ruane et al. (2020) vermuteten Zwischenschritte im Haushalt genutzt werden. Des Weiteren wären eventuell vorliegende unterschiedliche Einflussgrößen verschiedener Tierarten auf eine MRGN-Besiedlung ihrer Besitzer möglich. Durch entsprechend an verschiedene Haustierarten angepasste Maßnahmen im Umgang mit den Tieren, kann der Verbreitung multiresistenter Bakterien entgegengewirkt werden, falls den jeweiligen Tieren eine große Rolle bei der Bakterienverbreitung nachgewiesen werden kann.

#### **5.4.3. Der Ausschluss der Bäder in Naturgewässern**

Durch die Funde der Studie des NLWKN aus dem Jahr 2019 begründet, wurde der Kontakt zu Natur- und Oberflächengewässern ebenfalls als ein Risikofaktor für eine mögliche MRGN-Besiedlung definiert und in den vorliegenden Fragebogen aufgenommen. In diese Definition von Naturgewässern fielen (Bade-)Seen, Meere, Flüsse und Bäche. Grund für die Aufnahme dieser in den vorliegenden Fragebogen war das in der Studie des NLWKN in Naturgewässern nachgewiesene Resistenzgen *mcr-1*, welches eine Unempfindlichkeit gegenüber dem Reserveantibiotikum Colistin verleiht (NLWKN et al. 2019). Die Übertragung eines Bakteriums mit einer solchen Resistenzeigenschaft auf den Menschen kann unter bestimmten Voraussetzungen in einer schwer bis unmöglich zu behandelbarer bakterieller Infektion resultieren (Fritzenwanker et al. 2018).

Die deskriptive Statistik der vorliegenden Daten zeigte jedoch keinen Einfluss des Risikofaktors auf eine MRGN-Besiedlung. Probanden/-innen, die in einem Naturgewässer gebadet haben, waren nicht der erhöhten Gefahr einer MRGN-Besiedlung ausgesetzt ( $OR = 0,95 [0,47; 1,90]$ ) im Vergleich zu den Probanden/-innen auf die dieser Risikofaktor nicht zutraf. Durch die fehlende Möglichkeit der Ermittlung verlässlicher Beispielzahlen für die Poststratifizierung, konnte auch dieser Risikofaktor bei der weiteren statistischen Auswertung nicht berücksichtigt werden. Zahlen über die jährlichen Bäder der Deutschen in Naturgewässern werden zu keinem Zeitpunkt erfasst. Zusätzlich rechtfertigen die nahezu identischen MRGN-Prävalenzen im zutreffenden und nichtzutreffenden Stichprobenanteil einen Ausschluss des Risikofaktors von der Poststratifizierung. Des Weiteren wird der vorliegende geringe Einfluss eines Bads in einem Naturgewässer auf eine MRGN-Besiedlung durch zwei weitere vorangegangene Studien untermauert (Leonard et al. 2018, Leonard et al. 2015). So ergab die Untersuchung von Surfern in Wales und England eine Besiedlung mit multiresistenten Bakterien von 6,3 % und eine Verunreinigung der Küstengewässer mit diesen Bakterien von lediglich 0,12 % (Leonard et al. 2018, Leonard et al. 2015). Die Prävalenzen der Surfer schienen somit nicht durch den regelmäßigen Kontakt mit dem Küstengewässer entstanden zu sein, sondern waren anderen Quellen geschuldet.

In Bezug auf die Funde der Studie des NLWKN war eine Untersuchung der gefundenen Bakterienisolate auf das Vorkommen des *mcr-1* Gens mittels WGS geplant. Dies konnte jedoch der aktuellen Covid-19-Pandemie geschuldet nicht durchgeführt werden. Bei der *mcr-1*-vermittelten Colistinresistenz handelt es sich um einen unabhängigen Resistenzmechanismus, der durch eine rein phänotypische Betrachtung der Bakterienisolate nicht nachzuweisen ist. Aus beiden genannten Gründen war es somit nicht möglich, eine Aussage über die Verbreitung des Resistenzgens bei den gewonnenen Bakterienisolaten der vorliegenden Dissertation zu treffen. Die Verbreitung des *mcr-1* Gens nahm über die letzten Jahre in Deutschland zwar stetig zu, jedoch wurden die Resistenzgene nicht bei Menschen, sondern hauptsächlich bei Nutztieren und dem daraus gewonnene Fleisch gefunden (Falgenhauer et al. 2016, Irrgang et al. 2017). Dies lässt die Vermutung eines bisher geringen Einflusses der Naturgewässer in Bezug auf die MRGN-Verbreitung und einer möglichen Besiedlung durch den Wasserkontakt aufkommen. Zusammenfassend lieferten die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation keine Hinweise auf eine große Rolle von Bädern in Naturgewässern auf eine MRGN-Besiedlung. Der unmittelbare Kontakt zu Naturgewässern stellte somit trotz der Vielzahl gefundener Resistenzgene in der Studie des NLWKN keine direkte Gefahr für die deutsche Bevölkerung dar. Dennoch sollten in Zukunft Maßnahmen zur Reduktion der Antibiotikakonzentrationen in den deutschen

Naturgewässern entwickelt und angewandt werden. Diesem Ziel haben sich bereits Forscher im Verbundprojekt HyReKa zum Management der Kontrolle von antibiotikaresistenten Bakterien in landwirtschaftlichen, klinischen und kommunalen Abwässern verschrieben. Aus diesem Projekt hervorgegangene Studien zeigten auf, dass antibiotikaresistente Bakterien an einer Vielzahl von Orten des Abwassersystems von Schlachthöfen und Krankenhäuser nachzuweisen waren (Sib et al. 2020, Sib et al. 2019). Durch den in Krankenhäusern herrschenden hohen Antibiotikaselektionsdruck entstehen schnell multiresistente Bakterien, die bereits in klinischen Abflussrohren von Toiletten, Waschbecken und Duschen gefunden wurden (Sib et al. 2019, Voigt et al. 2019). Von dort gelangen die Bakterien durch die Kanalisation und Kläranlagen mit dem geklärten Wasser oder Klärschlamm in die direkte Umwelt (Westphal-Settele et al. 2018). Der Nutzen von Klärschlamm als Düngemittel oder des Gewässers von Flüssen zur Bewässerung der Felder führt zu einer Wiedereinschleppung der Bakterien über die gewonnene pflanzliche Nahrung in unsere Bevölkerung und zu den (Nutz-)Tieren (Westphal-Settele et al. 2018). Die jedoch bisher geringe Rolle der Naturgewässer an einer direkten MRGN-Besiedlung auf den Menschen stellt eine Motivation der Entwicklung geeigneter Maßnahmen zur Verbesserung der Effektivität aller Kläranlagen dar. Durch eine optimierte Fähigkeit der Kläranlagen könnten in Zukunft auch multiresistente Bakterien und Antibiotikarückstände aus den Abwässern gefiltert werden und folglich nicht mehr den Weg über die Nahrung zurück in die Bevölkerung finden. Zudem würde der aktuell herrschende hohe Antibiotikaselektionsdruck in der Umwelt verringert werden und somit auch die Entstehung multiresistenter Bakterien wahrscheinlich verlangsamt. Dies bietet die Gelegenheit, den Einfluss einer weiteren MRGN-Quelle vorzeitig einzudämmen und somit der Verbreitung multiresistenter Bakterien effektiv entgegenzuwirken. Denn neben dem Reisetourismus würden sonst in naher Zukunft auch die hohen Zahlen an Resistenzgenen in der Umwelt zu einer Entwicklung und schnellen Verbreitung hochresistenter Bakterien führen, die über die vielfältigen Routen ihren Weg in die Bevölkerung finden können. Ob zu diesem Zeitpunkt eine erfolgreiche Behandlung der durch diese Bakterien verursachten Infektionen möglich sein werden, bleibt fraglich.

#### **5.4.4. Der Ausschluss einer beruflichen Tätigkeit in der Landwirtschaft**

Neben den unterschiedlichen Besiedlungszahlen verschiedener (Nutz-)Tiere stehen auch vermehrt Landwirte durch den engen Tierkontakt im thematischen Fokus der Verbreitung multiresistenter Bakterien. Aus diesem Grund wurde eine berufliche Tätigkeit in der Landwirtschaft als ein Risikofaktor für eine MRGN-Besiedlung mittels Fragebogen erhoben.

Nutztierarten weisen unterschiedlich hohe Prävalenzen multiresistenter Bakterien auf sowie einen damit verbundenen unterschiedlich hohen Einfluss auf eine direkte Besiedlung des Menschen. Besonders Schweinen wird diesbezüglich eine große Rolle zugeschrieben (Fischer et al. 2017, Parisi et al. 2019). Dabei traten bei Schweinen neben MRSA-Besiedlungen häufig ESBL-bildenden *E. coli* auf, die in einer noch höheren Frequenz vorhanden waren als der MRSA (Schmithausen et al. 2015). Aufgrund dessen ist eine Rolle der beruflichen Tätigkeit in der Landwirtschaft an einer MRGN-Besiedlung wahrscheinlich. Neben Schweinen ist aber auch beim Kontakt mit Geflügel und Rindern die Gefahr der unbemerkten MRGN-Besiedlung erhöht (Dahms et al. 2015, Huijbers et al. 2014). Dabei scheint eine Assoziation zwischen der Intensität und Häufigkeit des Tierkontakts mit der Besiedlungswahrscheinlichkeit vorzuliegen (Tenhagen et al. 2018). So wiesen Van Den Broek et al. (2009) höhere MRSA-Besiedlungsraten bei Mitarbeitern/-innen in Schweinezuchtbetrieben nach als bei Mitarbeitern/-innen aus Mastbetrieben.

Auch die deskriptive Statistik des vorliegenden Datensatzes zeigte einen hohen Einfluss einer beruflichen Tätigkeit in der Landwirtschaft auf eine MRGN-Besiedlung. Probanden/-innen, die einer solch beruflichen Tätigkeit nachgingen, hatten ein erhöhtes Risiko einer MRGN-Besiedlung ( $OR = 2,08 [0,67; 5,66]$ ) im Vergleich zu den Probanden/-innen auf die dieser Risikofaktor nicht zutraf. Zwar wird ein Einfluss der beruflichen Tätigkeit in der Landwirtschaft auf eine MRGN-Besiedlung vermutet, jedoch gestaltete sich die Auswertung und Interpretation der vorliegenden Ergebnisse durch die nahezu homogene Verteilung aller Probandenantworten schwierig. Lediglich 31 (5,9 %) von 527 Probanden/-innen hatten angegeben, in der Landwirtschaft beruflich tätig zu sein. Diese ungleiche Verteilung beeinflusste die hohe MRGN-Prävalenz im zutreffenden Stichprobenanteil, sodass von einer geringen Repräsentativität der Stichprobe in Bezug auf den Einfluss einer beruflichen Tätigkeit in der Landwirtschaft auf eine MRGN-Besiedlung ausgegangen werden musste. Eine durchgeführte Poststratifizierung dieses Risikofaktors hätte aufgrund des geringen Stichprobenumfangs und der nahezu homogenen Probandenverteilung fälschliche und höhere MRGN-Prävalenzen in dieser Berufsgruppe dargestellt. Aus diesem Grund wurde eine berufliche Tätigkeit in der Landwirtschaft von der Poststratifizierung ausgeschlossen. Der Einfluss der beruflichen Tätigkeit in der Landwirtschaft bedarf folglich weiterer Überprüfungen, da eine Gefährdung der Verbraucher/-innen und Mitarbeiter/-innen durch die teilweise hohen Bakterienprävalenzen in den landwirtschaftlichen Betrieben bis zum aktuellen Zeitpunkt nicht ausgeschlossen werden kann (BMBF 2015). Während die MRSA-Prävalenzen bei Nutztieren zwischen 8,0 – 88,6 % und Farmmitarbeitern/-innen mit 84,7 % äußerst hoch

sind, liegen die bisher nachgewiesenen MRGN-Prävalenzen mit 6,0 – 6,8 % vergleichsweise gering (Dahms et al. 2015, Fischer et al. 2017, Ivbulė et al. 2017, Parisi et al. 2019). Dies kann jedoch nicht als ein geringer Einfluss dieses Berufsfeldes an der Verbreitung multiresistenter Bakterien gewertet werden. Denn obwohl der Gebrauch von Antibiotika in der Veterinärmedizin und folglich auch der Landwirtschaft über die letzten Jahre enorm zurückgegangen ist, wurden auch noch im Jahr 2020 eine große Menge an Antibiotika, vor allem in der Landwirtschaft, eingesetzt (RKI 2020 b, Trappe 2020). Aus diesem Grund hat die Kommission der Europäischen Union (EU) im selbigen Jahr die Farm-to-Fork-Strategie vorgestellt, welche das Ziel einer Halbierung des aktuellen Antibiotikaeinsatzes in allen EU-Ländern gefordert hat (EU-Kommission 2020). Zwar hat Deutschland in den letzten Jahren den Antibiotikaeinsatz stark reduziert, jedoch werden noch vermehrt Antibiotika in der Landwirtschaft eingesetzt, deren Einsatz grundsätzlich eine Ausnahme darstellen sollte, um so Therapieoptionen für bakterielle Infektionen zu erhalten (Trappe 2020). Ein grundsätzliches Einsatzverbot der Antibiotika in der Veterinärmedizin sei jedoch aus tierschutzrechtlichen Gründen nicht möglich, da schwerwiegende Therapienotstände drohen würden (Trappe 2020).

Eine mögliche Lösungsstrategie zur weiteren Reduzierung von Antibiotika in der Landwirtschaft erarbeitet aktuell das deutsche Wirtschaftsministerium (Trappe 2020). Dabei handelt es sich um Schnellteste, die antibiotikaresistente Bakterien detektieren sollen und somit schneller als bisher Informationen über die Antibiotikaempfindlichkeiten und Therapiemöglichkeiten des detektierten Bakteriums liefern (Trappe 2020). Auch auf internationaler Ebene wird an dieser Lösungsstrategie im Rahmen des Europäischen One Health European Joint Programm Worldcom geforscht (Worldcom 2020). Ein erfolgreicher Ausgang des Forschungsprojektes wäre ein großer und wichtiger Schritt bei der weltweiten Bekämpfung multiresistenter Bakterien. Durch den Einsatz der Schnellteste könnten erkrankte Tiere besser und gezielter mit dem richtigen Antibiotikum behandelt werden und dem teilweise aktuell überflüssigen und ungezielten Antibiotikaeinsatz entgegengewirkt werden. Des Weiteren können die Schnellteste die teilweise schon sehr eingegrenzten Möglichkeiten der Verminderung des Antibiotikaeinsatzes in einigen EU-Ländern erweitern. So könnten beispielsweise die skandinavischen und baltischen Länder in Zukunft weiterhin ihren Fokus auf die Antibiotikareduzierung legen, die bis zum aktuellen Zeitpunkt durch bisher entwickelte und angewandte Maßnahmen ihre Grenzen erreicht hatte (Trappe 2020). Die Forschung an der Entwicklung der Schnelltests ist ein nützlicher und hilfreicher Ansatz bei der Bekämpfung des Antibiotikaeinsatzes in der Landwirtschaft. Auf diesem Weg kann der antibiotische

Selektionsdruck auf die Bakterien verringert und eine schnelle Entstehung und Verbreitung von Resistenzgenen entgegengewirkt werden. Ein weiterer positiver Effekt wäre der Selbstschutz der landwirtschaftlichen Mitarbeiter/-innen und folglich der breiten Bevölkerung. Ebenfalls wäre eine Reduzierung der MRGN-Prävalenzen auf Fleischproben zu erwarten.

Für nachfolgende Untersuchungen sollte eine berufliche Tätigkeit in der Landwirtschaft auch in Zukunft als Risikofaktor für eine MRGN-Besiedlung im Fokus stehen. Die Rolle der berufstätigen Personen in diesem Berufsfeld scheint, basierend auf vorangegangenen Forschungsergebnissen, einen nicht unerheblichen Anteil an der Verbreitung multiresistenter Bakterien in der breiten Bevölkerung zu haben. Dennoch bedarf es einer Überprüfung und weiteren Untersuchung der vorliegenden Ergebnisse, da diese aufgrund der geringen Repräsentativität der Stichprobe nicht die Realität abbildet. Zu diesem Zweck ist eine ausreichende Repräsentativität der Stichprobe von großer Bedeutung. Auch eine breite Aufklärung aller landwirtschaftlichen Mitarbeiter/-innen durch geeignete Maßnahmen, wie beispielsweise den Empfehlungen für Hygienemaßnahmen bei der Haltung von Wiederkäuern des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft kann der Verbreitung multiresistenter Bakterien entgegenwirken (BMEL 2015). Durch diese breite Sensibilisierung in Kombination mit den weiterhin rückgängigen Antibiotikaeinsätzen kann die Rolle der Landwirtschaft verringert und somit gefährdete Personen weiterhin vor einer bakteriellen Infektion geschützt werden.

