

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene  
der Universitätsmedizin Rostock  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Andreas Podbielski

**Epidemiologie von *Escherichia coli*-Isolaten in verschiedenen Bereichen der  
Universitätsmedizin Rostock von 2009 - 2013**

**Inauguraldissertation**

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von

Johannes Ulrich

geb. am 15.06.1993 in Rostock

Rostock, 15.06.2018

Dekan: Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger

[https://doi.org/10.18453/rosdok\\_id00002413](https://doi.org/10.18453/rosdok_id00002413)

Betreuer: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Andreas Podbielski

Dekan: Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger

Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Andreas Podbielski, Institutsdirektor, Institut für  
Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene, Universitätsmedizin  
Rostock

Prof. Dr. -Ing. habil Günther Kundt, Institut für Biostatistik und Informatik in  
Medizin und Altersforschung der Universitätsmedizin Rostock

PD Dr. med. habil Alexander Mischnik, Klinik für Infektiologie und  
Mikrobiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

Datum der Einreichung: 15.06.2018

Datum der Verteidigung: 18.12.2018

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>5</b>
1.1. Eigenschaften und Geschichte von <i>E. coli</i> .....	5
1.2. Vorkommen und klinische Bedeutung von <i>E. coli</i> .....	7
1.3. <i>E. coli</i> als multiresistenter Erreger .....	8
1.4. Zielstellung der vorliegenden Arbeit .....	9
<b>2. Patienten und Methoden</b> .....	<b>11</b>
2.1. Studienart und Patientenkollektiv.....	11
2.2. Einteilung der Patientengruppen .....	11
2.3. Verwendete Software und Akten zur Datenerhebung .....	12
2.3.1. HyBASE .....	12
2.3.2. Swisslab .....	12
2.3.3. Microsoft Excel.....	12
2.3.4. Microsoft Access .....	12
2.3.5. COPRA .....	14
2.3.6. SAP .....	14
2.3.7. SPSS 22.....	14
2.3.8. Patientenakten aus den Krankenblattarchiven .....	14
2.4. Datenerfassung und -verarbeitung.....	15
2.4.1. Kohorte 1 - „Gesamt UMR“ .....	17
2.4.2. Kohorte 2 - „Daten von Patienten mit vollständig auswertbaren Krankenakten“ ..	18
2.4.3. Auswertung des Resistenzverhaltens .....	21
2.5. Statistische Auswertung .....	22
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>24</b>
3.1. Kohorte 1 - Gesamt UMR .....	24
3.1.1. Beschreibung der Kohorte .....	24
3.1.2. Verteilung des Patientengutes.....	25

---

3.1.3. Aufschlüsselung der Resistenzsituation.....	29
3.1.4. Epidemiologie multiresistenter Erreger .....	43
3.1.5. Zusätzlich nachgewiesene Erreger.....	44
3.1.6. Entzündungsparameter.....	45
3.2. Kohorte 2 - Daten von Patienten mit vollständig auswertbaren Krankenakten .....	48
3.2.1. Beschreibung der Kohorte .....	48
3.2.2. Zeitspanne stationäre Aufnahme - Materialgewinnung.....	48
3.2.3. Hauptdiagnose / Behandlungsanlass .....	49
3.2.4. Nebendiagnosen.....	52
3.2.5. Dauer des stationären Aufenthaltes .....	56
3.2.6. Begleitumstände vor dem <i>E. coli</i> -Nachweis .....	57
3.2.7. Art der Zuweisung der Patienten in die stationäre Behandlung.....	59
3.2.8. Art der Entlassung aus der stationären Behandlung / Behandlungsergebnis.....	60
3.2.9. Antibiotische Therapie.....	61
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>71</b>
4.1. Diskussion der Methode .....	72
4.2. Vorwiegender Nachweis aus Urin- und Blutproben.....	73
4.3. Starke Variation der Nachweishäufigkeit in verschiedenen Bereichen der UMR .....	73
4.4. Unterschiedliche Ausprägung von Laborwerten in Abhängigkeit vom Nachweisort...	74
4.5. Kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Patientendiagnosen und <i>E. coli</i> -Nachweis.....	75
4.6. Keine sichere Korrelation zwischen OP bzw. ITS-Behandlung und <i>E. coli</i> -Nachweisort .....	77
4.7. Höhere Letalität bei Patienten mit „tiefem“ <i>E. coli</i> -Nachweis.....	77
4.8. Ähnliches Spektrum von Begleiterregern in oberflächlichen und tiefen Isolaten.....	77
4.9. Durchschnittliche Resistenzraten an der UMR im europäischen Vergleich .....	78
4.10. Signifikante Unterschiede im Resistenzverhalten in Abhängigkeit vom Nachweisort.....	79

---

---

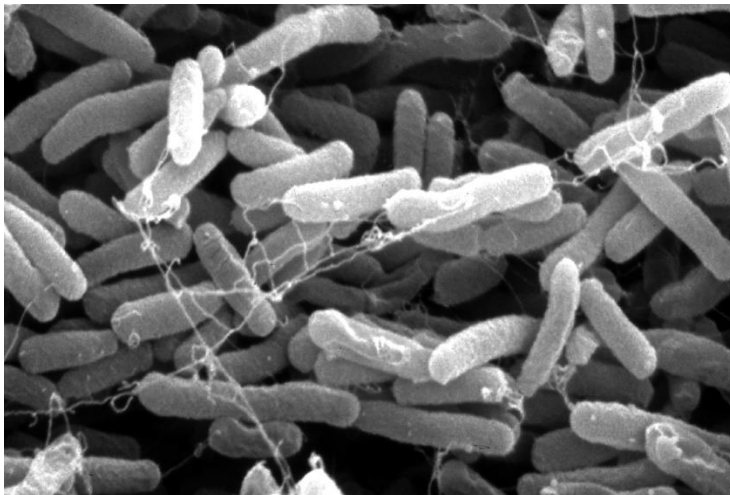
4.11. Besonderheiten von <i>E. coli</i> -Isolaten aus Doppelnachweisen .....	79
4.12. Konklusion.....	80
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>81</b>
<b>6. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>82</b>
<b>7. Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>86</b>
<b>8. Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>88</b>
<b>9. Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>89</b>
<b>10. Anhang .....</b>	<b>92</b>
10.1. Übersicht Materialien .....	92
10.2. Übersicht Materialgruppen und Einschlusskriterien .....	92
10.3. Übersicht Antibiotikagruppen .....	94
10.4. Übersicht Diagnosegruppen .....	95
10.5. Laborreferenzwerte ILAB .....	96
10.6. Definition Resistenzgruppen .....	96
10.7. Resistenzraten in Deutschland nach ECDC-Surveillanceberichten .....	96
10.8. Belegung der somatischen Fachabteilungen der UMR vollstationär .....	97
<b>11. Danksagung .....</b>	<b>98</b>
<b>12. Eidesstattliche Erklärung.....</b>	<b>99</b>

# 1. Einleitung

## 1.1. Eigenschaften und Geschichte von *E. coli*

Als der deutsche Pädiater Theodor Escherich (1857 - 1911) im Jahre 1885 erstmals das von ihm so benannte *Bacterium coli commune* aus dem Stuhl von Kleinkindern isolierte, ahnte er vermutlich noch nicht, welche Bedeutung dieser neuentdeckte Mikroorganismus einige Jahrzehnte später erlangen würde. Er widmete sich dem „neuen“ menschlichen Darmbakterium sehr intensiv und zeigte sich erstaunt über die Vielfalt der Koloniemorphologie auf unterschiedlichen Nährböden. Ein Jahr später publizierte er die Ergebnisse dieser Entdeckung in seinem Werk „Die Darmbakterien des Säuglings und ihre Beziehungen zur Physiologie der Verdauung“ (Escherich 1886). Theodor Escherich war damit der Erstbeschreiber des Bakteriums, das sich nach intensiver Beforschung im 20. Jahrhundert zum „Haustier der Molekularbiologen“ entwickelte. Zu Ehren seines Entdeckers erfolgte im Jahre 1919 die Umbenennung in *Escherichia coli*.