#### **5.4.5. Der Ausschluss einer beruflichen Tätigkeit in der Abwasserwirtschaft**

Begründet durch die Funde der im Jahr 2019 durchgeführten Studie des NLWKN wurde eine berufliche Tätigkeit in der Abwasserwirtschaft als Risikofaktor für eine MRGN-Besiedlung mittels vorliegenden Fragebogens erhoben. Vorangegangene Studien lieferten bereits Hinweise darauf, dass besonders die Abwässer aus Krankenhäusern eine hohe Belastung mit multiresistenten Bakterien aufweisen (Sib et al. 2019, Voigt et al. 2019). So liegt die Vermutung nahe, dass Mitarbeiter/-innen in der Abwasserwirtschaft und besonders von Kläranlagen vermehrt mit dem hoch kontaminierten Wasser in Berührung kommen können. Besonders besorgniserregend sind dabei die Funde des *mcr-1* Gens, welches bereits seinen Weg durch die Klärwerke in die Naturgewässer der Umwelt gefunden hat (NLWKN et al. 2019). Würde es zu einer unbemerkten Besiedlung eines/-r Mitarbeiters/-in am Arbeitsplatz im Klärwerk kommen, so kann diese Person unbewusst die Verbreitung multiresistenter Bakterien antreiben. Ebenfalls wäre die Einschleppung eines so hochresistenten Bakteriums in ein

Krankenhaus oder Altenheim im Bereich des Möglichen. Die Folgen wären erhebliche Herausforderungen für das Gesundheitswesen bei der Behandlung einer möglichen bakteriellen Infektion und der Eindämmung der Verbreitung solch hochresistenter Bakterien im Hause. Über den tatsächlichen Einfluss der beruflichen Tätigkeit in der Abwasserwirtschaft ist bis zum jetzigen Zeitpunkt wenig bekannt. In diesem Bereich bedarf es weiterer Forschung.

Auch die deskriptive Statistik des vorliegenden Datensatzes zeigte keinen Einfluss des untersuchten Risikofaktors auf eine MRGN-Besiedlung auf. Begründet war dies durch die geringe Repräsentativität der Stichprobe in Bezug der Probandenverteilung bei diesem Risikofaktor. Eine nahezu homogene Verteilung der Probanden/-innen verhinderte fundierte Aussagen über den Einfluss des untersuchten Risikofaktors auf eine MRGN-Besiedlung. Die Gesamtheit aller 30 MRGN-Funde wurden bei Probanden/-innen nachgewiesen, auf die dieser Risikofaktor nicht zutraf. Lediglich drei (0,6 %) von 527 Probanden/-innen hatten angegeben, einer beruflichen Tätigkeit in der Abwasserwirtschaft nachzugehen. Diese ungleiche Verteilung einer beruflichen Tätigkeit in der Abwasserwirtschaft auf eine MRGN-Besiedlung begründete den Ausschluss dieser von der Poststratifizierung. Zudem war es nicht möglich verlässliche Beispielzahlen für Berufstätige in der Abwasserwirtschaft in Deutschland zu finden. Da die Gesamtheit aller MRGN-Funde sich einseitig auf den nichtzutreffenden Stichprobenanteil verteilte, konnten zudem keine induktiven Maßzahlen zur Berechnung eines eventuellen Zusammenhangs zwischen dem Risikofaktor und einer MRGN-Besiedlung berechnet werden. Auf Basis der vorliegenden Stichprobe war es nicht möglich Aussagen über den Einfluss einer beruflichen Tätigkeit in der Abwasserwirtschaft auf eine MRGN-Besiedlung treffen zu können.

Da es bis zum jetzigen Zeitpunkt keine Hinweise auf eine erhöhte Gefahr einer Besiedlung durch eine berufliche Tätigkeit in der Abwasserwirtschaft gibt, sollte der Fokus in nachfolgenden Untersuchungen gezielt auf diese Berufsgruppe gelegt werden. Besonders die Funde des *mcr-1* Gens in den Naturgewässern stellt eine Motivation dar, die aktuell geringe Rolle dieser bei der Verbreitung multiresistenter Bakterien weiterhin einzuschränken. Der jedoch gegebenenfalls wachsenden Rolle der Abwasserwirtschaft an der Verbreitung multiresistenter Bakterien in der Bevölkerung sollte durch rechtzeitige entwickelte Maßnahmen entgegengewirkt werden. Erste Schritte sind in Form von einer verbesserten Technik der Klärwerke bereits getan worden. Zudem kann durch geeignete Schutzausrüstungen die Gesundheit der Mitarbeiter/-innen gewährleistet und eine unbemerkte Besiedlung effektiver verhindert werden. Der Weg der multiresistenten Bakterien könnte an diesem Punkt im Verbreitungskreislauf enden.

## 6. Zusammenfassung, Gesamtfazit und Ausblick

### 6.1. Zusammenfassung

Die weltweite Ausbreitung ESBL-produzierender multiresistenter gramnegativer Stäbchenbakterien (MRGN) nahm in den letzten Jahren zunehmend an Geschwindigkeit auf (Meyer 2016 a, Sherry et al. 2018). Bis zum jetzigen Zeitpunkt sind diese bereits in unterschiedlichen Bereichen, wie beispielsweise innerhalb der Bevölkerung, der Landwirtschaft und der Umwelt zu finden (Arcilla et al. 2017, Dahms et al. 2015, Fischer et al. 2017, Gruber et al. 2013, Hamprecht et al. 2016, Hübner 2016, Königer et al. 2014, NLWKN et al. 2019). Längst wird die aktuelle Situation als eines der bedeutsamsten zukünftigen Gesundheitsprobleme der Gesellschaft betitelt (Meyer 2016 a). Aus einer asymptomatischen MRGN-Besiedlung könnte sich schon bald durch die zunehmenden Resistenzeigenschaften der Bakterien eine gefährliche Situation für den/die Patienten/-in entwickeln, wenn die Multiresistenz nicht eingedämmt wird.

Studien, die sich mit der Identifizierung von Bakterienquellen und deren Eintrittswegen in die Bevölkerung beschäftigten, legten ihren Fokus größtenteils auf Personen, die nach bestimmten Kriterien zu einer definierten Risikogruppe gehörten (Arcilla et al. 2017, Dahms et al. 2015, Fischer et al. 2017, Gruber et al. 2013, Hamprecht et al. 2016, Königer et al. 2014). Auf diesem Wege konnten bestimmte Quellen als Risikofaktoren belegt und ihnen unterschiedlich große Einflüsse an der Bakterienverbreitung nachgewiesen werden. Einen besonders großen Einfluss auf eine MRGN-Besiedlung des humanen Darmtraktes haben diesen Studien nach zufolge Auslandsreisen (bspw. nach Afghanistan, Nepal, Ägypten, Russland), Antibiotikaeinnahmen und -verordnungen in der Human- und Veterinärmedizin, eine berufliche Tätigkeit in der Landwirtschaft und im Gesundheitswesen sowie ein persönlicher Krankenhausaufenthalt (Abdul Rahman et al. 2011, Arcilla et al. 2017, Dahms et al. 2015, Gruber et al. 2013, Hamprecht et al. 2016, Ny et al. 2018, Subramanya et al. 2021). Aus diesen belegten Risikofaktoren kristallisierten sich drei übergeordnete Sektoren heraus – die Humanmedizin, die Veterinärmedizin und die Umwelt- die in Bezug auf die Entstehung und Verbreitung von MRGN in einem Kreislauf eng miteinander verflochten sind (Hübner 2016). Für eine erfolgreiche MRGN-Bekämpfung ist folglich ein Durchbrechen dieses Kreislaufes an einer Vielzahl von unterschiedlichen Punkten erforderlich (BMG 2020). Dies wird bereits im Rahmen der DART 2020 unter Anwendung des One-Health-Ansatzes angestrebt (BMG 2020, Hübner 2016). Mit etablierten Maßnahmen wird auf eine Verbesserung der vorherrschenden

Zustände in den drei genannten Sektoren abgezielt (BMG 2020, Hübner 2016). Dabei fokussieren sich diese Maßnahmen größtenteils auf hygienische und medizinische Initiativen, die die Verhinderung einer direkten MRGN-Besiedlung der Darmflora von Personen zum Ziel haben (RKI 2020 a). Besonders asymptomatisch besiedelte Personen können die Verbreitung der Bakterien in der Bevölkerung vorantreiben. Verursachen die Bakterien dann bei diesen Personen eine Infektion, beispielsweise als Begleiterkrankung nach einer notwendigen Operation, sind die Behandlungsmöglichkeiten durch die Resistenzeigenschaften der Bakterien limitiert. Resultierend aus dem Fokus vorangegangener Studien, welcher auf bestimmten Risikogruppen lag, war eine Verallgemeinerung der bisher gewonnenen Erkenntnisse auf eine breite Bevölkerungsgruppe bislang nicht möglich. Die MRGN-Prävalenz in der asymptomatischen Allgemeinbevölkerung Deutschlands wurde bis zum jetzigen Zeitpunkt durch lediglich zwei Studien zwischen 4,1 – 6,0 % geschätzt (Belmar Campos et al. 2014, Valenza et al. 2014). Des Weiteren lag der Fokus dieser beiden Studien nicht auf dem Einfluss unterschiedlicher Risikofaktoren auf eine MRGN-Besiedlung in dieser Bevölkerungsgruppe (Belmar Campos et al. 2014, Valenza et al. 2014), weshalb eine Verallgemeinerung der Ergebnisse auf eine ambulante Bevölkerungsgruppe nicht möglich war.

Die MRGN-Prävalenz in der ambulanten Bevölkerung Deutschlands und der Einfluss unterschiedlicher Risikofaktoren auf diese stellen bislang eine Dunkelziffer dar. Die Zielsetzung der vorliegenden Dissertation war folglich die Erfassung der MRGN-Verbreitung in der Allgemeinbevölkerung Niedersachsens sowie die Erhebung des Einflusses verschiedener Risikofaktoren auf eine MRGN-Besiedlung in dieser Bevölkerungsgruppe. Zu diesem Zweck war das Ziel, Stuhlproben von mindestens 500 Probanden/-innen mittels gängiger mikrobiologischer Nachweismethoden auf ein MRGN-Vorkommen zu analysieren. Gewonnene Bakterienisolate wurden mit der MALDI-TOF-Technologie identifiziert und ihre Antibiotikaempfindlichkeit durch den Vitek 2 ermittelt. Auf Basis des so erstellten Antibiogramms wurden die Bakterienisolate in ESBL-Produzenten und 3MRGN-Stämme, die durch eine zusätzliche Resistenzeigenschaft gegen Fluorchinolone charakterisiert sind, eingeteilt. Mithilfe eines Fragebogens sollte zusätzlich der Einfluss bereits belegter Risikofaktoren auf eine potentielle MRGN-Besiedlung dargestellt und beurteilt werden. Neben dem Alter, Geschlecht und den ersten zwei Ziffern der Postleitzahl des Wohnortes wurden mögliche zutreffende Risikofaktoren wie ein vergangener Auslands- und Krankenhausaufenthalt, eine vergangene Antibiotikaeinnahme, die berufliche Tätigkeit in der Land- oder Abwasserwirtschaft oder des Gesundheitswesens, der Besitz eines Haustieres, ein regelmäßiger Fleischkonsum sowie ein vergangenes Bad in einem Naturgewässer erhoben.

Zudem konnte durch die Altersangabe die Frage nach der Fokussierung der MRGN-Besiedlung auf bestimmte Altersgruppen und eine Altersassoziation bestimmter Risikofaktoren mit einer MRGN-Besiedlung beantwortet werden. Durch die ungerichtete Rekrutierung von Probanden/-innen wurde darüber hinaus eine vielfältige Zusammensetzung der Stichprobe aus unterschiedlichen Personen angestrebt, sodass eine breit gefächerte Verteilung der untersuchten Risikofaktoren vorlag, wie es auch beim Betrachten einer breiten Bevölkerungsgruppe gegeben wäre. Mittels der Bayes'schen logistischen Regression und der Poststratifizierung wurde der Einfluss aller untersuchten Risikofaktoren auf eine MRGN-Besiedlung auf Basis einer vorliegenden Stichprobe für die Allgemeinbevölkerung Deutschland statistisch ermittelt. Geplante genetische Analysen der isolierten Bakterien konnten aufgrund der Covid-19-Pandemie nicht durchgeführt werden.

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Dissertation ergaben sich fünf wesentliche Erkenntnisse über die Einflüsse verschiedener Risikofaktoren auf die MRGN-Verbreitung in der ambulanten Bevölkerung Deutschlands:

1. In der Allgemeinbevölkerung Deutschlands liegt die MRGN-Prävalenz bei 5,9 %.
2. Eine MRGN-Besiedlung beschränkt sich nicht auf bestimmte Altersgruppen. Die Bakterien wurden bei Personen unterschiedlichen Alters nachgewiesen.
3. Die berufliche Tätigkeit im Gesundheitswesen oder ein vergangener Krankenhausaufenthalt erhöhten nicht die Gefahr einer direkten MRGN-Besiedlung. Vielmehr scheinen MRGN-Quellen außerhalb des Gesundheitssektors zu liegen.
4. Die Einnahme eines Antibiotikums erhöhte das Risiko einer MRGN-Besiedlung. Sie scheint eine treibende Rolle an der MRGN-Besiedlung gesunder, symptomloser Personen zu spielen.
5. Ein vergangener Auslandsaufenthalt war ebenfalls mit der erhöhten Gefahr einer MRGN-Besiedlung assoziiert. Der Risikofaktor scheint die MRGN-Verbreitung in der Allgemeinbevölkerung Deutschlands rasch voranzutreiben.

Die Stärke der vorliegenden Dissertation lag in der Untermauerung der Annahme, dass die Eintragungs- und Verbreitungswege der MRGN in unserer Allgemeinbevölkerung vielschichtig sind. So wird deutlich, dass Maßnahme zur Eindämmung der Bakterien an verschiedenen Punkten ansetzen müssen. Der bereits entwickelte One-Health-Ansatz erhält durch die Erkenntnisse der vorliegenden Dissertation weitere Unterstützung bei der MRGN-Eindämmung. Auf ihrer Basis können bereits etablierte Maßnahmen zur MRGN-Bekämpfung bewertet und optimiert und neue Maßnahmen entwickelt werden. Des Weiteren stellt die

vielfältige Zusammensetzung der untersuchten Stichprobe eine zusätzliche Stärke dieser Arbeit dar. Durch die breit gefächerte Rekrutierung aller Probanden/-innen stellte die Stichprobe keine spezifisch untersuchte Risikogruppe dar, sodass die Ergebnisse entsprechend für eine allgemeine Bevölkerungsgruppe erstmalig wissenschaftlich zu betrachten sind.

Als eine Limitierung der vorliegenden Dissertation ist der aus den eingesetzten Fragebögen resultierende Nonresponse-Bias anzubringen. Mehrfach enthielten Fragebögen unbeantwortete Fragen, wodurch es letztendlich zu einem lückenhaften Datensatz kam. Zwar konnten die entstandenen Lücken mittels Imputationen statistisch gefüllt werden, jedoch kann eine Verzerrung des Datensatzes durch die imputierten Daten trotz Robustheitsanalyse nicht vollständig ausgeschlossen werden. Zusätzlich stellte sich die Art des Probenverkehrs der untersuchten Stuhlproben als eine Limitierung dar. Neben eingerichteten Probensammelstellen, die täglich geleert wurden, konnten die abgenommenen Stuhlproben auch auf postalischem Wege zurück in die Laborarztpraxis Osnabrück geschickt werden. Da das Optimum für eine zuverlässige mikrobiologische Analyse der Stuhlprobe auf ein MRGN-Vorkommen bei einem Maximum des Zurückliegens der Probenabnahme von 48 Stunden lag, musste diese Frist bei dem postalischen Weg als eingehalten betrachtet werden. Eventuelle zeitliche Verzögerungen seitens der Post im Zustellungsprozess waren aber nicht auszuschließen.