*E. coli* ist ein gramnegatives, peritrich begeißeltes, nicht sporenbildendes, fakultativ anaerobes Stäbchenbakterium aus der Familie der Enterobakterien. Wie alle Vertreter dieser Familie sind *E. coli* fakultativ anaerobe Bakterien, die Glukose sowohl oxidativ als auch fermentativ verwerten können (Hahn und Vogt 2005). Die Bakterien haben meist eine ovale Form mit einem Durchmesser von ca.  $1 \times 2 \mu\text{m}$  und sind in der Lage, sich selbstständig gerichtet fortzubewegen (Abb. 1).



**Abbildung 1** - *E. coli* unter dem Elektronenmikroskop

Nach Castellani und Chalmers (1919) ergibt sich für *E. coli* folgende Einordnung in den phylogenetischen Stammbaum:

Abteilung: *Proteobacteria*  
Klasse: *Gammaproteobacteria*  
Ordnung: *Enterobacteriales*  
Familie: *Enterobacteriaceae*  
Gattung: *Escherichia*  
Art: *Escherichia coli*

Nach seiner Entdeckung entwickelte sich *E. coli* schnell zu einem bedeutenden Bakterium in der Forschung. Aufgrund des anspruchslosen Wachstums auf undifferenzierten Nährböden, der kurzen Replikationszeit und der hohen Anzahl verschiedener Stämme wurde *E. coli* schnell ein beliebtes Agens für die Erforschung von Plasmidübertragungen und ein Klonierungsvektor für die DNA-Amplifikation. (Madigan et al. 2015)

Mit der vollständigen Entschlüsselung des Genoms des *E. coli* Stammes K12 gelang nach 15-jähriger intensiver Forschung im Jahr 1997 ein Durchbruch auf molekulargenetischer Ebene (Blattner et al. 1997). Die so gewonnenen Erkenntnisse ermöglichten neue Einblicke in die molekulare Struktur und Funktion von Bakterien und trugen maßgeblich zum Verständnis der Weitergabe von Fortpflanzungs- und Resistenzgenen bei. Daran anknüpfend wurden bis heute die Genome zahlreicher *E. coli*-Stämme vollständig sequenziert.

Zur Untersuchung des Virulenz- und Antibiotika-Resistenzverhaltens konnten durch die Genomsequenzierungen wertvolle Erkenntnisse gewonnen werden. Das Genom des apathogenen *E. coli*-Stamms K 12 hat eine Größe von 4,64 Mb. Fakultativ und obligat pathogene Stämme besitzen jedoch 500 - 1000 Gene mehr und haben somit eine Genomgröße von durchschnittlich 5,1 Mb bzw. 5,5 Mb. Die zusätzlich vorhandene Gene kodieren somit für bestimmte Resistenz- und Virulenzfaktoren (Suerbaum et al. 2016).

## 1.2. Vorkommen und klinische Bedeutung von *E. coli*

*E. coli* besiedelt vor allem den Gastrointestinaltrakt des Menschen und verschiedener Tiere, dabei liegt der Anteil jedoch unter 0,5 % der gesamten Bakterienmasse des Darmes (Eckburg et al. 2005; Hayashi et al. 2002). *E. coli* kommt vor allem im Colon vor und hat einen bedeutenden Anteil an der Vitamin-K-Synthese im menschlichen Magen-Darm-Trakt (Suerbaum et al. 2016).

Allerdings existiert auch eine Vielzahl pathogener Stämme, die beim Menschen verschiedene Infektionen auslösen können. Klassischerweise werden intestinale von extraintestinalen Infektionserregern (ExPEC) unterschieden. Während erstere vor allem zu verschiedenen schweren Verläufen einer Enteritis führen, sind ExPEC weltweit der häufigste Erreger von Harnwegsinfektionen (Kahlmeter 2003) sowie gemeinsam mit *Staphylococcus aureus* für die Mehrheit aller Blutstrominfektionen verantwortlich (Gagliotti et al. 2011). Auch neonatale Meningitiden zählen zum häufiger beobachteten Infektionsspektrum (Baum und Marre 2005).

Typischer Infektionsweg ist dabei die Übertragung von fakultativ pathogenen Bakterienstämmen aus dem Darm auf den Urogenitaltrakt (Erb et al. 2007). Dort ausgelöste Infektionen bleiben meist lokal begrenzt. Allerdings ist bei Vorliegen bestimmter prädisponierender Faktoren wie Abwehrschwäche infolge immunsupprimierender Erkrankungen bzw. Therapien auch die Auslösung einer systemischen Infektion mit oft schwerem Verlauf möglich. Bei Säuglingen kann es nach Besiedlung des Magen-Darm-Traktes insbesondere bei unreifer Schleimhaut und/oder Vorliegen aggressiver Stämme zum Durchtritt bis in den Liquorraum mit Auslösung einer neonatalen Meningitis kommen. Die Prognose dieser Infektion ist mit einer Letalität von etwa 10-30 % auch heute noch schlecht (Herold 2015).

Während also bestimmte *E. coli*-Stämme schwerwiegende Infektionen auslösen, finden andere bemerkenswerterweise Anwendung als Therapeutikum bzw. Probiotikum, vorwiegend bei Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes. Im Jahr 2017 waren in der Roten Liste neun Präparate aufgeführt, die *E. coli* als therapeutische bzw. präventive Komponente enthalten. So wird der *E. coli* Stamm Nissle 1917 zur Therapie der Diarrhoe bei Kleinkindern eingesetzt, während andere apathogene Formen zur Behandlung des Reizdarmsyndroms verwendet werden. Hervorzuheben ist an dieser Stelle auch der Einsatz lysierter, immunaktiver Fraktionen aus ausgewählten *E. coli*-Stämmen zur ergänzenden Therapie rezidivierender und chronischer Harnwegsinfektionen.

Auch außerhalb medizinischer Kreise hat *E. coli* einen hohen Stellenwert erlangt. Beispielhaft sei hier die Nutzung als Indikatorbakterium für die fäkale Kontamination von Trinkwasser und Lebensmitteln erwähnt (Mossel 1983). Die amerikanische Gesundheitsbehörde, das Center for Disease Control and Prevention (CDC), listet sogar einige wenige *E. coli*-Stämme als mögliche Biowaffen, weil diese epidemische lebensmittelasoziierte Infektionen auslösen können (Allocati et al. 2013).

### 1.3. *E. coli* als multiresistenter Erreger

*E. coli* ist gegenüber einigen Antibiotika-Stoffklassen wie Cephalosporinen und Carbapenemen in der Regel empfindlich, gegenüber anderen wie einfachen Penicillinen a priori resistent. Zudem besteht unter Exposition gegenüber prinzipiell wirksamen Antibiotika die Eigenschaft, dass sich spezifisch resistente Stämme durch Spontanmutationen in deren Genom bzw. der Aufnahme kompletter Resistenzgene entwickeln. Werden mehrere Antibiotika in einer Bevölkerung häufig und zudem in kurzen Zeiträumen verwendet, können auf den beschriebenen Wegen auch multiresistente Stämme entstehen (Da Silva und Mendonça 2012).

Das Robert-Koch-Institut hat im Jahr 2012 auf die gestiegene Bedeutung multiresistenter gramnegativer Erreger reagiert und eine neue Definition der Multiresistenz erarbeitet (RKI 2012). Grundlage dieser Klassifikation bildet das phänotypische Resistenzverhalten gegenüber häufig verwendeten primär bakteriziden Antibiotika. Anhand dessen erfolgt die Einstufung als 3MRGN oder 4MRGN-Erreger. Für Enterobakterien und damit auch für *E. coli* ergeben sich die in Tab. 1 dargestellten Verhältnisse.

**Tabelle 1** - Einteilung multiresistenter Enterobakterien anhand ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften (nach RKI 2012). 3MRGN = Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen; 4MRGN = Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen.

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	3MRGN	4MRGN
Acylureidopenicilline	Piperacillin(/Tazobactam)	R	R
3./4. Generations-Cephalosporine	Cefotaxim und/oder Cef tazidim	R	R
Carbapeneme	Imipenem und/oder Meropenem	S	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R	R

Die 2012 veröffentlichte neue Klassifikation der Multiresistenz markierte damit einen Wechsel in der Definition von genotypischer zu phänotypischer Resistenz, um für die klinisch

tätigen Ärzte die Integration der Vielzahl neu entdeckter Resistenzmechanismen in ihr tägliches therapeutisches Handeln zu vereinfachen. Bislang wurden multiresistente *E. coli*-Stämme meist ausschließlich genotypisch als ESBL (*extended-spectrum beta-lactamase*) klassifiziert. Grundlage dieser Einteilung bildete der molekulargenetische Nachweis bestimmter vom Bakterium exprimierter Beta-Laktamasen wie AmpC oder der bei *E. coli* besonders häufigen CTX-M 15. Letztere ließ sich in der Vergangenheit in etwa der Hälfte aller identifizierten ESBL in *E. coli*-Stämmen nachweisen, die ursächlich für eine nosokomiale Infektion waren (Pfeifer und Eller 2012).

Während andere multiresistente Erreger wie MRSA primär durch Hygienemaßnahmen und sekundär den Einsatz neuerer Antibiotika zunehmend kontrolliert werden können, zeigt sich im Bereich der gramnegativen Bakterien ein eher gegenteiliges Phänomen (Gagliotti et al. 2011). Ursache für die Änderung dieses Resistenzverhaltens ist vor allem die unbedachte Gabe von Breitspektrumantibiotika an Menschen und mehr noch Nutztiere. Insbesondere die Tatsache, dass *E. coli* als Kommensalen der normalen Darmflora bei Mensch und Tier stetig der Einwirkung verschiedener Antibiotika ausgesetzt sind, begünstigt die Selektion resistenter Stämme und führt zu einer Zunahme der Häufigkeit multiresistenter Erreger dieser Gattung.

Zunehmend antibiotikaresistente *E. coli*-Stämme entwickeln sich zu einem wachsenden infektiologischen Problem. Nach Untersuchungen von Allocati et al. waren im Jahr 2013 8 % aller *E. coli* in Deutschland resistent gegen Cephalosporine der 3. Generation. Gegenüber Fluorchinolonen lag die Unempfindlichkeitsrate sogar bei 23,7 % (Allocati et al. 2013). Die Resistenzraten haben analog zur Anzahl der durch *E. coli* verursachten Blutstrominfektionen in den letzten Jahren kontinuierlich zugenommen, sodass der Einsatz wirksamer Antibiotika zunehmend erschwert wird (Gagliotti et al. 2011; Bou-Antoun et al. 2016).

#### **1.4. Zielstellung der vorliegenden Arbeit**

An der Universitätsmedizin Rostock war *E. coli* im Zeitraum von 2009 bis 2013 der insgesamt am häufigsten nachgewiesene bakterielle Erreger, gefolgt von *Staphylococcus aureus*. Aus Blutkulturen ließ sich *E. coli* als häufigstes gramnegatives Bakterium isolieren. Der Anteil multiresistenter Stämme an der Gesamtzahl von aus Patientenproben nachgewiesenen Stämmen dieser Spezies lag dabei relativ konstant zwischen vier und fünf Prozent (Surveillanceberichte der Universitätsmedizin Rostock 2010-2013).

Die vorliegende Studie soll einen detaillierten Einblick in die Epidemiologie des Auftretens von *E. coli*-bedingten Infektionen an der Universitätsmedizin Rostock im Zeitraum von 2009

bis 2013 geben. Dabei wird insbesondere eine Assoziation von oberflächlicher bzw. systemischer Infektion und dem Resistenzmuster des verursachenden Stamms geprüft. Grundlage dieses besonderen Augenmerks ist die Hypothese des „biologic burden“ mit der Folge von „trade-off“ Phänomenen. Im konkreten Fall stellt die molekulare Ursache einer Antibiotikaresistenz eine Last für das entsprechende Bakterium dar, weil sowohl die Replikation der genetischen Information als auch deren Expression ein mehr an metabolischer Energie kostet. Diese steht dann ggf. nicht mehr für die Expression von Virulenzfaktoren zur Verfügung, sodass man postulieren kann, dass besonders resistente Bakterien weniger häufig ein invasives Verhalten zeigen und damit seltener im Rahmen von systemischen Infektionen anzutreffen sind (King et al. 2004; Ferenci 2003).

## 2. Patienten und Methoden

### 2.1. Studienart und Patientenkollektiv

Diese retrospektive Kohortenstudie analysiert die Daten aller stationären Patienten der Universitätsmedizin Rostock im Zeitraum vom 01.01.2009 bis 31.12.2013, bei denen ein Nachweis von *E. coli* aus einem der im Folgenden beschriebenen Materialien erfolgte.

### 2.2. Einteilung der Patientengruppen

Kerninhalt der vorliegenden Studie ist der Vergleich des Resistenz- und Virulenzverhaltens verschiedener *E. coli*-Stämme in Abhängigkeit der anatomischen Lokalisation, aus der der Keimnachweis erfolgte. Dazu wurden oberflächliche anatomische Kompartimente (Haut, Haut-nahe Weichgewebe, Harnwege) von tiefen und üblicherweise sterilen Kompartimenten (Blut, tiefe Atemwege, in sich geschlossene Körperregionen) unterschieden. Es wurden zudem Patienten mit *E. coli*-Nachweis aus nur einer dieser Lokalisationen und solche, bei denen *E. coli* aus beiden Kompartimenten isoliert werden konnte, differenziert. Daraus folgend ließen sich drei Patientengruppen bilden:

- **Patientengruppe 1** - Patienten mit einem Nachweis aus einem oberflächlichen anatomischen Kompartiment (Harnwegsinfektionen, Wundinfektionen), n = 1.897;
- **Patientengruppe 2** - Patienten mit einem Nachweis aus einem tiefen anatomischen Kompartiment (Bakteriämie, Atemwegsinfektionen, mittels Punktion bzw. operativ gewonnene Proben), n = 658;
- **Patientengruppe 3** - Patienten mit je einem Nachweis sowohl aus oberflächlichen und tiefen Kompartimenten (Doppelnachweis; für diese Patienten sind folglich je zwei Datensätze erfasst, sodass ein Unterschied in der Gesamtzahl der Patienten und der Datensätze resultiert), n = 83 Patienten / 166 Datensätze, davon:
  - a. Patienten mit Urosepsis-typischer Befundkonstellation (Nachweis in einer Urinprobe und einer Blutkultur), n = 67,
  - b. Patienten mit anderen Konstellationen eines Doppelnachweises (z. B. Nachweis im Trachealsekret und einem Wundabstrich), n = 16.

### **2.3. Verwendete Software und Akten zur Datenerhebung**

Die Erhebung der für diese Arbeit notwendigen Daten machte den Einsatz diverser Softwareprogramme und die Sichtung von Krankenakten in Papierform erforderlich. Die im Rahmen dieser Studie genutzten Programme sind im Folgenden näher beschrieben.