Mit dem übergeordneten Ziel, auch in Zukunft bakterielle Infektionen erfolgreich behandeln zu können, stellen die vorliegenden Ergebnisse einen Überblick zur aktuellen MRGN-Verbreitung und deren treibenden Faktoren in der Allgemeinbevölkerung Deutschlands dar. Die Studie hat gezeigt, dass MRGN-Quellen längst auch außerhalb des Gesundheitssektors zu finden sind und folglich Personen ohne jede Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe ebenfalls durch Kontakt mit einer MRGN-Quelle mit den Bakterien besiedelt werden können. Dabei scheint das Alter der Person eine untergeordnete Rolle zu spielen. Jedoch trafen die Risikofaktoren in unterschiedlich hohen Frequenzen auf die einzelnen Altersgruppen und einer resultierenden MRGN-Besiedlung zu. Als Zukunftsperspektive sollte die Untersuchung des Einflusses vorliegender Risikofaktoren auf eine MRGN-Besiedlung in einer allgemeinen Bevölkerungsgruppe mit einer größeren Stichprobe im Fokus stehen. Auf dieser Basis können zum einen die Vielfalt der MRGN-Eintragungswege bei unterschiedlichen Altersgruppen deutlicher dargestellt werden und zum anderen die Einflüsse von hier statistisch begründet ausgeschlossenen Risikofaktoren auf eine MRGN-Besiedlung zuverlässig untersucht werden. Die so gewonnenen Erkenntnisse können zur Entwicklung und Präzision weiterer oder bereits bestehender Präventionsmaßnahmen genutzt werden. Dies kann beispielsweise im

Rahmen von Veranstaltungen interdisziplinärer MRE-Netzwerke geschehen, bei denen in regelmäßigen Abständen neue Erkenntnisse über die aktuelle regionale MRGN-Situation besprochen werden. Diese Treffen können als Grundlage für eine Präzision der MRGN-Eindämmung fungieren. In Kombination mit den aktuellen Daten etablierter Surveillancesysteme kann letztendlich ein Erfolg der entwickelten Maßnahmen bewertet oder falls notwendig verbessert werden.

## 6.2. Gesamtfazit

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit verdeutlichen den großen Einfluss der Risikofaktoren eines Auslandsaufenthaltes und einer vergangenen Antibiotikaeinnahme auf eine MRGN-Besiedlung. Dabei ist zu beachten, dass das Reiseziel der Auslandsreisen eine wichtige Rolle an einer MRGN-Besiedlung zu spielen scheint. Reisen in beispielsweise asiatische Länder bergen im Vergleich zu einer Reise in ein europäisches Urlaubsland ein höheres Risiko einer MRGN-Besiedlung (Arcilla et al. 2017, Geser et al. 2012, Leflon-Guibout et al. 2008, Meyer 2016 a, Ny et al. 2018, Rodriguez-Bano et al. 2008, Subramanya et al. 2021, Ulstad et al. 2016, Vendrik et al. 2021). Wider Erwarten hatten eine berufliche Tätigkeit im Gesundheitswesen und ein vergangener Krankenhausaufenthalt einen geringen Einfluss auf eine MRGN-Besiedlung. Diese Erkenntnisse unterstreichen die Dringlichkeit der vielfältigen Bekämpfungsansätze bei der Unterbrechung der MRGN-Verbreitungswege in unserer Gesellschaft und Umwelt. Zudem sollte eine breitere Sensibilisierung der Allgemeinbevölkerung für diese Thematik erfolgen, um den richtigen Umgang mit Antibiotika sicherzustellen. Denn oftmals kommt es in Eigenregie des/-r Patienten/-in zum verfrühten Abbruch einer Antibiotikaeinnahme, sodass die Möglichkeit des Überlebens für die Bakterien hoch ist. Nicht nur in medizinischen Einrichtungen sollte die Öffentlichkeit durch beispielsweise ausliegenden Flyer über die drohende Gefahr multiresistenter Bakterien informiert werden. Durch die über die letzten Jahre vermehrte Nutzung digitaler Medien wäre zudem dieser breit gefächerte Informationszugang nützlich, um möglichst viele Personen zu erreichen.

Besonders die Einflüsse der Risikofaktoren eines Auslandsaufenthaltes und des Antibiotikagebrauchs sind nicht allein durch geeignete Maßnahmen in Deutschland kontrollierbar. Da diese Bereiche grenzüberschreitend an Einfluss gewinnen, steht die Politik vor einer besonders schweren Herausforderung. Bei der Reduzierung des Einflusses genannter Risikofaktoren muss vielmehr beim Ursprung der Resistenzentstehung und -verbreitung im Ausland, meist Asien, bei den Antibiotikaproduktionsstädten angesetzt werden. Dies könnte beispielsweise durch Hilfgelder geschehen, die in verbesserte Hygienemaßnahmen der Pharmafabriken und des Gesundheitssystems vor Ort eingesetzt werden. Ebenfalls könnte eine mediale Sensibilisierung, wie sie bereits zur Bekämpfung von Covid-19 Pandemie eingesetzt wurde, der deutschen Bevölkerung auf die Gefahren von Auslandsreisen aufmerksam machen und Verhaltensregeln zur Reduzierung einer Besiedlungswahrscheinlichkeit im Urlaubsland aufgezeigt werden.

Zusammenfassend ließ sich durch die vorliegende Dissertation darstellen, dass in der Allgemeinbevölkerung Deutschlands eine Vielzahl an Risikofaktoren die MRGN-Verbreitung vorantreiben. Zudem lieferten die neu gewonnen Erkenntnisse relevante Hinweise auf die aktuelle Resistenzsituation in der deutschen Allgemeinbevölkerung und die Dringlichkeit der weiteren Bekämpfung der MRGN-Verbreitung und -Entstehung. Da der allgemeine Bevölkerungsteil den größten Anteil an der Verbreitung von multiresistenten Bakterien in unserer Gesellschaft trägt, ist die Durchführung der vorliegenden Dissertation für eine Optimierung des Präventionsmanagements von großer Wichtigkeit.

### 6.3. Ausblick

Mithilfe von des One-Health-Ansatzes der DART 2020 konnte gezeigt werden, dass Präventionsmaßnahmen zur Bekämpfung und Eindämmung von MRGN Erfolgspotentiale bieten. Weitere Präventionsmaßnahmen und eine Optimierung bereits entwickelter Maßnahmen sind essentiell, um auch in Zukunft eine Qualitätssicherung und Verbesserung der Behandlung von bakteriellen Infektionen anzustoßen. Vor allem der Antibiotikaeinsatz in der Landwirtschaft sowie der Human- und Veterinärmedizin stellen laut aktuellen Studien einen treibenden Faktor der MRGN-Entstehung und -Verbreitung dar (Gruber et al. 2013, Hamprecht et al. 2016, Teuber 2001). Obwohl bislang in der Human- und Veterinärmedizin die Verabreichung von Antibiotika in den letzten Jahren deutlich zurückgegangen ist, zeigen die Bakterienprävalenzen nicht denselben Trend auf (Meyer 2016 a). Verantwortlich für dieses Phänomen scheint die Vielfältigkeit an Eintragswegen der Bakterien in unsere Gesellschaft und Umwelt zu sein. So führen alleinig Präventionsmaßnahmen in Bezug auf die Reduzierung des Antibiotikaeinsatzes in der Medizin und Landwirtschaft nicht zum gewünschten Erfolg. Dieser Erfolg könnte unter anderem zusätzlich durch die Analyse der hier ausgeschlossenen Risikofaktoren (ein regelmäßiger Fleischkonsum, eine berufliche Tätigkeit in der Abwasser- und Landwirtschaft, einem Bad in einem Naturgewässer und des Besitzes eines Haustieres) verstärkt werden. Bis zum jetzigen Zeitpunkt ist die Auswirkung dieser Risikofaktoren auf eine mögliche MRGN-Besiedlung nicht abschließend geklärt. Jedoch scheinen auch sie ihren Anteil an der MRGN-Verbreitung in der ambulanten Bevölkerung zu tragen (Dahms et al. 2015, Fischer et al. 2017, Germanwatch 2019, NLWKN et al. 2019, Tenhagen et al. 2018, van den Bunt et al. 2020). Für eine endgültige Abklärung des Einflusses dieser Risikofaktoren wäre eine Untersuchung dieser in zukünftigen Studien von großer Wichtigkeit, um mit diesem Wissen etablierte Präventionsmaßnahmen weiterhin zu optimieren und neue Maßnahmen zu entwickeln.

Im Rahmen der Entwicklung und Optimierung weiterer zukünftiger Präventionsmaßnahmen stellt das vorliegende Studienkonzept eine geeignete Grundlage dar, um die aktuelle MRGN-Verbreitung in der Allgemeinbevölkerung Deutschlands zu erheben und die Wirksamkeit bereits angewandter Eindämmungsmaßnahmen sowie die Einflussgrößen untersuchter Risikofaktoren auch zukünftig zu beurteilen. Aus den gewonnenen Erkenntnissen der vorliegenden Dissertation ist zu entnehmen, dass Präventionsmaßnahmen besonders mit dem Fokus auf Auslandsreisen und dem Antibiotikagebrauch weiterentwickelt und angewandt werden müssen. Besonders im Hinblick auf die höheren Prävalenzen der MRGN im Vergleich

zu anderen multiresistenten Bakterien in der Gesellschaft bedarf es weitere Untersuchungen, um eventuell zusätzlich vorliegende Risikofaktoren für eine MRGN-Besiedlung zu identifizieren und geeignete Präventionsmaßnahmen für diese zu etablieren. In diesem Zuge können in zukünftigen Studien die hier ausgeschlossenen Risikofaktoren mit Hinblick auf die Berücksichtigung der vorliegenden Limitierungen und einer Optimierung des eingesetzten Fragebogens untersucht werden. Da aus gesellschaftlicher Sicht multiresistente Bakterien zudem ein weltweites Problem sind, ist eine grenzüberschreitende Zusammenarbeit der Länder ein unentbehrlicher Faktor. Dies verdeutlichen die konstanten MRGN-Prävalenzzahlen europäischer Allgemeinbevölkerungen, welche zudem auf identische Eintragswege hinweisen. Diese Erkenntnisse können als grenzüberschreitender Bekämpfungsansatz multiresistenter Bakterien genutzt werden, um eine medizinische Behandlung bakterielle Infektionen auch in Zukunft sicherzustellen.

## 7. Verzeichnisse

### 7.1.Literaturverzeichnis

Abdul Rahman, E. M. und R. H. El-Sherif (2011): "High rates of intestinal colonization with extended-spectrum lactamase-producing Enterobacteriaceae among healthy individuals." J Investig Med **59**(8): 1284-1286.

Aliberti, S., M. Di Pasquale, A. M. Zanaboni, R. Cosentini, A. M. Brambilla, S. Seghezzi, P. Tarsia, M. Mantero und F. Blasi (2012): "Stratifying risk factors for multidrug-resistant pathogens in hospitalized patients coming from the community with pneumonia." Clin Infect Dis **54**(4): 470-478.

Alizade, H., F. Fallah, R. Ghanabarpour, M.R. Aflatoonian, H. Goudarzi und H. Sharifi (2015): "Phylogenetic groups, extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and metallo- $\beta$ -lactamase in *Escherichia coli* isolated from fecal samples of patients with diarrhea in Iran." Gastroenterology and hepatology from bed to bench **8**: 207.

Allocati, N., M. Masulli, M. F. Alexeyev und C. Di Ilio (2013): "Escherichia coli in Europe: an overview." Int J Environ Res Public Health **10**(12): 6235-6254.

Altiner, A., A. Knauf, J. Moebes, M. Sielk und S. Wilm (2004): "Acute cough: a qualitative analysis of how GPs manage the consultation when patients explicitly or implicitly expect antibiotic prescriptions." Fam Pract **21**(5): 500-506.

American Thoracic, Society und America Infectious Diseases Society of (2005): "Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia." Am J Respir Crit Care Med **171**(4): 388-416.

Aminov, R. I. (2009): "The role of antibiotics and antibiotic resistance in nature." Environ Microbiol **11**(12): 2970-2988.

Arcilla, M. S., J. M. van Hattem, M. R. Haverkate, M. C. J. Bootsma, P. J. J. van Genderen, A. Goorhuis, M. P. Grobusch, A. M. O. Lashof, N. Molhoek, C. Schultsz, E. E. Stobberingh, H. A. Verbrugh, M. D. de Jong, D. C. Melles und J. Penders (2017): "Import and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study." Lancet Infect Dis **17**(1): 78-85.

ARS. (Antibiotika Resistenz Surveillance) (2020 a): "Resistenzstatistik - K. pneumoniae." zitiert am 12.04.2022; 18:40 Uhr, Internetseite, <https://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceOverview.aspx>.

ARS. (Antibiotika Resistenz Surveillance) (2020 b): "Resistenzstatistik - E.coli." zitiert am 12.04.2022; 19:00 Uhr, Internetseite, <https://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceOverview.aspx>.

Arvand, M., V. Moser und Y. Pfeifer (2013): "Prevalence of extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing Escherichia coli and spread of the epidemic clonal lineage ST131 in nursing homes in Hesse, Germany." Antimicrob Agents Chemother.

Ärzteblatt, Deutsches. (2018): "Antibiotikaproduktion in Deutschland möglich, aber teurer." zitiert am 24.02.2021; 11:07 Uhr, Internetseite, <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/99520/Antibiotikaproduktion-in-Deutschland-moeglich-aber-teurer>.

Ärzteblatt, Deutsches. (2020): "Gesamteuropäische Antibiotikaproduktion würde Kosten senken." zitiert am 24.02.2021; 11:17 Uhr, Internetseite, <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/115968/Gesamteuropaeische-Antibiotikaproduktion-wuerde-Kosten-senken>.

Baars, C., E. Kuch, C. Adelhardt und B. von der Heide (2019): "Tötliche Supererreger aus Pharmafabriken." (24.02.2021; 10:23 Uhr).

Banach, D. B., G. M. Bearman, D. J. Morgan und L. S. Munoz-Price (2015): "Infection control precautions for visitors to healthcare facilities." Expert Rev Anti Infect Ther **13**(9): 1047-1050.

Bartoloni, A., L. Pallecchi, M. Benedetti, C. Fernandez, Y. Vallejos, E. Guzman, A. L. Villagran, A. Mantella, C. Lucchetti, F. Bartalesi, M. Strohmeyer, A. Bechini, H. Gamboa, H. Rodriguez, T. Falkenberg, G. Kronvall, E. Gotuzzo, F. Paradisi und G. M. Rossolini (2006): "Multidrug-resistant commensal *Escherichia coli* in children, Peru and Bolivia." Emerg Infect Dis **12**(6): 907-913.

Becker, K., F. Schaumburg, C. Fegeler, A. W. Friedrich, R. Kock und P. M. M. Study Prevalence of Multiresistant Microorganisms (2017): "Staphylococcus aureus from the German general population is highly diverse." Int J Med Microbiol **307**(1): 21-27.

Belmar Campos, C., I. Fenner, N. Wiese, C. Lensing, M. Christner, H. Rohde, M. Aepfelbacher, T. Fenner und M. Hentschke (2014): "Prevalence and genotypes of extended spectrum beta-lactamases in Enterobacteriaceae isolated from human stool and chicken meat in Hamburg, Germany." Int J Med Microbiol **304**(5-6): 678-684.

Belongia, E. A. und B. Schwartz (1998): "Strategies for promoting judicious use of antibiotics by doctors and patients." BMJ **317**(7159): 668-671.

Bergogne-Berezin, E., D. Decre und M. L. Joly-Guillou (1993): "Opportunistic nosocomial multiply resistant bacterial infections--their treatment and prevention." J Antimicrob Chemother **32 Suppl A**: 39-47.

Bevan, E. R., A. M. Jones und P. M. Hawkey (2017): "Global epidemiology of CTX-M beta-lactamases: temporal and geographical shifts in genotype." J Antimicrob Chemother 72(8): 2145-2155.

BfR. (Bundesinstitut für Risikobewertung) (2016): "Mögliche gesundheitliche Risiken durch kontaminierte Lebensmittel in Krankenhausküchen können durch geeignete Maßnahmen minimiert werden." zitiert am 12.02.2022; 14:36 Uhr, Internetseite, <https://mobil.bfr.bund.de/cm/343/moegliche-gesundheitliche-risiken-durch-kontaminierte-lebensmittel-in-krankenhauskuechen-koennen-durch-geeignete-massnahmen-minimiert-werden.pdf>.

BMBF. (Bundesministerium für Bildung und Forschung) (2015): "Im Stall und auf dem Feld: Multiresistente Keime sind weit verbreitet." zitiert am 04.03.2021; 15:22 Uhr, Internetseite, <https://www.bmbf.de/de/im-stall-und-auf-dem-feld-multiresistente-keime-sind-weit-verbreitet-1322.html>.

BMEL. (Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft) (2015): "Empfehlungen für Hygienemaßnahmen bei der Haltung von Wiederkäuern." zitiert am 08.03.2021; 16:07 Uhr, Internetseite, <https://www.bmel.de/DE/themen/tiere/tiergesundheit/empfehlungen-hygiene.html>.

BMEL. (Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft) (2019): "Tierschutzbericht der Bundesregierung 2019 - Bericht über den Stand der Entwicklung des Tierschutzes." zitiert am 15.04.2021; 18:12 Uhr, Internetseite, [https://www.bmel.de/SharedDocs/Downloads/DE/Broschueren/Tierschutzbericht-2019.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=8](https://www.bmel.de/SharedDocs/Downloads/DE/Broschueren/Tierschutzbericht-2019.pdf?__blob=publicationFile&v=8).