#### **2.3.1. HyBASE**

Das Programm HyBASE dient zur Abfrage und statistischen Erhebung von Patienten mit mikrobiologischen Befunden. Für die vorliegende Studie wurden mittels HyBASE alle Fälle eines *E. coli*-Nachweises mit zugehörigen Patienten- und Auftragsdaten extrahiert. Dazu zählten Name, Vorname, Geburtsdatum, Patientenummer, Datum der Materialgewinnung, Materialart und Resistogramm des *E. coli*-Stammes. Die mittels HyBASE extrahierten Daten bildeten die Grundlage der weiteren Datenerfassung und -verarbeitung.

#### **2.3.2. Swisslab**

Die Swisslab-Software wird an der UMR zur Verwaltung und Abfrage von Labordaten und mikrobiologischen Befunden verwendet. In dieser Arbeit wurden die aus HyBASE extrahierten Datensätze hinsichtlich der Einschlusskriterien (vgl. 10.2) überprüft. Dabei ließen sich vor allem weitere, neben *E. coli* nachgewiesene pathogene Erreger erfassen und auflisten. Mithilfe von Swisslab wurden zudem, wenn vorhanden, die relevanten Laborparameter des Patienten (Leukozytenzahl, CRP und PCT) ergänzt.

#### **2.3.3. Microsoft Excel**

Die mittels HyBASE extrahierten Daten wurden zunächst in eine Microsoft Excel-Tabelle überführt. Dieses Tabellenkalkulationsprogramm ermöglichte die Vorbereitung der Daten für den Import in Microsoft Access 2016. Zudem wurden die hier gezeigten Grafiken mit Microsoft Excel 2016 erstellt.

#### **2.3.4. Microsoft Access**

Microsoft Access bietet als Datenbankmanagementprogramm im Vergleich zum Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel weitaus mehr Möglichkeiten der Datensortierung und -verarbeitung. So ist es möglich, mittels verschiedener Abfragen gezielt bestimmte Daten zu selektieren und auszugeben. Hinzu kommt der wesentliche Vorteil, dass jeder Datensatz in der Datenbank unverwechselbar angelegt wird, was Überschneidungen oder Duplikationen ausschließt. Ein Datensatz umfasst dabei die Daten des Patienten, die relevanten Materialeigenschaften (Nachweisdatum, Materialart, Labornummer) und Angaben zum Resistenzverhalten des nachgewiesenen *E. coli*-Stammes. Dies war insbesondere in der

Erfassung von Patienten mit einem „Doppelnachweis“ hilfreich. Für Patienten dieser Gruppe sind folglich zwei Datensätze (je einer pro Material) angelegt, sodass in bestimmten Bereichen die Patientenzahl von der Nachweisanzahl abweicht.

Um die Erfassung der Patientendaten aus den Krankenblattarchiven zu erleichtern, wurde eigens ein Eingabeformular für eine effektive Datenerfassung erstellt (Abb. 2).

**Abbildung 2** - Eingabemaske des Microsoft Access-Formulars zur Erfassung von Informationen aus den Krankenakten

Eine Listenauswahl ermöglichte für ausgewählte Felder (z. B. Nebendiagnosen) die zügige Erfassung auch mehrerer Attribute aus einem vorher festgelegten Katalog. Dies erleichterte die spätere statistische Auswertung erheblich.

Um einen Abgleich von Patientenstammdaten und bereits erhobenen Laborparametern mit den Akten zu ermöglichen, die jeweiligen Felder jedoch gleichzeitig vor ungewollten Änderungen zu schützen, wurden einige mit dem Attribut „gesperrt“ versehen. Diese konnten im Formular nicht mehr bearbeitet werden, während alle anderen Felder die schnelle Dateneingabe direkt in die Datenbank zuließen.

### **2.3.5. COPRA**

Die Intensivstationen der UMR arbeiten mit dem elektronischen Patientendatenmanagementsystem (PDMS) COPRA. Dieses Programm ersetzt die klassische Patientenakte. In dieser Studie wurden die benötigten Daten von Patienten der perioperativen Intensivtherapiestationen (KAIIPIT 1 und 2) mithilfe dieser Software erfasst.

### **2.3.6. SAP**

SAP dient an der Universitätsmedizin Rostock zur Dokumentation des stationären Aufenthaltes eines Patienten inkl. der Erfassung etwaiger Patientenbewegungen innerhalb der UMR. Darüber hinaus werden alle relevanten Prozeduren abgebildet.

Die Software wurde im Rahmen dieser Studie genutzt, um die Gesamtaufenthaltsdauer, die Einweisungsart und das Behandlungsergebnis jener Patienten zu erfassen, die während der Behandlung innerhalb der UMR verlegt wurden oder deren Patientenakten keine diesbezüglichen Informationen enthielten.

### **2.3.7. SPSS 22**

Für die an die Datenerfassung anknüpfende statistische Auswertung wurde die Statistiksoftware IBM SPSS 22 genutzt. Diese ermöglichte alle notwendigen Erhebungen und die Durchführung der im nächsten Abschnitt näher beschriebenen statistischen Tests.

### **2.3.8. Patientenakten aus den Krankenblattarchiven**

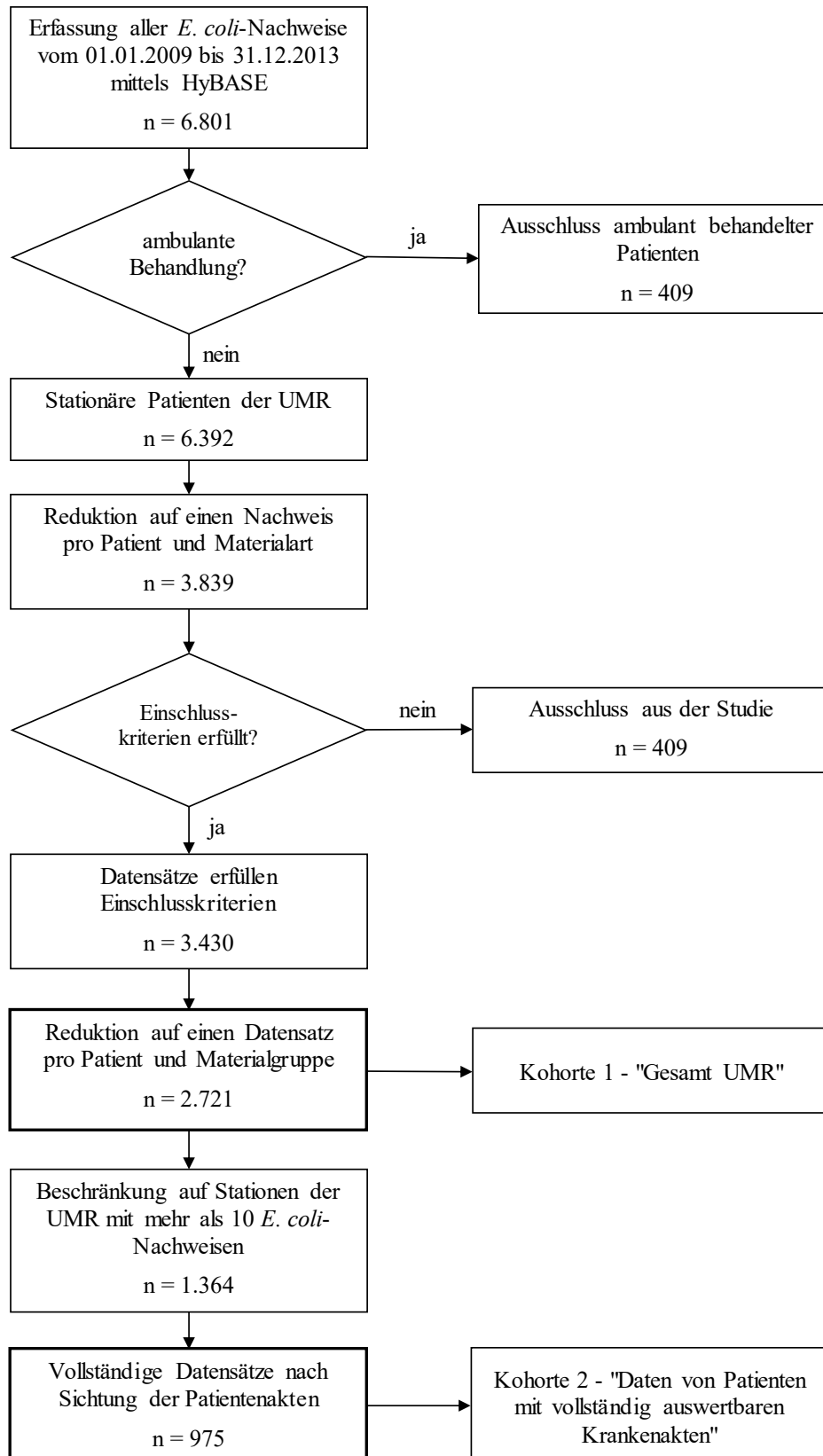
Mithilfe der Akten aus den Krankenblattarchiven ließen sich für die Patienten der Kohorte 2 fehlende Daten ergänzen, die nicht elektronisch erfasst werden konnten. Insbesondere die Haupt- und Nebendiagnosen, die Aufnahme- und Entlassungsart, die Durchführung einer Operation vor dem *E. coli*-Nachweis, die Temperatur (max. einen Tag vor dem Nachweis) und Angaben zur antibiotischen Therapie zählten dazu.