BMEL. (2020): "Deutschland, wie es isst. Der BMEL-Ernährungsreport 2020." zitiert am 05.03.2021; 15:17 Uhr, Internetseite, <https://www.bmel.de/DE/themen/ernaehrung/ernaehrungsreport2020.html>.

BMG. (Bundesministerium für Gesundheit) (2020, 18.09.2020): "Antibiotika-Resistenzen-DART 2020 - Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie." zitiert am 03.04.2020, 15:13 Uhr, Internetseite, <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/antibiotika-resistenzen/antibiotika-resistenzstrategie.html>

Bokhary, H., K. N. A. Pangesti, H. Rashid, M. Abd El Ghany und G. A. Hill-Cawthorne (2021): "Travel-Related Antimicrobial Resistance: A Systematic Review." Trop Med Infect Dis **6**(1).

Braun, B. (2013): "Multiresistente Erreger im Krankenhaus - hkk Gesundheitsreport 2013."

Bukh, A. S., H. C. Schonheyder, J. M. Emmersen, M. Sogaard, S. Bastholm und P. Roslev (2009): "Escherichia coli phylogenetic groups are associated with site of infection and level of antibiotic resistance in community-acquired bacteraemia: a 10 year population-based study in Denmark." J Antimicrob Chemother **64**(1): 163-168.

Bundestag, Deutscher. (2020): "Kurzinformation - Medizintourismus in Deutschland." zitiert am 13.04.2022; 19:02 Uhr, Internetseite, <https://www.bundestag.de/resource/blob/795352/2462be53ff88e674573cfeec48ca9cb1/WD-9-060-20-pdf-data.pdf>.

Bush, K. und G. A. Jacoby (2010): "Updated functional classification of beta-lactamases." Antimicrob Agents Chemother **54**(3): 969-976.

Bush, K., G. A. Jacoby und A. A. Medeiros (1995): "A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure." Antimicrob Agents Chemother. **36** (6): 1211-1233.

Calderon, R. L. (2000): "Measuring risks in humans: the promise and practice of epidemiology." Food Chem Toxicol **38**(1 Suppl): S59-63.

Canton, R. und T. M. Coque (2006): "The CTX-M beta-lactamase pandemic." Curr Opin Microbiol **9**(5): 466-475.

Canton, R., J. M. Gonzalez-Alba und J. C. Galan (2012): "CTX-M Enzymes: Origin and Diffusion." Front Microbiol **3**: 110.

Carattoli, A. (2009): "Resistance plasmid families in Enterobacteriaceae." Antimicrob Agents Chemother **53**(6): 2227-2238.

Clermont, O., S. Bonacorsi und E. Bingen (2000): "Rapid and simple determination of the Escherichia coli phylogenetic group." Appl Environ Microbiol **66**(10): 4555-4558.

Clermont, O., J. K. Christenson, E. Denamur und D. M. Gordon (2013): "The Clermont Escherichia coli phylo-typing method revisited: improvement of specificity and detection of new phylo-groups." Environ Microbiol Rep **5**(1): 58-65.

Codjoe, F. S. und E. S. Donkor (2017): "Carbapenem Resistance: A Review." Med Sci (Basel) **6**(1).

Cooper, M. A. und D. Shlaes (2011): "Fix the antibiotics pipeline." Nature **472**(7341): 32.

Coque, T. M., A. Novais, A. Carattoli, L. Poirel, J. Pitout, L. Peixe, F. Baquero, R. Canton und P. Nordmann (2008): "Dissemination of clonally related Escherichia coli strains expressing extended-spectrum beta-lactamase CTX-M-15." Emerg Infect Dis **14**(2): 195-200.

Corvec, S., A. Prodhomme, C. Giraudeau, S. Dauvergne, A. Reynaud und N. Caroff (2007): "Most *Escherichia coli* strains overproducing chromosomal AmpC  $\beta$ -lactamase belong to phylogenetic group A." *Antimicrobial Chemotherapy* **60**: 872-876.

Croxen, M. A. und B. B. Finlay (2010): "Molecular mechanisms of *Escherichia coli* pathogenicity." *Nat Rev Microbiol* **8**(1): 26-38.

Dahms, C., N. O. Hubner, A. Kossow, A. Mellmann, K. Dittmann und A. Kramer (2015): "Occurrence of ESBL-Producing *Escherichia coli* in Livestock and Farm Workers in Mecklenburg-Western Pomerania, Germany." *PLoS One* **10**(11): e0143326.

Datta, N. und R. W. Hedges (1971 a): "*f*<sub>1</sub>-R factors giving chloramphenicol resistance." *Nature* **234**: 220-221.

Datta, N. und R. W. Hedges (1971 b): "Compatibility groups among *f*<sub>1</sub> - R factors." *Nature* **234**(5326): 222-223.

Datta, N. und P. Kontomichalou (1965): "Penicillinase synthesis controlled by infectious R factors in Enterobacteriaceae." *Nature* **208**(5007): 239-241.

Destatis. (Statistisches Bundesamt) (2019 a): "Krankenhäuser." zitiert am 13.01.2021, 16:13 Uhr, Internetseite, [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/\\_inhalt.html](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/_inhalt.html).

Destatis. (Statistisches Bundesamt) (2019 b): "Presse - Weiteres Rekordjahr: 124,4 Millionen Fluggäste starteten 2019 von deutschen Flughäfen." zitiert am 23.02.2021; 11:28 Uhr, Internetseite, [https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2020/02/PD20\\_050\\_464.html](https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2020/02/PD20_050_464.html).

Destatis. (Statistisches Bundesamt) (2020 a): "Eckdaten der Krankenhauspatiententinnen und -patienten." zitiert am 13.01.2021, 15:40 Uhr, Internetseite, <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/entlassene-patienten-eckdaten.html>.

Destatis. (Statistisches Bundesamt) (2020 c): "Export von Fleisch und Fleischwaren aus Deutschland in den Jahren 2009 bis 2020." zitiert am 26.02.2021; 11:14 Uhr, Internetseite, <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/459259/umfrage/export-von-fleisch-aus-deutschland/>.

Destatis. (Statistisches Bundesamt) (2020 d): "Import von Fleisch und Fleischwaren nach Deutschland in den Jahren 2009 bis 2020." zitiert am 26.02.2021; 11:18 Uhr, Internetseite, <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/459243/umfrage/import-von-fleisch-nach-deutschland/>.

Destatis. (Statistisches Bundesamt) (2021 a): "Gesundheitspersonal." zitiert am 13.01.2021, 15:44 Uhr, Internetseite, [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitspersonal/\\_inhalt.html](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitspersonal/_inhalt.html).

Destatis. (Statistisches Bundesamt) (2021 b): "Globale Tierhaltung, Fleischproduktion und Fleischkonsum." zitiert am 13.05.2021; 10:50 Uhr, Internetseite, <https://www.destatis.de/DE/Themen/Laender-Regionen/Internationales/Thema/landwirtschaft-fischerei/tierhaltung-fleischkonsum/tierhaltung-fleisch.html>.

ECDC. (European Centre for Disease Prevention and Control) (2019): "Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report for 2019." zitiert am 27.08.2021, 18:48 Uhr, Internetseite, <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2019.pdf>.

ECDC. (European Centre for Disease Prevention and Control) (2020): "European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) - About the network." zitiert am 06.04.2020; 11:04 Uhr, Internetseite, <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-about>.

Eckert, C., V. Gautier, M. Saladin-Allard, N. Hidri, C. Verdet, Z. Ould-Hocine, G. Barnaud, F. Delisle, A. Rossier, T. Lambert, A. Philippon und G. Arlet (2004): "Dissemination of CTX-M-type beta-lactamases among clinical isolates of Enterobacteriaceae in Paris, France." Antimicrob Agents Chemother **48**(4): 1249-1255.

Eckmanns, T., D. Richter und M. Feig (2014): "[MRSA and ESBL in outpatient: development from 2008 up to 2012 and socio demographic differences]." Berl Munch Tierarztl Wochenschr **127**(9-10): 399-402.

Ellington, M. J., O. Ekelund, F. M. Aarestrup, R. Canton, M. Doumith, C. Giske, H. Grundman, H. Hasman, M. T. G. Holden, K. L. Hopkins, J. Iredell, G. Kahlmeter, C. U. Koser, A. MacGowan, D. Mevius, M. Mulvey, T. Naas, T. Peto, J. M. Rolain, O. Samuelsen und N. Woodford (2017): "The role of whole genome sequencing in antimicrobial susceptibility testing of bacteria: report from the EUCAST Subcommittee." Clin Microbiol Infect **23**(1): 2-22.

Enneking, U., R. Kleine-Kalmer, A. Dauermann und R. Voigt (2018): Kaufbereitschaft bei verpackten Schweinefleischprodukten in Lebensmitteleinzelhandel - Realexperiment und Kassenzonen-Befragung - Hochschule Osnabrück, Bereich Agrar- und Lebensmittelmarketing.

EU-Kommission. (2020): "Farm to Fork Strategy." zitiert am 08.03.2021; 17:45 Uhr, Internetseite, [https://food.ec.europa.eu/system/files/2020-05/f2f\\_action-plan\\_2020\\_strategy-info\\_en.pdf](https://food.ec.europa.eu/system/files/2020-05/f2f_action-plan_2020_strategy-info_en.pdf).

EU. (2019): "Verordnung (EU) 2019/6 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 11. Dezember 2018 über Tierarzneimittel und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/82/EG."

zitiert am 27.08.2021; 18:34 Uhr, Internetseite, [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=uriserv:OJ.L\\_.2019.004.01.0043.01.DEU&toc=OJ:L:2019:004:TOC](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2019.004.01.0043.01.DEU&toc=OJ:L:2019:004:TOC).

EUCAST. (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (2017): "EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance." zitiert am 03.05.2022; 18:50 Uhr, Internetseite, [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Resistance\\_mechanisms/EUCAST\\_detection\\_of\\_resistance\\_mechanisms\\_170711.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_170711.pdf).

EUCAST. (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (2020): "Clinical breakpoints - breakpoints and guidance." zitiert am 31.03.2020; 09:07 Uhr, Internetseite, [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/).

EUCAST. (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (2022): "Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone, Version 12.0, 2022." zitiert am 04.05.2022; 18:32 Uhr, Internetseite, [https://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/).

Exner, M., S. Bhattacharya, B. Christiansen, J. Gebel, P. Goroncy-Bermes, P. Hartemann, P. Heeg, C. Ilschner, A. Kramer, E. Larson, W. Merkens, M. Mielke, P. Oltmanns, B. Ross, M. Rotter, R. M. Schmithausen, H. G. Sonntag und M. Trautmann (2017): "Antibiotic resistance: What is so special about multidrug-resistant Gram-negative bacteria?" GMS Hyg Infect Control **12**: Doc05.

Exner, M. und W. Popp (2016): "Maßnahmenplan für multiresistente gramnegative Erreger (MRGN) in Gesundheits-/Pflege- und Betreuungseinrichtungen."

Falgenhauer, L., S. E. Waezsada, Y. Yao, C. Imirzalioglu, A. Kasbohrer, U. Roesler, G. B. Michael, S. Schwarz, G. Werner, L. Kreienbrock, T. Chakraborty und Reser consortium (2016): "Colistin resistance gene *mcr-1* in extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Germany." Lancet Infect Dis **16**(3): 282-283.

Fischer, J., K. Hille, I. Ruddat, A. Mellmann, R. Kock und L. Kreienbrock (2017): "Simultaneous occurrence of MRSA and ESBL-producing Enterobacteriaceae on pig farms and in nasal and stool samples from farmers." Vet Microbiol **200**: 107-113.

Fisher, J. F. und S. Mobashery (2020): "Constructing and deconstructing the bacterial cell wall." Protein Sci **29**(3): 629-646.

Forbes, B. A., D. F. Sham und A. S. Weissfeld (2002): Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology, St. Louis, Mo: Mosby Inc **11 edition**: 538-564.

Frädrich, A. (2013): "Medizintourismus - Patienten weltweit "auf Achse"." Deutsches Ärzteblatt **35 - 36 (110)**.

Francia, M. V., A. Varsaki, M. P. Garcillan-Barcia, A. Latorre, C. Drainas und F. de la Cruz (2004): "A classification scheme for mobilization regions of bacterial plasmids." FEMS Microbiol Rev **28**(1): 79-100.

Fritzenwanker, M., C. Imizalioglu, S. Herold, F. M. Wagenlehner, K. P. Zimmer und T. Chakraborty (2018): "Therapieoptionen bei Carbapenem-resistenten gramnegativen Erregern." Deutsches Ärzteblatt Int. **115**: 345-352.

Gavalda, L., C. Masuet, J. Beltran, M. Garcia, D. Garcia, J. M. Sirvent und J. M. Ramon (2006): "Comparative cost of selective screening to prevent transmission of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA), compared with the attributable costs of MRSA infection." Infect Control Hosp Epidemiol **27**(11): 1264-1266.

Germanwatch. (2019): "Germanwatch-Analyse von Hähnchenfleisch auf antibiotikaresistente Erreger." zitiert am 26.02.2021; 16:23 Uhr, Internetseite, <https://www.germanwatch.org/sites/germanwatch.org/files/Germanwatch->

[Analyse%20von%20H%C3%A4hnchenfleisch%20auf%20antibiotikaresistente%20Erreger.pdf](#).

GERMAP. (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.) (2015): "Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch." zitiert am 17.02.2021; 18:21 Uhr, Internetseite, <https://www.dzif.de/system/files/document/GERMAP-2015deutsch.pdf>.

Geser, N., R. Stephan, B. M. Korczak, L. Beutin und H. Hachler (2012): "Molecular identification of extended-spectrum-beta-lactamase genes from Enterobacteriaceae isolated from healthy human carriers in Switzerland." *Antimicrob Agents Chemother* **56**(3): 1609-1612.

Gniadkowski, M. (2008): "Evolution of extended-spectrum beta-lactamases by mutation." *Clin Microbiol Infect* **14 Suppl 1**: 11-32.

Gregova, G., M. Kmetova, V. Kmet, J. Venglovsky und A. Feher (2012): "Antibiotic resistance of Escherichia coli isolated from a poultry slaughterhouse." *Ann Agric Environ Med* **19**(1): 75-77.

Grigoryan, L., J. G. Burgerhof, F. M. Haaijer-Ruskamp, J. E. Degener, R. Deschepper, D. L. Monnet, A. Di Matteo, E. A. Scicluna, A. C. Bara, C. S. Lundborg, J. Birkin und S. A. R. group (2007): "Is self-medication with antibiotics in Europe driven by prescribed use?" *J Antimicrob Chemother* **59**(1): 152-156.

Grigoryan, L., F. M. Haaijer-Ruskamp, J. G. Burgerhof, R. Mechtler, R. Deschepper, A. Tambic-Andrasevic, R. Andrajati, D. L. Monnet, R. Cunney, A. Di Matteo, H. Edelsein, R. Valinteliene, A. Alkerwi, E. Scicluna, P. Grzesiowski, A. C. Bara, T. Tesar, M. Cizman, J. Campos, C. S. Lundborg und J. Birkin (2006): "Self-medication with antimicrobial drugs in Europe." *Emerg Infect Dis* **12**(3): 452-459.

Gross, G. (2021): "Antibiotika-Einsatz bei Covid-19 - Drohen mehr Resistenzen?" zitiert am Zugriff 09.05.2021; 17:22 Uhr, Internetseite, <https://www.apothekenumschau.de/krankheiten-symptome/infektionskrankheiten/coronavirus/antibiotika-einsatz-bei-covid-19-drohen-mehr-resistenzen-769945.html>.

Gruber, I., U. Heudorf, G. Werner, Y. Pfeifer, C. Imirzalioglu, H. Ackermann, C. Brandt, S. Besier und T. A. Wichelhaus (2013): "Multidrug-resistant bacteria in geriatric clinics, nursing homes, and ambulant care--prevalence and risk factors." Int J Med Microbiol **303**(8): 405-409.

Hamprecht, A., A. M. Rohde, M. Behnke, S. Feihl, P. Gastmeier, F. Gebhardt, W. V. Kern, J. K. Knobloch, A. Mischnik, B. Obermann, C. Querbach, S. Peter, C. Schneider, W. Schroder, F. Schwab, E. Tacconelli, M. Wiese-Posselt, T. Wille, M. Willmann, H. Seifert, J. Zweigner und Dzif-Athos Study Group (2016): "Colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae on hospital admission: prevalence and risk factors." J Antimicrob Chemother **71**(10): 2957-2963.

Heisig, P. und B. Wiedemann (2001): "[Action and reaction. Actions and resistance mechanisms of quinolone]." Pharm Unserer Zeit **30**(5): 382-393.