## 2.4. Datenerfassung und -verarbeitung

Die Grundlage dieser Studie bilden Datensätze, die in elektronischer Form in der Laborsoftware Swisslab des IMIKRO gespeichert sind. Zu Beginn der Arbeit wurden alle *E. coli*-Nachweise im Zeitraum vom 01.01.2009 bis 31.12.2013 mithilfe der Statistiksoftware HyBASE extrahiert und in eine Microsoft Excel-Tabelle überführt. Aus diesen initial 6.801 Datensätzen wurde dann mithilfe der unten genannten Kriterien das eigentliche Patientenkollektiv selektiert. Dieses teilt sich auf in zwei Kohorten.

Die Kohorte 1 – „Gesamt UMR“ besteht aus allen Datensätzen, die die im Folgenden genannten Einschlusskriterien erfüllten. Aus dieser Grundgesamtheit wurde zur detaillierten Analyse weiterer Einflussfaktoren eine kleinere Kohorte selektiert, deren Datensätze anhand der Krankenakten weiter vervollständigt wurden. Diese Kohorte 2 - „Daten von Patienten mit vollständig auswertbaren Krankenakten“ beinhaltet 975 Datensätze von 905 Patienten.

Einen Überblick über den Selektionsprozess gibt Abb. 3. Das genaue Vorgehen wird in den nächsten Abschnitten beschrieben.



**Abbildung 3** - Darstellung des Selektionsprozesses der Datensätze der Kohorten 1 und 2

### 2.4.1. Kohorte 1 - „Gesamt UMR“

Diese Kohorte erfasst alle an der UMR stationär behandelten Patienten, bei denen innerhalb des Studienzeitraumes ein *E. coli*-Nachweis erbracht wurde. Die nachfolgend genannten Kriterien bewirkten das Aus- oder Einschließen der Patientendaten in die Kohorte:

Patienten, deren *E. coli*-Nachweis im Rahmen einer ambulanten Behandlung an der UMR erbracht wurde, fielen unter die Ausschlusskriterien. Davon waren 409 Patienten mit *E. coli*-Nachweis außerhalb einer stationären Behandlung betroffen.

Da im gesamten erfassten Zeitraum oft mehrere *E. coli*-Nachweise bei ein und demselben Patienten vorlagen, fand zunächst eine umfassende Patientenbereinigung statt, sodass pro Patient und Materialgruppe letztlich nur ein erfasstes Isolat resultierte. Die genaue Zuordnung einzelner Materialien zur jeweiligen Materialgruppe ist im Anhang (10.2) dargestellt.

Zuerst wurden dazu alle *E. coli*-Nachweise eines Patienten hinsichtlich des Resistenzmusters verglichen. Unterschieden sich diese, wurde das Isolat ausgewählt, welches die wenigsten Resistenzen gegenüber den getesteten Antibiotika zeigte, also am sensibelsten war.

Intermediäre Resistenzen wurden dabei wie „echte“ Resistenzen gewertet.

Lagen mehrere Isolate aus dem gleichen Material vor, die ein identisches Resistenzverhalten zeigten, wurde jenes Isolat selektiert, das zum frühesten Zeitpunkt abgenommen wurde.

Falls *E. coli* bei einem Patienten in verschiedenen Materialien nachgewiesen werden konnte, so wurde zunächst je ein Isolat pro Materialart eingeschlossen.

Nach der Reduktion auf je einen Nachweis pro Patient und Materialart wurden die verbliebenen Datensätze mittels der Swisslab-Software kontrolliert und vervollständigt. Dazu erfolgte ein manueller Abgleich aller 3.839 Datensätze und eine Prüfung auf Erfüllung der Einschlusskriterien. Waren diese nicht erfüllt, wurde der Datensatz aussortiert. Dies betraf weitere 409 *E. coli*-Nachweise. Die Einschlusskriterien für die jeweilige Materialart sind dem Anhang (10.2) zu entnehmen.

Nach Abgleich aller Datensätze mit den Einschlusskriterien reduzierte sich die Anzahl der Datensätze auf 3.430.

Parallel dazu wurden die Laborwerte der Patienten zum Zeitpunkt der Gewinnung des Isolats gesichtet und die Entzündungsparameter Leukozytenzahl [ $10^9/l$ ], CRP [mg/l], sowie - falls vorhanden - Procalcitonin (PCT) [ng/l] erfasst. Da nicht bei allen Patienten am Tag der Materialgewinnung für den Keimnachweis auch eine Blutentnahme erfolgte, wurde

für die Erfassung der Laborwerte eine Zeitspanne von  $\pm 1$  Tag um den Keimnachweis herum angelegt. Auf diese Weise ließ sich die Zahl der wegen fehlender Blutwerte aussortieren Datensätze reduzieren. Dabei wurde darauf geachtet, die zeitlich am dichtesten mit dem Nachweiszeitpunkt korrelierende Blutuntersuchung zu verwenden. War keiner der drei untersuchten Laborparameter im genannten Zeitraum erfasst, erfolgte ebenfalls ein Ausschluss des Datensatzes aus der Studie.

Um eine bessere Vergleichbarkeit der Vielzahl an verschiedenen Materialien zu ermöglichen, wurden diese im Folgenden in Isolate aus tiefen anatomischen Kompartimenten („tiefe“ Isolate) und Isolate aus oberflächlichen anatomischen Kompartimenten („oberflächliche“ Isolate) gruppiert (vgl. 10.2). Dies machte es nötig, die Datensätze auf einen pro Patient und Materialgruppe zu reduzieren. Dazu wurden die oben beschriebenen Selektionskriterien hinsichtlich des Resistenzmusters und des Nachweiszeitpunktes erneut auf alle Isolate einer Materialgruppe angewendet, sodass schließlich der zum frühesten Zeitpunkt geführte *E. coli*-Nachweis mit dem am wenigsten ausgeprägten Antibiotikaresistenzmuster pro Materialgruppe in die Studie aufgenommen wurde.