Herzer, P. J., S. Inouye, M. Inouye und T. S. Whittam (1990): "Phylogenetic distribution of branched RNA-linked multicopy single-stranded DNA among natural isolates of Escherichia coli." J Bacteriol **172**(11): 6175-6181.

Heuer, F., A Focks, M. Lamshöft, K. Smalla, M. Matthies und M. Spiteller (2008): "Fate of sulfadiazine administered to pigs and its quantitative effect on the dynamics of bacterial resistance genes in manure and manured soil." Soil Biology and Biochemistry **40** (7): 1892-1900.

Hippler, H. J., N. Schwarz und S. Sudman (1987): *Social Information Processing and Survey Methodology*.

Hofmann-Aßmus, M. (2020): "Selten, aber kompliziert - Urogenitalinfektionen beim Mann." zitiert am 18.04.2020; 14:53 Uhr, Internetseite, <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/urogenitalinfektionen-beim-mann-119024/>.

Hooper, D. C. und G. A. Jacoby (2015): "Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance." Ann N Y Acad Sci **1354**: 12-31.

Hübner, R. (2016): "Antibiotikaresistenzen – Fakten für eine sachliche Auseinandersetzung." DLG Expertenwissen **01**: 2-11.

Huijbers, P. M., E. A. Graat, A. P. Haenen, M. G. van Santen, A. van Essen-Zandbergen, D. J. Mevius, E. van Duijkeren und A. H. van Hoek (2014): "Extended-spectrum and AmpC beta-lactamase-producing Escherichia coli in broilers and people living and/or working on broiler farms: prevalence, risk factors and molecular characteristics." J Antimicrob Chemother **69**(10): 2669-2675.

Irrgang, A., L. Falgenhauer, J. Fischer, H. Ghosh, E. Guiral, B. Guerra, S. Schmoger, C. Imirzalioglu, T. Chakraborty, J. A. Hammerl und A. Kasbohrer (2017): "CTX-M-15-Producing E. coli Isolates from Food Products in Germany Are Mainly Associated with an IncF-Type Plasmid and Belong to Two Predominant Clonal E. coli Lineages." Front Microbiol **8**: 2318.

Ivbule, M., E. Miklasevics, L. Cupane, L. Berzina, A. Balins und A. Valdovska (2017): "Presence of Methicillin-resistant Staphylococcus Aureus in Slaughterhouse Environment, Pigs, Carcasses, and Workers." J Vet Res **61**(3): 267-277.

Jacoby, G. A. (1994): "Genetics of extended-spectrum beta-lactamases." Eur J Clin Microbiol Infect Dis **13 Suppl 1**: S2-11.

Jacoby, G. A. (2005): "Mechanisms of resistance to quinolones." Clin Infect Dis **41 Suppl 2**: S120-126.

Jelinek, T. (2012): Kursbuch Reisemedizin: Beratung, Prophylaxe, Reisen mit Erkrankungen, Georg Thieme Verlag.

Jimenez-Truque, N., S. Tedeschi, E. J. Saye, B. D. McKenna, W. Langdon, J. P. Wright, A. Alsentzer, S. Arnold, B. R. Saville, W. Wang, I. Thomsen und C. B. Creech (2012): "Relationship between maternal and neonatal Staphylococcus aureus colonization." Pediatrics **129**(5): e1252-1259.

Johnson, J. R. und A. L. Stell (2000): "Extended virulence genotypes of Escherichia coli strains from patients with urosepsis in relation to phylogeny and host compromise." J Infect Dis **181**(1): 261-272.

Kim, Y. K., H. Pai, H. J. Lee, S. E. Park, E. H. Choi, J. Kim, J. H. Kim und E. C. Kim (2002): "Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in children: epidemiology and clinical outcome." Antimicrob Agents Chemother **46**(5): 1481-1491.

Kirby, T. (2012): "Timothy Walsh: introducing the world to NDM-1." Lancet Infect Dis **12**(3): 189.

Kleist, P. (2010): "Bias in Beobachtungsstudien." Swiss Medical Forum **10** (35): 580-583.

Kloss, F. und S. Gerbach (2018): "[Obstacles and perspectives of new antimicrobial concepts within research and development]." Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz **61**(5): 595-605.

Knox, J. R. (1995): "Extended-spectrum and inhibitor-resistant TEM-type beta-lactamases: mutations, specificity, and three-dimensional structure." Antimicrob Agents Chemother **39**(12): 2593-2601.

Kock, R., K. Becker, E. A. Idelevich, A. Jurke, C. Glasner, R. Hendrix und A. W. Friedrich (2020): "Prevention and Control of Multidrug-Resistant Bacteria in The Netherlands and Germany-The Impact of Healthcare Structures." Int J Environ Res Public Health **17**(7).

Kock, R., C. Herr, L. Kreienbrock, S. Schwarz, B. A. Tenhagen und B. Walther (2021): "Multiresistant Gram-Negative Pathogens-A Zoonotic Problem." Dtsch Arztebl Int **118**.

Köck, R., Herr, C., Kreienbrock, L., Schwarz, S., Tenhagen, B.A., Walther, B. (2021): "Multiresistant Gram-Negative Pathogens - A Zoonotic Problem." Deutsches Ärzteblatt International **118**.

Köhler, W., G. Schachtel und P. Voleske (2012): Biostatistik - Eine Einführung für Biologen und Agrarwissenschaftler, Springer Verlag.

Kola, A., C. Kohler, Y. Pfeifer, F. Schwab, K. Kuhn, K. Schulz, V. Balau, K. Breitbach, A. Bast, W. Witte, P. Gastmeier und I. Steinmetz (2012): "High prevalence of extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in organic and conventional retail chicken meat, Germany." J Antimicrob Chemother **67**(11): 2631-2634.

Königer, D., P. Gastmeier, A. Kola, F. Schwab und E. Meyer (2014): "Vegetarians are not less colonized with extended-spectrum-beta-lactamase-producing bacteria than meat eaters." J Antimicrob Chemother **69**(1): 281-282.

Krankenkasse, Techniker. (2015): "Jede MRE-Infektion bringt 17.500 Euro Mehrkosten." zitiert am 13.01.2021, 16:34 Uhr, Internetseite, <https://www.aerztezeitung.de/Politik/Jede-MRE-Infektion-bringt-17500-Euro-Mehrkosten-235307.html>.

Krüger, A., A. Wollny, M. Schulz, A. Daubmann, K. Wegscheider, C. Löffler und A. Altiner (2019): RESISTenzvermeidung durch adäquaten Antibiotikaeinsatz bei akuten Atemwegsinfektionen - Evaluationsbericht.

Krüger, C., S. Schuler-Luttman, T. Haug, M. Gantert und M. Hermsen (2016): "Multidrug-Resistant Bacteria in Refugee Children and Pregnant Women Admitted to a General Hospital in North Rhine-Westphalia, Germany." Klin Padiatr **228**(4): 227-229.

Kuenzli, E., V. K. Jaeger, R. Frei, A. Neumayr, S. DeCrom, S. Haller, J. Blum, A. F. Widmer, H. Furrer, M. Battagay, A. Endimiani und C. Hatz (2014): "High colonization rates of extended-spectrum beta-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 Infect Dis **14**: 528.

Kumarasamy, K. K., M. A. Toleman, T. R. Walsh, J. Bagaria, F. Butt, R. Balakrishnan, U. Chaudhary, M. Doumith, C. G. Giske, S. Irfan, P. Krishnan, A. V. Kumar, S. Maharjan, S. Mushtaq, T. Noorie, D. L. Paterson, A. Pearson, C. Perry, R. Pike, B. Rao, U. Ray, J. B. Sarma, M. Sharma, E. Sheridan, M. A. Thirunarayan, J. Turton, S. Upadhyay, M. Warner, W. Welfare, D. M. Livermore und N. Woodford (2010): "Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study." Lancet Infect Dis **10**(9): 597-602.

Kupferschmidt, K. (2016): "Resistance fighters." Science **352**(6287): 758-761.

La Fauci, V., G. B. Costa, C. Genovese, M. A. R. Palamara, V. Alessi und R. Squeri (2019): "Drug-resistant bacteria on hands of healthcare workers and in the patient area: an environmental survey in Southern Italy's hospital." Rev Esp Quimioter **32**(4): 303-310.

Lagace-Wiens, P. R., P. J. Simner, K. R. Forward, F. Taylor, H. J. Adam, M. Decorby, J. Karlowsky, D. J. Hoban, G. G. Zhanel und Alliance Canadian Antimicrobial Resistance (2011):

"Analysis of 3789 in- and outpatient Escherichia coli isolates from across Canada--results of the CANWARD 2007-2009 study." Diagn Microbiol Infect Dis **69**(3): 314-319.

Lee, D. S., H. S. Choe, H. Y. Kim, J. M. Yoo, W. J. Bae, Y. H. Cho, S. W. Kim, C. H. Han, S. R. Bae, H. Jang, S. B. Park, B. I. Yoon und S. J. Lee (2016): "Role of age and sex in determining antibiotic resistance in febrile urinary tract infections." Int J Infect Dis **51**: 89-96.

Leflon-Guibout, V., J. Blanco, K. Amaqdouf, A. Mora, L. Guize und M. H. Nicolas-Chanoine (2008): "Absence of CTX-M enzymes but high prevalence of clones, including clone ST131, among fecal Escherichia coli isolates from healthy subjects living in the area of Paris, France." J Clin Microbiol **46**(12): 3900-3905.

Leonard, A. F. C., L. Zhang, A. J. Balfour, R. Garside, P. M. Hawkey, A. K. Murray, O. C. Ukoumunne und W. H. Gaze (2018): "Exposure to and colonisation by antibiotic-resistant E. coli in UK coastal water users: Environmental surveillance, exposure assessment, and epidemiological study (Beach Bum Survey)." Environ Int **114**: 326-333.

Leonard, A. F., L. Zhang, A. J. Balfour, R. Garside und W. H. Gaze (2015): "Human recreational exposure to antibiotic resistant bacteria in coastal bathing waters." Environ Int **82**: 92-100.

Leopold, S. R., S. A. Sawyer, T. S. Whittam und P. I. Tarr (2011): "Obscured phylogeny and possible recombinational dormancy in Escherichia coli." BMC Evol Biol **11**: 183.

Liakopoulos, A., D. Mevius und D. Ceccarelli (2016): "A Review of SHV Extended-Spectrum beta-Lactamases: Neglected Yet Ubiquitous." Front Microbiol **7**: 1374.

Linhares, I., T. Raposo, A. Rodrigues und A. Almeida (2013): "Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: a ten-year surveillance study (2000-2009)." BMC Infect Dis **13**: 19.

Loux, T., E. J. Nelson, L. D. Arnold, E. Shacham und M. Schootman (2019): "Using multilevel regression with poststratification to obtain regional health estimates from a Facebook-recruited sample." Ann Epidemiol **39**: 15-20 e15.

Maechler, F., C. Geffers, F. Schwab, L. A. Pena Diaz, M. Behnke und P. Gastmeier (2017): "[Development of antimicrobial resistance in Germany : What is the current situation?]." Med Klin Intensivmed Notfmed **112**(3): 186-191.

March, A., R. Aschbacher, H. Dhanji, D. M. Livermore, A. Bottcher, F. Slegel, S. Maggi, M. Noale, C. Larcher und N. Woodford (2010): "Colonization of residents and staff of a long-term-care facility and adjacent acute-care hospital geriatric unit by multiresistant bacteria." Clin Microbiol Infect **16**(7): 934-944.

Martinez-Martinez, L., A. Pascual und G. A. Jacoby (1998): "Quinolone resistance from a transferable plasmid." Lancet **351**(9105): 797-799.

McGregor, J. C., M. R. Elman, D. T. Bearden und D. H. Smith (2013): "Sex- and age-specific trends in antibiotic resistance patterns of Escherichia coli urinary isolates from outpatients." BMC Fam Pract **14**: 25.

Meinel, D. M., H. M. B. Seth-Smith und A. Egli (2017): "Whole Genome Sequencing." Swiss Medical Forum **17**(1516): 348-355.

Meletis, G. (2016): "Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives." Ther Adv Infect Dis **3**(1): 15-21.

Mesa, R. J., V. Blanc, A. R. Blanch, P. Cortes, J. J. Gonzalez, S. Lavilla, E. Miro, M. Muniesa, M. Saco, M. T. Tortola, B. Mirelis, P. Coll, M. Llagostera, G. Prats und F. Navarro (2006): "Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in different

environments (humans, food, animal farms and sewage)." J Antimicrob Chemother **58**(1): 211-215.

Meyer, E. (2016 a): "Antibiotikaeinsatz und Resistenzentwicklung in Deutschland."

Meyer, E., P. Gastmeier, A. Kola und F. Schwab (2012): "Pet animals and foreign travel are risk factors for colonisation with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*." Infection **40**(6): 685-687.

Meyer, L. (2020): "Folgen der Pandemie - Corona könnte Antibiotika-Krise verschärfen." zitiert am Zugriff 09.05.2021; 17:15 Uhr, Internetseite, <https://www.tagesschau.de/investigativ/ndr/coronavirus-antibiotika-101.html>.

Meyer, R. (2016 b): "Nicht angemessene Verschreibung von Antibiotika: Computerbasierte Intervention reduzierter Verordnungen." Deutsches Ärzteblatt **12** (113).

Miethke, T. (2011): "Zunehmende therapeutische Herausforderungen durch multiresistente Keime in der Klinik." Zentralblatt für Chirurgie **137** (3): 279-283.

Mischnik, A., M. Kaase, C. Lübbert, H. Seifert und W. V. Kern (2015): "Carbapenem-Resistenz bei Enterobakterien, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii*." DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift **140** (03): 172-176.

Moulds, R. F. W. und M. S. Jeyasingham (2010): "Gentamicin: a great way to start." Aust Prescr **33**.

Müller-Lissner, A. (2015): "Wie können Antibiotika wirkungsvoll bleiben?" Heilberufe **67** (7-8): 40-41.

NDSTSK. (Niedersächsische Tierseuchenkasse) (o.D.): "Die Meldepflicht." zitiert am 05.03.2021; 14:23 Uhr, Internetseite, [https://www.ndstsk.de/7\\_die-meldepflicht.html](https://www.ndstsk.de/7_die-meldepflicht.html).

NHundG. (2011): "Niedersächsisches Gesetz über das Halten von Hunden (NHundG)." zitiert am 05.03.2021; 16:56 Uhr, Internetseite, [https://www.ml.niedersachsen.de/download/79056/Niedersaechsisches\\_Hundegesetz\\_NHundG\\_.pdf](https://www.ml.niedersachsen.de/download/79056/Niedersaechsisches_Hundegesetz_NHundG_.pdf).

Nicolas-Chanoine, M. H., C. Gruson, S. Bialek-Davenet, X. Bertrand, F. Thomas-Jean, F. Bert, M. Moyat, E. Meiller, E. Marcon, N. Danchin, L. Noussair, R. Moreau und V. Leflon-Guibout (2013): "10-Fold increase (2006-11) in the rate of healthy subjects with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* faecal carriage in a Parisian check-up centre." *J Antimicrob Chemother* **68**(3): 562-568.

Niedrig, M., T. Eckmanns und L. H. Wieler (2017): "One-Health-Konzept: Eine Antwort auf resistente Bakterien?" *Deutsches Ärzteblatt Int.* **114** (7).

NIH. (National Institute of Mental Health) (2017): "What is Prevalence?" zitiert am 02.02.2021, 15:27 Uhr, Internetseite, <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/what-is-prevalence.shtml>.

NLGA. (Niedersächsisches Landesgesundheitsamt) (2018 a): "*Enterobacteriaceae* – *K. pneumoniae* – unter besonderer Berücksichtigung multiresistenter Isolate, ARMIN Info." zitiert am 24.11.2020; 13:23 Uhr, Internetseite, [https://www.nlga.niedersachsen.de/download/172824/ARMIN\\_Info\\_Enterobacteriaceae\\_K\\_pneumoniae.pdf](https://www.nlga.niedersachsen.de/download/172824/ARMIN_Info_Enterobacteriaceae_K_pneumoniae.pdf).

NLGA. (Niedersächsisches Landesgesundheitsamt) (2018 b): "*Enterobacteriaceae* – *E. coli* – unter besonderer Berücksichtigung multiresistenter Isolate, ARMIN Info." zitiert am 30.04.2020; 11:46 Uhr, Internetseite, [https://www.nlga.niedersachsen.de/download/172825/ARMIN\\_Info\\_E\\_coli.pdf](https://www.nlga.niedersachsen.de/download/172825/ARMIN_Info_E_coli.pdf).

NLGA. (Niedersächsisches Landesgesundheitsamt) (2020 a): "ARMIN interaktiv - Escherichia coli." zitiert am 01.12.2021, 17:50 Uhr, Internetseite, <https://www.nlga.niedersachsen.de/antibiotika-resistenzen/armin-197964.html>.