Patienten mit je einem Isolat aus beiden Materialgruppen (d. h. einem *E. coli*-Nachweis aus einem oberflächlichen und einem tiefen anatomischen Kompartiment) wurden der Patientengruppe „Doppelnachweis“ zugeordnet, wenn zwischen der Gewinnung beider Materialien ein Zeitraum von weniger als 30 Tagen lag. Bei größerer Zeitspanne wurde nur das früheste Isolat gewertet und der Patient der entsprechenden Materialgruppe („oberflächliches“ bzw. „tiefes“ Isolat) dieses Nachweises zugeordnet. Insgesamt ließen sich so 83 Patienten mit einem „Doppelnachweis“ erfassen.

Nach Abschluss dieser Selektion verblieben 2.721 Datensätze, die sich 2.638 Patienten zuordnen ließen. Diese bilden die Grundlage der Kohorte „Gesamt UMR“.

#### **2.4.2. Kohorte 2 - „Daten von Patienten mit vollständig auswertbaren Krankenakten“**

Für die Analyse weiterer patientenseitiger Attribute war die Anzahl in der Kohorte 1 eingeschlossenen Datensätze jedoch zu hoch, um in vertretbarer Zeit alle notwendigen Informationen aus den Patientenakten zu erheben. Um das Ziel von etwa 1.000 vollständig erfassten Patienten zu erreichen, erfolgte eine Auswahl der genauer zu untersuchenden Datensätze anhand folgender Kriterien:

- Einschluss nur von Stationen der UMR, die im Studienzeitraum mehr als zehn entsprechende Patienten zur Studie beitrugen (s. Tab. 2).

- Zugrundelegung eines Mindestalters von 16 Jahren zum Nachweiszeitpunkt, um den Einfluss der besonderen infektiologischen Situation bei Kindern auszuschalten.

Durch eine Abfrage in Microsoft Access ließen sich diejenigen Stationen mit der höchsten Anzahl von *E. coli*-Nachweisen im Studienzeitraum extrahieren. Um die Validität der Ergebnisse durch ein möglichst gleiches Patientengut (hinsichtlich Grunderkrankungen und Komorbiditäten) zu erhöhen, wurden die Patientengruppen 1 und 2 aus den erfassten Patienten dieser Stationen selektiert.

**Tabelle 2** - UMR-Stationen mit mehr als zehn Patienten mit *E. coli*-Nachweis im Studienzeitraum, gelistet nach absteigender Patientenzahl.

Einrichtung	Station	Anzahl Patienten [Nachweise]
Klinik und Poliklinik für Urologie	Station UUK1A	222 [241]
Klinik und Poliklinik für Tropenmedizin und Infektionskrankheiten	Station KIM11	186 [210]
Klinik und Poliklinik für Urologie	Station UUK1B	185 [207]
Klinik und Poliklinik für Pneumologie	Station KIM3	144 [162]
Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie	Station KIM5	118 [127]
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral- und Transplantationschirurgie	Station CUKALL Stat.B	98 [105]
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin (perioperative Intensivstation)	Station Peri.Intensivth. 1	98 [102]
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin (perioperative Intensivstation)	Station Peri.Intensivth. 2	52 [59]
Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie	Station KIM6	52 [52]
Klinik und Poliklinik für Pneumologie	Station KIM4	45 [48]

Die Patientengruppe 1 (*E. coli*-Nachweis aus tiefem anatomischen Kompartiment) enthält damit 353 Patienten, während in Gruppe 2 (*E. coli*-Nachweis aus oberflächlichem anatomischen Kompartiment) 847 Patienten erfasst sind.

Um auch für die Patientengruppe 3 (Doppelnachweis) Verzerrungen im Patientengut zu minimieren und die Vergleichbarkeit mit den anderen Gruppen zu gewährleisten, wurden auch hier nur Patienten eingeschlossen, die im Zentrum für Innere Medizin, der Klinik und Poliklinik für Chirurgie, der Klinik und Poliklinik für Urologie oder den perioperativen Intensivtherapiestationen der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie stationär behandelt wurden. Patienten des Zentrums für Neurologie (n = 1), der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie (n = 1) und Patienten jünger als 16 Jahre (n = 5) wurden ausgeschlossen. Alle weiteren Einrichtungen der UMR wiesen im untersuchten Zeitraum keine Patienten mit *E. coli*-Doppelnachweis auf.

Nach Summierung aller Patientengruppen ergab sich somit eine Gesamtzahl von 1.364 Datensätzen bei 1.282 Patienten.

Die jeweiligen Datensätze wurden in einem weiteren Schritt mithilfe der Patientenakten weiter vervollständigt. Dazu wurden die Akten aus den jeweiligen Archiven angefordert, eingesehen und die benötigten Daten mithilfe eines elektronischen Formulars in die Microsoft Access-Datenbank eingepflegt. Die Erfassung der Patienten der perioperativen Intensivstationen (PIT 1 und PIT 2) erfolgte mithilfe der elektronischen Patientenakte des dort verwendeten Patientendatenmanagementsystems COPRA.

Aufgrund umfangreicher Umstrukturierungsmaßnahmen im Krankenblattarchiv der Klinik und Poliklinik für Urologie im Zeitraum der Datenerhebung war es nicht möglich, alle 429 Patientenakten in einem vertretbaren Zeitraum zu sichten. Aus diesem Grund erfolgte zunächst die Erfassung der Patienten mit *E. coli*-Nachweis aus einem tiefen Kompartiment ( $n = 44$ ) und jener mit Doppelnachweis ( $n = 22$ ). Um aber auch im Patientengut der urologischen Klinik einen Vergleich zwischen oberflächlichen und tiefen Isolaten vornehmen zu können, wurde anschließend ein mengenmäßig zur Gruppe 1 passendes Vergleichskollektiv von Patienten mit *E. coli*-Nachweis aus einem oberflächlichen anatomischen Kompartiment selektiert ( $n = 46$ ). Bei der Auswahl der Datensätze wurde darauf geachtet, dass eine nahezu gleiche Verteilung bezüglich Patientenalter und -geschlecht besteht.

Folgende Informationen ließen sich mithilfe der Patientenakten ergänzen:

- Hauptdiagnose / Behandlungsanlass (Einfachauswahl)
- Nebendiagnosen (Mehrfachauswahl)
- Fieber ja / nein (bis max. einen Tag vor dem Keimnachweis)
- Aufnahme- und Entlassungszeitpunkt
- Antibiotische Therapie vor Keimnachweis ja / nein
- Beginn einer antibiotischen Therapie nach Keimnachweis ja / nein
- Wechsel der Therapie nach Keimnachweis ja / nein
- Verlegung vor dem Keimnachweis (innerhalb der UMR, Verlegung aus peripherem Krankenhaus)
- Operation vor dem Keimnachweis ja / nein (bis max. 10 Tage vorher)
- Entlassungsart: in die Häuslichkeit, in ein Pflegeheim, Verlegung in anderes KH, Tod

Trotz sorgfältiger Recherche in den Krankenblattarchiven konnten nicht alle benötigten Daten vollständig erhoben werden, da einige Krankenakten nicht auffindbar oder unvollständig geführt waren. Nach vollständiger Sichtung aller auffindbaren Krankenblätter ergaben sich folgende Anzahlen, die dem Patientengut der Kohorte 2 entsprechen.