NLGA. (Niedersächsisches Landesgesundheitsamt) (2020 b): "ARMIN interaktiv - Klebsiella pneumoniae." zitiert am 01.12.2021, 17:51 Uhr, Internetseite, <https://www.nlga.niedersachsen.de/antibiotika-resistenzen/armin-197964.html>.

NLWKN und Universitätsklinikum Bonn. (2019): "Niedersächsisches Sondermessprogramm zum Vorkommen antibiotikaresistenter Bakterien und von Antibiotikarückständen in niedersächsischen Kläranlagen und Oberflächengewässern." zitiert am 24.11.2020; 12:36 Uhr, Internetseite, <https://www.umwelt.niedersachsen.de/download/142529>.

Nordmann, P., Y. Yao, L. Falgenhauer, M. Sadek, C. Imirzalioglu und T. Chakraborty (2021): "Recent Emergence of Aztreonam-Avibactam Resistance in NDM and OXA-48 Carbapenemase-Producing Escherichia coli in Germany." Antimicrob Agents Chemother **65**(11): e0109021.

Novais, A., R. Canton, A. Valverde, E. Machado, J. C. Galan, L. Peixe, A. Carattoli, F. Baquero und T. M. Coque (2006): "Dissemination and persistence of blaCTX-M-9 are linked to class 1 integrons containing CR1 associated with defective transposon derivatives from Tn402 located in early antibiotic resistance plasmids of IncHI2, IncP1-alpha, and IncFI groups." Antimicrob Agents Chemother **50**(8): 2741-2750.

NRZ. (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen) (2020 a): "Erreger-Surveillance im Modul STATIONS-KISS, Referenzdaten, Stratifizierung: Stationen mit Aufnahmescreening für Risikopatienten." zitiert am 06.06.2022; 17:21 Uhr, Internetseite, [https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/station/erreger/201601\\_202012\\_STATION\\_ROUTINEAD\\_MISSIONSCREENING\\_RISKPATIENTS\\_MRECDADRef.pdf](https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/station/erreger/201601_202012_STATION_ROUTINEAD_MISSIONSCREENING_RISKPATIENTS_MRECDADRef.pdf).

NRZ. (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen) (2020 b): "Erreger-Surveillance im Modul STATIONS-KISS, Referenzdaten, Stratifizierung: Stationen mit Aufnahmescreening für alle Patienten." zitiert am 06.06.2022; 18:05 Uhr, Internetseite, [https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/station/erreger/201601\\_202012\\_STATION\\_ROUTINEADMISSIONSCREENING\\_ALLPATIENTS\\_MRECDADRef.pdf](https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/station/erreger/201601_202012_STATION_ROUTINEADMISSIONSCREENING_ALLPATIENTS_MRECDADRef.pdf).

Ny, S., R. Kozlov, U. Dumpis, P. Edquist, K. Grondahl-Yli-Hannuksela, A. M. Kling, D. O. Lis, C. Lubbert, M. Pomorska-Wesolowska, I. Palagin, A. Vilde, J. Vuopio, J. Walter, K. T. Wisell und Dars Esbl-carrier working group No (2018): "Large variation in ESBL-producing *Escherichia coli* carriers in six European countries including Russia." *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **37**(12): 2347-2354.

Oldenburg, Carl von Ossietzky Universität. (2019): "Lernen von den Niederlanden." zitiert am 04.01.2021; 11:44 Uhr, Internetseite, <https://uol.de/aktuelles/artikel/lernen-von-den-niederlanden-3201>.

Parisi, A., M. Caruso, G. Normanno, L. Latorre, A. Miccolupo, R. Fraccalvieri, F. Intini, T. Manginelli und G. Santagada (2019): "MRSA in swine, farmers and abattoir workers in Southern Italy." *Food Microbiol* **82**: 287-293.

Petrosillo, N., F. Taglietti und G. Granata (2019): "Treatment Options for Colistin Resistant *Klebsiella pneumoniae*: Present and Future." *J Clin Med* **8**(7).

Peternel, C., H. Galler, G. Zarfel, J. Luxner, D. Haas, A. J. Grisold, F. F. Reinthaler und G. Feierl (2014): "Isolation and characterization of multidrug-resistant bacteria from minced meat in Austria." *Food Microbiology* **44**: 41-46.

Picard, B., J. S. Garcia, S. Gouriou, P. Duriez, N. Brahimi, E. Bingen, J. Elion und E. Denamur (1999): "The link between phylogeny and virulence in *Escherichia coli* extraintestinal infection." Infect Immun **67**(2): 546-553.

Pitout, J. D. und K. B. Laupland (2008): "Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern." Lancet Infect Dis **8**(3): 159-166.

Punina, N. V., N. M. Makridakis, M. A. Remnev und A. F. Topunov (2015): "Whole-genome sequencing targets drug-resistant bacterial infections." Hum Genomics **9**: 19.

Purves, W. K., D. Sadava, A. Held und J. Markl (2011): Purves Biologie, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg.

Radhouani, H., P. Poeta, G. Igrejas, A. Goncalves, L. Vinue und C. Torres (2009): "Antimicrobial resistance and phylogenetic groups in isolates of *Escherichia coli* from seagulls at the Berlengas nature reserve." Vet Rec **165**(5): 138-142.

Richter-Kuhlmann, E. (2018): "Antibiotika: Riskante Abhängigkeit vom Ausland." Deutsches Ärzteblatt **115** (49)(24.02.2021; 09:58 Uhr).

RKI. (Robert Koch Institut) (2007): "ESBL und AmpC:  $\beta$ -Laktamasen als eine Hauptursache der Cephalosporin-Resistenz bei Enterobakterien." Epidemiologisches Bulletin 28. zitiert am 06.06.2022; 19:01 Uhr, Internetseite, [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Erreger\\_ausgewaehlt/ESBL/ESBL\\_28\\_07.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Erreger_ausgewaehlt/ESBL/ESBL_28_07.pdf?__blob=publicationFile).

RKI. (Robert Koch Institut) (2013): "Zur aktuellen Situation bei Carbapenemasen-bildenden gramnegativen Bakterien." Epidemiologisches Bulletin 19. zitiert am 06.06.2022; 18:30 Uhr, Internetseite, [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/19\\_13.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/19_13.pdf?__blob=publicationFile).

RKI. (Robert Koch Institut) (2018 a): "Bericht des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger, 2018." Epidemiologisches Bulletin 31 zitiert am 06.06.2022; 19:36 Uhr, Internetseite, [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/31\\_19.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/31_19.pdf?__blob=publicationFile).

RKI. (Robert Koch Institut) (2018 b): "Hygienefachpersonal - Wann ist der Bedarf gedeckt?" Epidemiologisches Bulletin 45. zitiert am 02.06.2022; 15:36 Uhr, Internetseite, [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/45\\_18.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/45_18.pdf?__blob=publicationFile).

RKI. (Robert Koch Institut) (2019 a): "EUCAST definiert die Kategorie „I“ im Rahmen der Antibiotika-Resistenzbestimmung neu." Epidemiologisches Bulletin 09. zitiert am 05.06.2022; 14:26 Uhr, Internetseite, [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/09\\_19.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/09_19.pdf?__blob=publicationFile).

RKI. (Robert Koch Institut) (2019 b): "Regionale MRE-Netzwerke." zitiert am 19.04.2022; 18:43 Uhr, Internetseite, [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Netzwerke/Netzwerke\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Netzwerke/Netzwerke_node.html).

RKI. (Robert Koch Institut) (2020 a): "Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO)." zitiert am 03.04.2020, 10:53 Uhr, Internetseite, [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/kommission\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/kommission_node.html).

RKI. (Robert Koch Institut) (2020 b): "One Health; Das One Health Konzept (Stand 09.05.2019); Antibiotika und One Health (Stand 09.05.2019)." zitiert am 03.04.2020, 14:56

Uhr, Internetseite, <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/One-Health/One-Health-tab-gesamt.html>.

RKI. (Robert Koch Institut) (2020 c): "Antibiotikaverbrauchs-Surveillance." zitiert am 28.07.2020, 14:00 Uhr, Internetseite, <https://avs.rki.de/Content/Preface/Surveillance.aspx>

Rodriguez-Bano, J., B. Gutierrez-Gutierrez, I. Machuca und A. Pascual (2018): "Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae." *Clin Microbiol Rev* **31**(2).

Rodriguez-Bano, J., L. Lopez-Cerero, M. D. Navarro, P. Diaz de Alba und A. Pascual (2008): "Faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: prevalence, risk factors and molecular epidemiology." *J Antimicrob Chemother* **62**(5): 1142-1149.

Runcharoen, C., K. E. Raven, S. Reuter, T. Kallonen, S. Paksanont, J. Thammachote, S. Anun, B. Blane, J. Parkhill, S. J. Peacock und N. Chantratita (2017): "Whole genome sequencing of ESBL-producing *Escherichia coli* isolated from patients, farm waste and canals in Thailand." *Genome Med* **9**(1): 81.

Schaufler, K., A. Bethe, A. Lubke-Becker, C. Ewers, B. Kohn, L. H. Wieler und S. Guenther (2015): "Putative connection between zoonotic multiresistant extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* in dog feces from a veterinary campus and clinical isolates from dogs." *Infect Ecol Epidemiol* **5**: 25334.

Schmithausen, R. M., S. V. Schulze-Geisthoevel, F. Stemmer, M. El-Jade, M. Reif, S. Hack, A. Meilaender, G. Montabauer, R. Fimmers, M. Parcina, A. Hoerauf, M. Exner, B. Petersen, G. Bierbaum und I. Bekeredjian-Ding (2015): "Analysis of Transmission of MRSA and ESBL-E among Pigs and Farm Personnel." *PLoS One* **10**(9): e0138173.

Schulz-Stübner, S., M. Dettenkofer, F. Mattner, E. Meyer und R. Mahlberg (2015): *Multiresistente Erreger: Diagnostik-Epidemiologie-Hygiene-Antibiotika-Stewardship*. Springer Verlag.

Schumann, W. (2013): *Biologie bakterieller Plasmide*. Springer Verlag.

Seifert, J., M. Frank, T. Koln, K. Beniers, A. Kramer, A. Ekkernkamp und D. Gumbel (2016): "[Epidemiology of multidrug-resistant organisms in travellers: Results of a 2-year screening in a German level 1 trauma center]." *Unfallchirurg* **119**(3): 217-224.

Sherry, N. und B. Howden (2018): "Emerging Gram negative resistance to last-line antimicrobial agents fosfomycin, colistin and ceftazidime-avibactam - epidemiology, laboratory detection and treatment implications." *Expert Rev Anti Infect Ther* **16**(4): 289-306.

Sib, E., F. Lenz-Plet, V. Barabasch, U. Klanke, M. Savin, N. Hembach, A. Schallenberg, K. Kehl, C. Albert, M. Gajdiss, N. Zacharias, H. Muller, R. M. Schmithausen, M. Exner, J. Kreyenschmidt, C. Schreiber, T. Schwartz, M. Parcina und G. Bierbaum (2020): "Bacteria isolated from hospital, municipal and slaughterhouse wastewaters show characteristic, different resistance profiles." *Sci Total Environ* **746**: 140894.

Sib, E., A. M. Voigt, G. Wilbring, C. Schreiber, H. A. Faerber, D. Skutlarek, M. Parcina, R. Mahn, D. Wolf, P. Brossart, F. Geiser, S. Engelhart, M. Exner, G. Bierbaum und R. M. Schmithausen (2019): "Antibiotic resistant bacteria and resistance genes in biofilms in clinical wastewater networks." *Int J Hyg Environ Health* **222**(4): 655-662.

Subramanya, S. H., I. Bairy, Y. Metok, B. P. Baral, D. Gautam und N. Nayak (2021): "Detection and characterization of ESBL-producing Enterobacteriaceae from the gut of subsistence farmers, their livestock, and the surrounding environment in rural Nepal." *Sci Rep* **11**(1): 2091.

Tavio, M. M. (2014): "Qnr proteins: Structure and properties against quinolone inhibition of DNA gyrase." Journal of Bacteriology & Parasitology.

Tenaillon, O., D. Skurnik, B. Picard und E. Denamur (2010): "The population genetics of commensal *Escherichia coli*." Nat Rev Microbiol **8**(3): 207-217.

Tenhagen, B. A., N. Werner, A. Kasbohrer und L. Kreienbrock (2018): "[Transmission pathways for resistant bacteria between animals and humans: antibiotics resistance in the One Health context]." Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz **61**(5): 515-521.

Teuber, M. (2001): "Veterinary use and antibiotic resistance." Curr Opin Microbiol **4**(5): 493-499.

Toombs-Ruane, L. J., J. Benschop, N. P. French, P. J. Biggs, A. C. Midwinter, J. C. Marshall, M. Chan, D. Drinkovic, A. Fayaz, M. G. Baker, J. Douwes, M. G. Roberts und S. A. Burgess (2020): "Carriage of Extended-Spectrum-Beta-Lactamase- and AmpC Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* Strains from Humans and Pets in the Same Households." Appl Environ Microbiol **86**(24).

Touchon, M., C. Hoede, O. Tenaillon, V. Barbe, S. Baeriswyl, P. Bidet, E. Bingen, S. Bonacorsi, C. Bouchier, O. Bouvet, A. Calteau, H. Chiapello, O. Clermont, S. Cruveiller, A. Danchin, M. Diard, C. Dossat, M. E. Karoui, E. Frapy, L. Garry, J. M. Ghigo, A. M. Gilles, J. Johnson, C. Le Bouguenec, M. Lescat, S. Mangenot, V. Martinez-Jehanne, I. Matic, X. Nassif, S. Oztas, M. A. Petit, C. Pichon, Z. Rouy, C. S. Ruf, D. Schneider, J. Turret, B. Vacherie, D. Vallenet, C. Medigue, E. P. Rocha und E. Denamur (2009): "Organised genome dynamics in the *Escherichia coli* species results in highly diverse adaptive paths." PLoS Genet **5**(1): e1000344.

Trappe, T. (2020): "Exzessiver Einsatz in der Landwirtschaft - Bundesregierung fürchtet Antibiotika-Resistenzen." zitiert am 08.03.2021; 11:53 Uhr, Internetseite,

<https://www.tagesspiegel.de/wissen/exzessiver-einsatz-in-der-landwirtschaft-bundesregierung-fuerchtet-antibiotika-resistenzen/25868678.html>.

Ulstad, C. R., M. Solheim, S. Berg, M. Lindbaek, U. R. Dahle und A. L. Wester (2016): "Carriage of ESBL/AmpC-producing or ciprofloxacin non-susceptible *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. in healthy people in Norway." *Antimicrob Resist Infect Control* **5**: 57.

Valenza, G., S. Nickel, Y. Pfeifer, C. Eller, E. Krupa, V. Lehner-Reindl und C. Holler (2014): "Extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* as intestinal colonizers in the German community." *Antimicrob Agents Chemother* **58**(2): 1228-1230.

van den Bunt, G., A. C. Fluit, M. P. Spaninks, A. J. Timmerman, Y. Geurts, A. Kant, J. Scharringa, D. Mevius, J. A. Wagenaar, M. J. M. Bonten, W. van Pelt und J. Hordijk (2020): "Faecal carriage, risk factors, acquisition and persistence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in dogs and cats and co-carriage with humans belonging to the same household." *J Antimicrob Chemother* **75**(2): 342-350.

van der Bij, A. K. und J. D. Pitout (2012): "The role of international travel in the worldwide spread of multiresistant Enterobacteriaceae." *J Antimicrob Chemother* **67**(9): 2090-2100.

van Hoek, A. H., D. Mevius, B. Guerra, P. Mullany, A. P. Roberts und H. J. Aarts (2011): "Acquired antibiotic resistance genes: an overview." *Front Microbiol* **2**: 203.

Vendrik, K. E. W., E. M. Terveer, E. J. Kuijper, S. Nooij, E. Boeije-Koppenol, Imjg Sanders, E. van Lingen, H. W. Verspaget, E. K. L. Berssenbrugge, J. J. Keller, J. van Prehn und Group Netherlands Donor Faeces Bank Study (2021): "Periodic screening of donor faeces with a quarantine period to prevent transmission of multidrug-resistant organisms during faecal microbiota transplantation: a retrospective cohort study." *Lancet Infect Dis* **21**(5): 711-721.

Vinue, L., Y. Saenz, S. Martinez, S. Somalo, M. A. Moreno, C. Torres und M. Zarazaga (2009): "Prevalence and diversity of extended-spectrum beta-lactamases in faecal *Escherichia coli* isolates from healthy humans in Spain." Clin Microbiol Infect **15**(10): 954-957.

Voigt, A. M., H. A. Faerber, G. Wilbring, D. Skutlarek, C. Felder, R. Mahn, D. Wolf, P. Brossart, T. Hornung, S. Engelhart, M. Exner und R. M. Schmuthausen (2019): "The occurrence of antimicrobial substances in toilet, sink and shower drainpipes of clinical units: A neglected source of antibiotic residues." Int J Hyg Environ Health **222**(3): 455-467.

Vonberg, R. P., A. Wolter, I. F. Chaberny, A. Kola, S. Ziesing, S. Suerbaum und P. Gastmeier (2008): "Epidemiology of multi-drug-resistant gram-negative bacteria: data from an university hospital over a 36-month period." Int J Hyg Environ Health **211**(3-4): 251-257.

Wang, Y., G. B. Tian, R. Zhang, Y. Shen, J. M. Tyrrell, X. Huang, H. Zhou, L. Lei, H. Y. Li, Y. Doi, Y. Fang, H. Ren, L. L. Zhong, Z. Shen, K. J. Zeng, S. Wang, J. H. Liu, C. Wu, T. R. Walsh und J. Shen (2017): "Prevalence, risk factors, outcomes, and molecular epidemiology of *mcr-1*-positive Enterobacteriaceae in patients and healthy adults from China: an epidemiological and clinical study." Lancet Infect Dis **17**(4): 390-399.

Wellington, E. M., A. B. Boxall, P. Cross, E. J. Feil, W. H. Gaze, P. M. Hawkey, A. S. Johnson-Rollings, D. L. Jones, N. M. Lee, W. Otten, C. M. Thomas und A. P. Williams (2013): "The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in gram-negative bacteria." Lancet Infect Dis **13**(2): 155-165.

Weltgesundheitsorganisation. (2020): "Antimicrobial Resistance." zitiert am 11.11.2021, 18:48 Uhr, Internetseite, <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/antimicrobial-resistance>.

Westphal-Settele, K., S. Konradi, F. Balzer, J. Schonfeld und R. Schmuthausen (2018): "[The environment as a reservoir for antimicrobial resistance : A growing problem for public health?]." Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz **61**(5): 533-542.

WHO. (World Health Organization) (2017): "WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed." zitiert am 01.12.2021, 18:26 Uhr, Internetseite, <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.

Witte, W. und M. Mielke (2003): "' $\beta$ -Laktamasen mit breitem Wirkungsspektrum'". Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz **46 (10)**: 881-890.

Woerther, P. L., C. Burdet, E. Chachaty und A. Andremont (2013): "Trends in human fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M." Clin Microbiol Rev **26(4)**: 744-758.

Worldcom. (OneHealth European Joint Programme) (2020): "Worldcom: Development of new tools for real-time detection of zoonotic bacteria and antimicrobial resistance in veterinary, human and environmental sources." zitiert am 08.03.2021; 12:24 Uhr, Internetseite, <https://onehealthejp.eu/jrp-worldcom/>.

Württemberg, Landesgesundheitsamt Baden. (2020): "Allgemeines - MRE Netzwerk Baden Württemberg." zitiert am 20.11.2020, 11:48 Uhr Internetseite, [https://www.gesundheitsamt-bw.de/lga/DE/Kompetenzzentren\\_Netzwerke/MRE-Netzwerk/Seiten/default.aspx](https://www.gesundheitsamt-bw.de/lga/DE/Kompetenzzentren_Netzwerke/MRE-Netzwerk/Seiten/default.aspx).

Zaniani, F. R., Z. Meshkat, M. Naderi Nasab, M. Khaje-Karamadini, K. Ghazvini, A. Rezaee, H. Esmaily, M. S. Nabavinia und M. Darban Hoseini (2012): "The Prevalence of TEM and SHV Genes among Extended-Spectrum Beta-Lactamases Producing Escherichia Coli and Klebsiella Pneumoniae." Iran J Basic Med Sci **15(1)**: 654-660.

Zhao, W. H. und Z. Q. Hu (2013): "Epidemiology and genetics of CTX-M extended-spectrum beta-lactamases in Gram-negative bacteria." Crit Rev Microbiol **39(1)**: 79-101.

Zurfluh, K., M. Nuesch-Inderbinen, M. Morach, A. Zihler Berner, H. Hachler und R. Stephan (2015): "Extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae isolated from vegetables imported from the Dominican Republic, India, Thailand, and Vietnam." Appl Environ Microbiol **81**(9): 3115-3120.

## 7.2. Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
µl	Mikroliter
ABS	Antibiotic Stewardship
ARMIN	Antibiotika-Resistenz-Monitoring in Niedersachsen
C	Cephalosporine
ca.	circa
<i>C. freundii</i>	<i>Citrobacter freundii</i>
CTX	Cotrimoxazol
D.	Deutschland
DART	Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
ESBL	Extended-Spectrum β-Laktamase
EU	Europäische Union
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FC	Fluorchinolone
G	Gentamicin
Germ-Vet	Nationales Resistenzmonitoring tierpathogener Bakterien
I	intermediär empfindlich, sensibel bei erhöhter Antibiotikaexposition
KI	Konfidenzintervall
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>

KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
M	Mittelwert
MALDI-TOF	Matrix-assisted laser desorption time-of-flight-Massenspektrometrie
MHK	Minimale Hemmstoffkonzentration
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRE	multiresistente Erreger
MRGN	multiresistente gramnegative Stäbchenbakterien
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
NaCl	Natriumchlorid
NDM-1	Neu-Delhi Metallo $\beta$ -Laktamase
Nds.	Niedersachsen
NLWKN	Niedersächsischer Landesbetrieb für Wasserwirtschaft, Küsten- und Naturschutz
NRZ	Nationales Referenzzentrum
OR	Odds Ratio
P	Penicilline
PLZ	Postleitzahl
R	resistent
RKI	Robert-Koch-Institut
S	sensibel bei normaler Exposition
SE	Standardfehler
WGS	whole genome sequencing

### 7.3. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kreislauf der MRGN-Verbreitung .....	3
Abbildung 2: Darstellung des One-Health-Ansatzes.....	13
Abbildung 3: Einteilung der $\beta$ - Laktamasen nach Ambler.....	22
Abbildung 4: Schematischer Ablauf der Triplex-PCR.....	33
Abbildung 5: Probenpaket zur Teilnahme an der MRGN-Studie .....	36
Abbildung 6: Zeitlicher Ablaufplan des epidemiologischen Teils der vorliegenden Dissertation. .....	38
Abbildung 7: Kulturell nachgewiesene multiresistente <i>Enterobacterales</i> .....	40
Abbildung 8 Positive ESBL-Agardiffusionsteste.....	42
Abbildung 9: Speziesabhängiger Algorithmus zur Ermittlung der ESBL-Produktion .....	43
Abbildung 10: Flow-Chart zur statistischen Auswertung .....	51
Abbildung 11: Verteilung der Fragebogenantworten vergangener Antibiotikaeinnahmen .....	55
Abbildung 12: Imputationsdurchgänge 1-4 vergangener Antibiotikaeinnahmen .....	56
Abbildung 13: Posteriorverteilungen vergangener Antibiotikaeinnahmen.....	57
Abbildung 14: Alters- und MRGN-Verteilung innerhalb der Stichprobe.....	62
Abbildung 15: Geschlechterspezifische Unterschiede einer MRGN-Besiedlung.....	63
Abbildung 16: Einflüsse der Risikofaktoren an den MRGN-Funden aller positiv getesteten Probandinnen.....	64
Abbildung 17: Einflüsse der Risikofaktoren an den MRGN-Funden aller positiv getesteten Probanden.....	65
Abbildung 18: Altersspezifische Anteile der Risikofaktoren an allen MRGN-Funden.....	66
Abbildung 19: Verteilung der beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen innerhalb der Stichprobe.....	72
Abbildung 20: Altersverteilung der beruflichen Tätigkeit im Gesundheitswesen innerhalb der Stichprobe.....	74
Abbildung 21: Verteilung eines vergangenen Krankenhausaufenthaltes innerhalb der Stichprobe.....	76
Abbildung 22: Altersverteilung des vergangenen Krankenhausaufenthaltes innerhalb der Stichprobe.....	78
Abbildung 23: Verteilung vergangener Antibiotikaeinnahmen innerhalb der Stichprobe.....	80
Abbildung 24: Altersverteilung vergangener Antibiotikaeinnahmen innerhalb der Stichprobe .....	82

Abbildung 25: Verteilung vergangener Auslandsaufenthalte innerhalb der Stichprobe.....	84
Abbildung 26: Reiseziele aller positiv getesteten Probanden/-innen .....	85
Abbildung 27: Altersverteilung der vergangenen Auslandsaufenthalte innerhalb der Stichprobe .....	86
Abbildung 28: Kombination des Zutreffens einer vergangenen Antibiotikaeinnahme und eines vergangenen Auslandsaufenthaltes innerhalb der Stichprobe .....	89
Abbildung 29: Verteilung eines regelmäßigen Fleischkonsums innerhalb der Stichprobe.....	92
Abbildung 30: Verteilung des Besitzes eines Haustieres innerhalb der Stichprobe.....	93
Abbildung 31: Darstellung der Vielfalt an Haustierarten innerhalb der Stichprobe. ....	94
Abbildung 32: Darstellung der Vielfalt an Haustieren aller positiv getesteten Probanden/ -innen. ....	95
Abbildung 33: Verteilung der Bäder in Naturgewässern innerhalb der Stichprobe.....	96
Abbildung 34: Verteilung der beruflichen Tätigkeit in der Landwirtschaft innerhalb der Stichprobe.....	97
Abbildung 35: Verteilung der beruflichen Tätigkeit in der Abwasserwirtschaft innerhalb der Stichprobe.....	98
Abbildung 36: Risiko einer beruflichen Tätigkeit in der Lebensmittelindustrie für eine MRGN-Besiedlung .....	101
Abbildung 37: MRGN-Verteilung bei den untersuchten Haustieren .....	102
Abbildung 38: Erstellten Antibiogramm mittels Vitek2 .....	208

## 7.4. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Methodiken und Ergebnissen vorangegangener Studien zur Ermittlung der Einflussgrößen verschiedener Risikofaktoren auf eine MRGN-Besiedlung.....	7
Tabelle 2: Neue Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchenbakterien auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften .....	26
Tabelle 3: Auflistung aller genutzten Materialien für die Ermittlung einer möglichen MRGN-Besiedlung .....	44
Tabelle 4: Beurteilung der Robustheitsanalyse .....	53
Tabelle 5: Überblick gewonnener Bakterienisolate und deren Verteilung zwischen den Geschlechtern. ....	68
Tabelle 6: Darstellung aller vorhandenen Ko-Resistenzen der isolierten Bakterien.....	69
Tabelle 7: Übersicht der statistischen Kennwerte aller hypothesenbasierten Ergebnisse .....	90
Tabelle 8: Übersicht der statistischen Kennwerte aller von der Poststratifizierung ausgeschlossenen Risikofaktoren .....	99

## 8. Anhang

### Anhangsverzeichnis

8.1.	Fragebogen .....	200
8.2.	Probandeninformation .....	201
8.3.	Einwilligungserklärung .....	203
8.4.	Frequently asked questions (FAQs) und eingerichtete Probensammelstellen .....	207
8.5.	Erstelltes Antibiogramm mittels Vitek 2.....	208
8.6.	Datenquellen der Beispielzahlen der Poststratifizierung.....	209
8.7.	Zusätzliche Informationen zur statistischen Auswertung mit R Code.....	211
8.8.	Inhaltsstoffe der Vitek 2 AST-N223 Karte.....	212

## 8.1. Fragebogen



**Erhebung der Verbreitung von multiresistenten *Enterobacteriaceae* in der  
gesunden Bevölkerung Niedersachsens**

Nummerncode

**Probandendaten**

Geschlecht  männlich  weiblich

Alter \_\_\_\_\_ Postleitzahl (ersten zwei Ziffern) \_\_\_\_\_

**Erfassung von Risikofaktoren für MRGN-Trägertum**

Tätigkeit im Gesundheitswesen  ja  nein

Tätigkeit in der Landwirtschaft  ja  nein

Tätigkeit in der Abwasserwirtschaft  ja  nein

Regelmäßiger Fleischkonsum (> 3 mal pro Woche)  ja  nein

Baden in Naturgewässern (in den letzten 12 Monaten)  ja  nein

Antibiotikagebrauch (in den letzten 12 Monaten)  ja  nein

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

Krankenhausaufenthalt (in den letzten 12 Monaten)  ja  nein

Aufenthalt im Ausland (in den letzten 12 Monaten)  ja  nein

Wenn ja, wohin? \_\_\_\_\_

Haustiere  ja  nein

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

## 8.2. Probandeninformation



### **Probanden-/Probandinneninformation zur Erhebung der MRGN - Prävalenz in der gesunden Bevölkerung Niedersachsens**

Sehr geehrte Damen und Herren,

vielen Dank für Ihre Bereitschaft zur Teilnahme an dieser Studie zur Erhebung der Verbreitung von multiresistenten gramnegativen (MRGN) Stäbchenbakterien in der gesunden Bevölkerung Niedersachsens.

Seit einigen Jahren wird eine weltweite Zunahme von bakteriellen Krankheitserregern beobachtet, die nicht mehr ausreichend empfindlich oder resistent gegenüber den gängigen Antibiotikaklassen reagieren. Diese sogenannten multiresistenten Erreger (MRE) erschweren zunehmend eine erfolgreiche Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten. Für gesunde Menschen ist der Kontakt mit MRE ungefährlich, da ihr Immunsystem intakt ist. Als MRE-Träger können sie jedoch diese an andere und somit auch potentiell gefährdete Menschen weitergeben. Gefährdete Menschen sind besonders Patienten in Krankenhäusern oder erkrankte Bewohner von Pflegeheimen. Kommt es zu einer Übertragung der Keime, können bei ihnen schwere Infektionen, bspw. eine Lungenentzündung, Harnwegsinfekte, Wund- oder Hautinfektionen, auftreten, deren Behandlungsmöglichkeiten durch die Antibiotikaresistenz begrenzt sind.

Das Darmbakterium *Escherichia coli* (*E.coli*) ist einer der häufigsten, in klinischen Proben nachgewiesener Keim, der zunehmende Antibiotikaresistenzen aufweist und als multiresistentes, gramnegatives (MRGN) Stäbchenbakterium zu klassifizieren ist. In den letzten Jahren haben sich resistente *E.coli* erfolgreich verbreitet, sodass Schätzungen zufolge ca. 6-8 % der Bevölkerung mit diesem Erreger besiedelt sind. Aufgrund der schmalen Zielgruppenerfassung bei den bereits durchgeführten MRGN-Studien ist die Menge an Daten, die die gesunde Bevölkerung einschließen, sehr begrenzt. Aus diesem Grund ist das Ziel der vorliegenden Studie die Erfassung der MRGN-Prävalenz in der gesunden Bevölkerung Niedersachsens. Für diesen Zweck werden Probandinnen/Probanden gesucht, die freiwillig eine Stuhlprobe abgeben. Diese wird anonymisiert auf das Vorkommen von MRGN untersucht und anschließend fachgerecht entsorgt. Des Weiteren sollen die gefundenen MRGN ggf. auf genetische Unterschiede bzw. Gemeinsamkeiten untersucht werden, um so potentielle Übertragungswege der Erreger auf den Menschen aufzuzeigen.



Wir möchten Sie über diese Studie informieren und folgende Punkte hervorheben:

1. Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig.
2. Die geplanten Untersuchungen dienen nicht der medizinischen Diagnostik. Jedoch können die Ergebnisse der Untersuchungen helfen, die Verbreitung von MRGN zu verstehen und ihr entgegenzuwirken.
3. Die Analyse der abgegebenen Stuhlproben beinhaltet eine Untersuchung auf MRGN und ggf. eine genetische Analyse der Bakterien. Bei der genetischen Analyse wird ausschließlich die bakterielle DNA untersucht; humane DNA ist nicht von Interesse.
4. Alle Analysen werden anonym durchgeführt, sodass keine Rückschlüsse auf Ihre Person gezogen werden können.
5. Die abgegebene Stuhlprobe wird nach der Analyse fachgerecht entsorgt.
6. Ein beiliegender Fragebogen, der mögliche Risikofaktoren für eine MRGN-Besiedlung abfragt, wird zusätzlich ausgefüllt und kann mit Hilfe eines Nummerncodes, der sich auch auf der Stuhlprobe befindet, mit dieser in Zusammenhang gebracht werden. So können mögliche Zusammenhänge einer MRGN-Besiedlung mit bekannten Risikofaktoren aufgezeigt werden.
7. Ihre personenbezogenen Daten werden weder an Dritte weitergereicht, noch haben Dritte Zugang zu diesen Daten. Einzig die Projektleitung, bestehend aus Prof. Dr. med. Swen Malte John, Fr. Dr. med. Jutta Esser, Dr. rer. nat. Jörg-Christian Greie und Jacqueline Hillenbrand, haben Zugriff auf diese Daten.
8. Resistenzinformationen der gefundenen Erreger werden ggf. anonym an das Niedersächsische Landesgesundheitsamt geleitet. Dort wird Fr. Dr. Martina Scharlach sie in das Antibiotika-Resistenz-Monitoring Niedersachsens (ARMIN) aufnehmen.
9. Es bestehen keine bekannten Risiken oder Belastungen im Zusammenhang mit der Teilnahme an der o.g. Studie.
10. Es werden keine Informationen über die persönlichen Ergebnisse der Analysen übermittelt. Nach Abschluss der Studie stellen wir Ihnen jedoch gerne die Gesamtergebnisse in Form eines Abschlussberichtes zur Verfügung. Bei Interesse hinterlegen Sie bitte Ihre E-Mailadresse auf der Einverständniserklärung.
11. Die Studie wird durch Sachbeihilfen des Fachbereichs 08 der Universität Osnabrück, des Projektes "EurHealth-1Health" unter der Verwaltung des Niedersächsischen Landesgesundheitsamtes und durch Fördermittel des Netzwerkes des Gesundheitsdienstes von Landkreis und Stadt Osnabrück gefördert.
12. Für weitere Rückfragen wenden Sie sich bitte an Jacqueline Hillenbrand unter der genannten Adresse oder E-Mailadresse.