**Tabelle 3** - Anzahl der pro Patientengruppe erfassten Patienten und der daraus resultierenden Datensätze.

Patientengruppe	Anzahl Patienten [Datensätze]
Isolate aus oberflächlichen anatomischen Kompartimenten	482
Isolate aus tiefen anatomischen Kompartimenten	353
Isolate sowohl in oberflächlichen als auch tiefen anatomischen Kompartimenten	70 [140]
Gesamtsumme	905 [975]

Da für die 70 Patienten mit Doppelnachweis je zwei Nachweise vorliegen, weicht die Anzahl der Isolate ( $n = 975$ ) von der Patientenzahl ( $n = 905$ ) ab. Einige Patienten wurden zwischen der Gewinnung des ersten und zweiten *E. coli*-positiven Materials innerhalb der UMR verlegt (z. B. Gewinnung eines Mittelstrahlurins auf einer Normalstation, dann Verlegung des Patienten auf die Intensivtherapiestation, dort Abnahme einer Blutkultur). Daher sind den *E. coli*-Nachweisen einer Person mitunter zwei verschiedenen Einrichtungen der UMR zugeordnet.

Abschließend wurden für jene Patienten, die während des stationären Aufenthaltes innerhalb der UMR verlegt wurden, mittels der Software SAP die Gesamtaufenthaltsdauer sowie die Aufnahmeart und das endgültige Behandlungsergebnis erfasst.

### 2.4.3. Auswertung des Resistenzverhaltens

Die Auswertung des Resistenzverhaltens erfolgte anhand der im IMIKRO durchgeführten Testung gegenüber den im Anhang (10.3) aufgeführten Antibiotika. Um die Übersichtlichkeit zu erhöhen, wurden bestimmte Substanzen entsprechend ihres Wirkmechanismus gruppiert. Die Zuweisung des Attributes „resistent“ erfolgte nur dann, wenn im jeweiligen Isolat eine Resistenz gegenüber allen getesteten Substanzen einer Antibiotikagruppe bestand.

Aufgrund klinischer Gegebenheiten und Erfordernissen wurde nicht jedes Isolat gegen alle gelisteten Antibiotika getestet. Die jeweiligen Anzahlen getesteter Materialien variieren daher für die Substanzklassen marginal und sind deshalb stets mit angegeben.

Die Antibiotika Piperacillin (n = 1.801), Ertapenem (n = 127) sowie Nitrofurantoin (n = 1.705) wurden wegen fehlender klinischer Relevanz oder zu geringer Testungszahlen nicht in die Auswertung einbezogen.

## 2.5. Statistische Auswertung

Die hier vorliegende Studie ist eine retrospektive Kohortenstudie, deren Untersuchungseinheiten die Isolate von Patienten mit einem *E. coli*-Nachweis im Studienzeitraum sind. Für die Durchführung der statistischen Auswertung kam die Statistiksoftware SPSS 22 zur Anwendung.

Die erfassten Daten ließen sich sowohl quantitativen als auch qualitativen Merkmalen zuordnen. Erstere wurden mithilfe von Beobachtungsanzahl (n), Minimum (Min), Maximum (Max), Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung des Mittelwertes (s) beschrieben. Zur Beschreibung qualitativer Merkmale wurden absolute und relative Häufigkeiten genutzt.

Um zu prüfen, ob sich Attribute zwischen den einzelnen Patientengruppen, Antibiotikaklassen oder Einrichtungen der UMR signifikant unterscheiden, ergab sich die Notwendigkeit einer statistischen Testung. Bei den vorliegenden Daten handelt es sich um unverbundene Stichproben, sodass dementsprechend der Chi-Quadrat-Test für unverbundene Stichproben Anwendung fand. Der Fehler erster Art wurde generell mit  $\alpha = 0,05$  festgelegt. Die statistische Auswertung machte in einigen Fällen die Gegenüberstellung von mehr als zwei Gruppen notwendig. Dann erfolgte eine Bonferroni-Korrektur entsprechend der Anzahl der gegeneinander getesteten Gruppen. Die daraus resultierenden adaptierten Signifikanzniveaus sind jeweils mit angegeben. Beispielhaft ist das Vorgehen für den Vergleich der vier Materialgruppen (*E. coli*-Nachweis aus oberflächlichem anatomischen Kompartiment, *E. coli*-Nachweis aus tiefem anatomischen Kompartiment, *E. coli*-Nachweis aus oberflächlichem und tiefem anatomischen Kompartiment bei Patienten mit Doppelnachweis) beschrieben.

Bei der Bonferroni-Korrektur wird der allgemein festgelegte Fehler erster Art durch die Anzahl der durchgeführten Gegenüberstellungen dividiert. Im oben genannten Fall ergeben sich bei vier zu vergleichenden Gruppen insgesamt drei Kreuztestungen. Daraus resultiert ein korrigiertes Signifikanzniveau von  $p < (0,05 / 3)$  d. h.  $p < 0,0167$ .

Zur besseren Vergleichbarkeit der erfassten Fallzahlen wurden alle diesbezüglichen Ergebnisse insgesamt auf jeweils 10.000 stationär behandelte Patientenfälle der UMR pro Jahr normiert.

Ebenso ließen sich bestimmte Merkmale zur Erhöhung der Übersichtlichkeit gruppieren. So wurde das Patientenalter in Dekaden erfasst und bestimmte Antibiotika einer Stoffklasse zusammengefasst.

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Rostock geprüft und als ethisch unbedenklich befunden (A2014-0054).

### 3. Ergebnisse

Im untersuchten Zeitraum vom 01.01.2009 bis 31.12.2013 wurden an der UMR insgesamt 6.801 Nachweise des Bakteriums *E. coli* aus Patientenproben erbracht. Aus diesen wurde gemäß den Selektionskriterien eine Auswahl getroffen, so dass ein Isolat pro Patient und Materialgruppe in die weitere Auswertung einging (vgl. 2.4.1). Die in diesem Datenpool enthaltenen 409 Nachweise von ambulanten Patienten wurden nicht berücksichtigt. Somit verblieben 2.721 Nachweise, die - da ggf. aus verschiedenen anatomischen Kompartimenten eines Patienten stammend - 2.638 Patienten zugeordnet werden konnten. Diese Bakteriennachweise bildeten die Grundlage für die folgende Auswertung.

Aus dem Patientengut wurde in einem nächsten Schritt eine kleinere Kohorte extrahiert (vgl. 2.4.2). Für diese wurde die mögliche Assoziation verschiedener aus den Patientenakten erhobener Parameter mit dem anatomischen Kompartiment des *E. coli*-Isolats und dessen Resistenzverhalten untersucht. Diese Kohorte setzte sich aus insgesamt 1.282 Patienten mit 1.364 Nachweisen zusammen. Da nicht in jedem Fall die Einsicht der vollständigen Patientenakte möglich war oder Akten nicht auffindbar waren, konnten insgesamt 905 Patienten mit 975 Nachweisen vollständig erfasst werden; dies entspricht einem Anteil von 71,5 % aller Datensätze der Kohorte.

Da jedoch einige Daten zusätzlich aus anderen Quellen gewonnen werden konnten, ergaben sich für verschiedene Punkte der Auswertung mitunter von dem letztgenannten Wert abweichende Patientenzahlen. Daher wird im Folgenden die Anzahl der Patienten, für die das jeweilige Ergebnis ermittelt oder berechnet wurde, stets angegeben.