## 8.3. Einwilligungserklärung



### **Einwilligungserklärung**

- a) zum Verbleib beim Probanden und
- b) zum Verbleib bei der Versuchsleitung

nach Informationen und Aufklärung über die Studiendurchführung und mögliche Folgen und Schäden sowie über den Umgang und die Verwendung der damit zusammenhängenden personenbezogenen Daten.

### **Titel der Studie: MRGN-Prävalenz in der gesunden Bevölkerung Niedersachsens**

**Fachbereich 08 Humanwissenschaften, IGB Dermatologie  
Universität Osnabrück  
Betriebsstätte Georgsmarienhütte der Universität Osnabrück/Laborarztpraxis  
Osnabrück  
Rostocker Straße 5-7  
49124 Georgsmarienhütte**

#### **Projektleitung:**

**Prof. Dr. med. Swen Malte John  
Dr. med. Jutta Esser  
Dr. rer. nat. Jörg-Christian Greie**

#### **Projektdurchführung:**

**Jacqueline Hillenbrand  
jahillenbran@uni-osnabrueck.de**



Sehr geehrte Studienteilnehmerin,  
Sehr geehrter Studienteilnehmer,

hiermit bitten wir Sie um Ihre Einwilligung zur Teilnahme an dem oben genannten Forschungsvorhaben und zur Nutzung Ihrer personenbezogenen Daten, wie es Ihnen in der Probandeninformation näher erläutert worden sind.

### I. Allgemeines

Hiermit erkläre ich, \_\_\_\_\_, geboren am \_\_\_\_\_,  
(Name, Vorname) \*

*\*bitte in Druckbuchstaben ausfüllen*

dass ich durch die Projektleitung mündlich und schriftlich über das Wesen, die Bedeutung, die Risiken und Folgen der wissenschaftlichen Untersuchungen im Rahmen der o.g. Studie informiert und aufgeklärt wurde. Zudem hatte ich in einem 15-20 minütigen Zeitfenster ausreichend Gelegenheit den mir ausgehändigten Fragebogen auszufüllen und meine Fragen in einem persönlichen Gespräch mit der Projektleitung zu klären.

Ich habe eine Kopie der schriftlichen Studieninformationen und der Einwilligungserklärung mit Versionsdatum 01.12.2018 erhalten.

Ich erkläre, dass ich freiwillig bereit bin, an der wissenschaftlichen Studie teilzunehmen.

Ich erkläre mich damit einverstanden,

1. dass meine für den Zweck der o.g. Studie nötigen personenbezogenen Daten durch die Projektleitung erhoben und anonymisiert aufgezeichnet und verarbeitet werden, auch auf elektronischen Datenträgern.
2. dass folgende Personen Zugang zu den erhobenen Daten zum Zweck der Durchführung und wissenschaftlichen Verwertung der Studie haben:  
Herr Prof. Dr. med. Swen Malte John  
Frau Dr. med. Jutta Esser  
Herr Dr. rer. nat. Jörg-Christian Greie  
Jacqueline Hillenbrand
3. dass die Daten 10 Jahre nach der Publikation, längstens 15 Jahre in der *Betriebsstätte Georgsmarienhütte der Universität Osnabrück in der Laborarztpraxis Osnabrück, Rostocker Straße 5-7, 49124 Georgsmarienhütte* aufbewahrt und danach vernichtet werden.
4. dass die Studienergebnisse in anonymer Form, die keine Rückschlüsse auf meine Person zulässt, veröffentlicht werden.

5. dass für den Zweck der o.g. Studie meine abgegebene Stuhlprobe geschickt wird an: *Betriebsstätte Georgsmarienhütte der Universität Osnabrück in der Laborarztpraxis Osnabrück, Rostocker Straße 5-7, 49124 Georgsmarienhütte.* Dort wird die mikrobiologische Analyse zum MRGN-Vorkommen unter der Leitung von Frau Dr. med. Jutta Esser durchgeführt.
6. dass für den Zweck der o.g. Studie meine anonymisierten Studiendaten übermittelt werden an: *Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Roesebeckerstraße 4-6, 30440 Hannover.* Dort sollen die genetischen Informationen der gefundenen Erreger ggf. auf genetische Unterschiede und Gemeinsamkeiten untersucht werden sowie in das Antibiotika-Resistenz-Monitoring Programm Niedersachsens (ARMIN) aufgenommen werden.
7. dass die für den Zweck der o.g. Studie gewonnenen Stuhlproben und genetischen Materialien anonymisiert durch die Projektleitung untersucht und 10 Jahre nach Publikation, längstens 15 Jahre gelagert werden können.
8. dass mir zum Zweck der o.g. Studie ein Fragebogen vorgelegt wird, der eventuelle Risikofaktoren einer MRGN-Besiedlung sowie Alter, Geschlecht und die ersten zwei Ziffern meiner Postleitzahl abfragt.
9. dass ich keinerlei Informationen über mein persönliches Ergebnis der Analysen erhalten werde, jedoch bei Interesse einen Abschlussbericht mit den Gesamtergebnissen an meine angegebene E-Mailadresse versendet bekomme.

Bitte senden Sie mir nach Beenden der Studie die Gesamtergebnisse in Form eines Abschlussberichtes an folgende E-Mailadresse: \_\_\_\_\_



## II. Unterschrift

Ich erkläre hiermit, dass ich freiwillig und unter Kenntnis der oben genannten Punkte an der Studie teilnehme.

Osnabrück, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
(Unterschrift **Proband/in**)

Osnabrück, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
(Unterschrift **Projektleitung**)

Im Falle eines/einer minderjährigen Probanden/Probandin bitten wir um die Unterschrift der/des Erziehungsberechtigten.

Hiermit erkläre ich mich einverstanden, dass mein Kind \_\_\_\_\_ an der o.g. Studie teilnehmen darf. (Name des Kindes)

Osnabrück, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
(Unterschrift **Erziehungsberechtigter/e**)

## 8.4. Frequently asked questions (FAQs) und eingerichtete Probensammelstellen

### FAQs

- Um ein aussagekräftiges Ergebnis der Stuhlprobenanalyse zu erhalten, sollte diese spätestens 48 Stunden nach Abnahme in der Laborarztpraxis Osnabrück eintreffen.
- Die Stuhlprobe muss bis zur Abgabe bei einer der unten angegebenen Probensammelstellen kühl gelagert werden.
- Bei Bedarf zusätzlicher Probentüten wenden Sie sich bitte an Jacqueline Hillenbrand (E-Mail: jahillenbran@uni-osnabrueck.de)

### Probensammelstellen:

iDerm an der Universität Osnabrück  
Am Finkenhügel 7a  
49076 Osnabrück

Briefkasten der Laborarztpraxis bei City Car Osnabrück  
Neulandstraße 42  
49084 Osnabrück

Gesundheitsdienst für Landkreis und Stadt Osnabrück  
Haus der Gesundheit (1. OG, Zimmer 113, Anlaufstelle der Abteilung  
Infektionsschutz)  
Hakenstraße 6  
49074 Osnabrück

Laborarztpraxis Osnabrück  
Rostocker Straße 5-7  
49124 Georgsmarienhütte

Alle vertraglichen Partner der Laborarztpraxis Osnabrück (Krankenhäuser und niedergelassene Ärzte)

## 8.5. Erstelltes Antibiotogramm mittels Vitek 2

bioMérieux-Kunde: 1000099 Systemnr.: 1679/3169		LaborarztpraxisOS1		Gedruckt am 15.12.2019 11:24 CET Gedruckt von: LabSuper	
		Laborbefund			
Isolat: J0894-1 (Validiert)		*** Angewandter Alarm ***		Arbeitsplatz: urin	
Kartentyp: GN Barcode: 2411005103400243 Analysegerät: 00000EBB86D1 (Geraet2)					
Kartentyp: AST-N223 Barcode: 6231221403230637 Analysegerät: 00000EBB86D1 (Geraet2)					
Anwender: Laboratory Supervisor(LabSuper)					
Bionummer: 0405610554024611					
Keimzahl:		Gewählter Keim: <i>Escherichia coli</i>			

Infos zur Resistenz	Karte: AST-N223	Chargenbez: 6231221403	Verfallsdatum: 31.03.2021 13:00 MESZ		
	Beendet: 14.12.2019 22:56 MEZ	Status: Fertig	Analysen-Dauer: 7,97 Std.		
Antibiotikum	MHK	Interpretation	Antibiotikum	MHK	Interpretation
Ampicillin	>= 32	R	Gentamicin	<= 1	S
Piperacillin	>= 128	R	Trimethoprim/Sulfamethoxazol	<= 20	S
Ampicillin/Sulbactam	16	R	Ciprofloxacin	<= 0,25	S
Piperacillin/Tazobactam	<= 4	*R	+Levofloxacin		S
+Cefaclor		(-)	Moxifloxacin	<= 0,25	S
+Cefazolin		(-)	Imipenem	<= 0,25	S
Cefuroxim-Axetil	>= 64	R	Meropenem	<= 0,25	S
Cefuroxim	>= 64	R	Ertapenem	<= 0,5	S
Cefpodoxim	>= 8	R	Tigecycline	<= 0,5	S
Cefotaxim	>= 64	R	ESBL	POS	+
Ceftazidim	16	R			

+= Abgeleitete Antibiotika \* = AES modifiziert \*\* = Anwender modifiziert (-) = Resistenztests nicht empfohlen; Spezies nicht als Ziel für Therapie geeignet.

AES-Befunde:	Letzte Änderung: 16.05.2019 12:09 MESZ	Parameterset: EUCAST + PHAENOTYPISCH 2019 D
Zuverlässigkeit-Ebene:	Konsistent	
Zur Prüfung markierte Phänotypen:	BETA-LAKTAM-ANTIBIOTIKA	EXTENDED SPECTRUM $\beta$ -LACTAMASE

Aktion	Name (Anwender ID)	Datum/Uhrzeit	Kommentar
Geprüft von:	(LabSuper)	15.12.2019 07:00 MEZ	

Installierte VITEK 2 Systems Version: 08.01  
 MHK-Interpretationsrichtlinie: EUCAST+EUCAST based 2018 D      Therapeutische Interpretationsrichtlinie: DEUTSCHLAND PHENOTYPIC 2018  
 Bezeichnung des AES-Parametersets: EUCAST + PHAENOTYPISCH 2019 D      Letzte Änderung der AES-Parameter: 16.05.2019 12:09 MESZ

Seite 2 von 2

**Abbildung 38:** Ergebnis der Testung der Antibiotikaempfindlichkeit des Bakteriums *Escherichia coli* mittels Vitek. Auf Basis der gemessenen Empfindlichkeit des Bakteriums gegenüber den Leitsubstanzen Piperacillin, Cefotaxim, Ciprofloxacin/Levofloxacin und Imipenem/Meropenem wurde das Bakterium in einen ESBL-Produzenten, 3- oder 4-MRGN-Stamm eingeteilt.

## 8.6. Datenquellen der Beispielzahlen der Poststratifizierung

Für die Ermittlung von Beispielzahlen bezüglich des Geschlechter- und Altersverhältnisses eines jeden Risikofaktors wurden folgende Quellen genutzt:

- Statistisches Bundesamt
  - Tabelle 23621-0005 (Geschlechter- und Altersverhältnis der Tätigkeit im Gesundheitswesen): <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=23621-0005&bypass=true&levelindex=0&levelid=1615223236873#abreadcrumb>
  - Tabelle 12411-0006 (Geschlechter und Altersverhältnis der deutschen Bevölkerung): <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0006&bypass=true&levelindex=0&levelid=1615226670896#abreadcrumb>
- Bundesgesundheitsüberwachung
  - Tabelle Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Geschlechter- und Altersverhältnis des vergangenen Krankenhausaufenthaltes): [https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg\\_isgbe5.prc\\_menu\\_olap?p\\_uid=gast&p\\_aid=53071981&p\\_sprache=D&p\\_help=0&p\\_indnr=550&p\\_indsp=&p\\_ityp=H&p\\_fid=](https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=53071981&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=550&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=)
- Eurostat
  - Tabelle Participation in tourism for personal purposes by age group (Altersverhältnis des vergangenen Auslandsaufenthaltes): [https://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=tour\\_dem\\_toage&lang=en](https://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=tour_dem_toage&lang=en)
  - Tabelle Participation in tourism for personal purposes by sex (Geschlechterverhältnis des vergangenen Auslandsaufenthaltes): [https://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=tour\\_dem\\_tosex&lang=en](https://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=tour_dem_tosex&lang=en)
- Versorgungsatlas
  - Seite 35, Hering R, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J: Entwicklung der ambulanten Antibiotikaverordnungen im Zeitraum 2008 bis 2012 im regionalen Vergleich. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) – Versorgungsatlas. Berlin 2014 (Altersverhältnis der vergangenen Antibiotikaeinnahme):

[https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva\\_docs/50/VA\\_50\\_2014\\_Antibiotika\\_imZeitverlauf\\_2008bis2012\\_Bericht.pdf](https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/50/VA_50_2014_Antibiotika_imZeitverlauf_2008bis2012_Bericht.pdf)

## 8.7. Zusätzliche Informationen zur statistischen Auswertung mit R Code

Der R Code und den Output sind öffentlich im Internet unter folgendem Link einzusehen:

[https://osf.io/udq23/?view\\_only=f29898d31fe5481f5e523463a620000c](https://osf.io/udq23/?view_only=f29898d31fe5481f5e523463a620000c)

### Fehlende Antworten auf den Fragebögen

Die 81 entstandenen Lücken setzten sich aus folgenden fehlenden Antworten auf den Fragebögen zusammen:

- Geschlecht 13
- Alter 10
- Tätigkeit im Gesundheitswesen 6
- Tätigkeit in der Landwirtschaft 6
- Tätigkeit in der Abwasserwirtschaft 6
- Regelmäßiger Fleischkonsum 10
- Bäder in Naturgewässern (in den letzten 12 Monaten) 7
- Antibiotikaeinnahme (in den letzten 12 Monaten) 6
- Krankenhausaufenthalt (in den letzten 12 Monaten) 8
- Auslandsaufenthalt (in den letzten 12 Monaten) 7
- Besitz eines Haustieres 8

## 8.8. Inhaltsstoffe der Vitek 2 AST-N223 Karte

Die Empfindlichkeit der Bakterien gegen folgende Wirkstoffe wurde mittels der Vitek2 AST-N223 Karte ermittelt:

- Ampicillin
- Ampicillin/Sulbactam
- Piperacillin
- Piperacillin/Tazobactam
- Cefuroxim
- Cefotaxim
- Ceftazidim
- Cefpodoxim
- Imipenem
- Meropenem
- Ertapenem
- Gentamicin
- Ciprofloxacin
- Moxifloxacin
- Trimethoprim/Sulfamethoxazol
- ESBL-Bestätigungstest

## 9. Eidesstattliche Erklärung

### Erklärung an Eides statt über die Eigenständigkeit der erbrachten wissenschaftlichen Leistung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise entgeltlich/unentgeltlich geholfen.

1. Herr Dr. rer. nat. Lukasz Stasielowicz  
Unentgeltliche Aufarbeitung und Bereinigung des Originaldatensatzes und statistische Auswertung der erhobenen Daten
2. Frau Dr. med. Jutta Esser  
Unentgeltliche Planung der Studie, Probandenrekrutierung und Finanzierung der Studie durch Beantragung finanzieller Mittel
3. Herr Dr. rer. nat. Jörg-Christian Greie  
Unentgeltliche Planung der Studie und Probandenrekrutierung

Weitere Personen waren an der inhaltlichen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich hierfür nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

.....

(Ort, Datum)

.....

(Unterschrift)