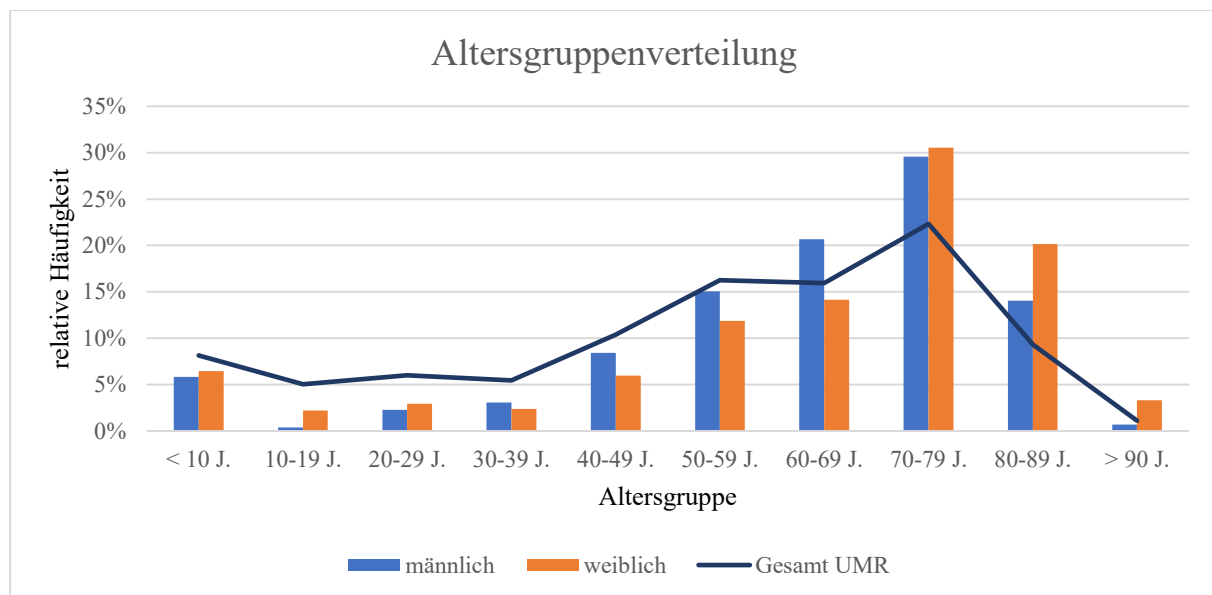
#### 3.1. Kohorte 1 - Gesamt UMR

##### 3.1.1. Beschreibung der Kohorte

Die Kohorte aller im untersuchten Zeitraum erfassten Patienten an der UMR beinhaltet Daten zu 2.721 Nachweisen von 2.638 Patienten.

Das Durchschnittsalter der Patienten zum Nachweis betrug  $62,5 \pm 22,3$  Jahre (vgl. Tab. 4). Frauen waren mit einem mittleren Alter von  $63,2 \pm 23,3$  Jahren sowohl älter, als auch mit einem Anteil von 61,5 % ( $n = 1.627$ ) deutlich häufiger vertreten als Männer ( $n = 1.011$ , Durchschnittsalter  $61,5 \pm 20,8$  Jahre).

Die meisten Nachweise wurden dabei für beide Geschlechter in der Altersgruppe der 70-79-jährigen erbracht, wobei hier die absolute Anzahl der weiblichen Patienten am größten war. Die durchschnittliche Altersverteilung aller Patienten der UMR im Zeitraum von 2010-2013 ist zum Vergleich ebenfalls in Abb. 4 dargestellt. Es ist erkennbar, dass die Altersgruppenverteilung der in der vorliegenden Studie eingeschlossenen Patienten in etwa mit derer aller Patienten der UMR übereinstimmt. Lediglich der relative Anteil der 70-79-jährigen Patienten im hier betrachteten Kollektiv ist deutlich ausgeprägter.



**Abbildung 4** - Verteilung der in die Studie eingeschlossenen Patienten innerhalb der Altersgruppen, aufgeteilt nach Geschlecht, überlagert mit einer kurvenförmigen Darstellung der Altersgruppenverteilung an der gesamten UMR im Zeitraum von 2009-2013.

**Tabelle 4** - Verteilung von Patientenzahl, Durchschnittsalter und Geschlecht innerhalb der Patientengruppen.  $\bar{x}$  – Mittelwert,  $s$  – Standardabweichung.

Patientengruppe	Anzahl Patienten	Durchschnittsalter in Jahren ( $\bar{x} \pm s$ )	Geschlecht	
			männlich	weiblich
„oberflächliche“ Isolate	72 % [1.897]	61,16 ± 23,86	32 % [602]	68 % [1.295]
„tiefe“ Isolate	25 % [658]	66,61 ± 17,17	57 % [373]	43 % [285]
Doppelnachweis	3 % [83]	61,43 ± 20,77	43 % [36]	57 % [47]
Gesamtsumme	100 % [2.638]	62,5 ± 22,3	38 % [1.011]	62 % [1.627]

### 3.1.2. Verteilung des Patientengutes

Für insgesamt 2.638 Patienten der gesamten UMR konnte während des Studienzeitraums mindestens ein *E. coli*-Nachweis geführt werden. Das so erfasste Patientengut setzte sich zu über einem Drittel (37,3 %) aus Patienten aller Stationen des Zentrums für Innere Medizin zusammen (vgl. Tab. 5). Einen weiteren Schwerpunkt bildete die Klinik für Urologie

(16,0 %), sodass allein diese beiden Einrichtungen mehr als die Hälfte der Patienten mit Nachweis von *E. coli* stellten. Für die weiteren Analysen unerheblich waren die Klinik für Augenheilkunde mit  $n = 2$  und die Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde mit  $n = 1$  *E. coli*-positiven Patienten im untersuchten Fünfjahreszeitraum. Diese gingen daher nicht in die weiteren Betrachtungen ein.

Nach Normierung der Nachweiszahlen auf 10.000 Fälle der jeweiligen UMR-Einrichtung ergab sich ein anderes Häufigkeitsmuster für das Vorkommen von *E. coli*. Es dominierte die Klinik für Urologie mit 328,9 *E. coli*-Nachweisen pro 10.000 Fällen, gefolgt von der Klinik für Strahlentherapie, dem Zentrum für Neurologie und dem Zentrum für Innere Medizin. Auch die Klinik für Dermatologie und Venerologie wies eine hohe relative *E. coli*-Nachweisrate auf. Hingegen fand sich, gemittelt über alle Abteilungen der Klinik für Chirurgie, in diesem Bereich eine verhältnismäßig geringe relative Fallzahl.

**Tabelle 5** - Verteilung der Patienten mit *E. coli*-Nachweis innerhalb der UMR, Gesamtfallzahlen der jeweiligen Einrichtung im Studienzeitraum und Anzahl der *E. coli*-Nachweise bezogen auf 10.000 Patientenfälle der jeweiligen Einrichtung.

Einrichtung UMR	absolute Zahl [X] der in die Studie von einer Einrichtung eingebrachten Patienten und relativer Anteil (%) an der Gesamtzahl der Studienpatienten	Gesamtfallzahl der Einrichtung im Zeitraum 2009 - 2013	Anzahl der <i>E. coli</i> -Nachweise bezogen auf 10.000 Fälle der jeweiligen Einrichtung
ZIM (gesamt)	37 % [984]	61.597	159,7
UUK	16 % [423]	12.860	328,9
ZN	13 % [348]	20.426	170,4
CUK (gesamt)	8 % [220]	20.109	109,4
STR	7 % [188]	6.492	289,6
UKJ	7 % [176]	14.744	119,4
KAIIPIT	6 % [156]	12.093	129,0
DUK	3 % [87]	5.661	153,7
OUK	2 % [53]	9.579	55,3
UAK	0 % [2]	11.981	1,7
HNO	0 % [1]	12.282	0,8
Gesamtsumme	100 % [2.638]	-	-

Der Anteil der Patientengruppen war an den erfassten Einrichtungen der UMR unterschiedlich. In den meisten Bereichen überwogen Patienten mit *E. coli*-Nachweis aus

oberflächlichen anatomischen Kompartimenten deutlich ( $\geq 70\%$  im Patientengut von CUK, OUK, STR, UKJ, UUK und ZN). Für Patienten des Zentrums für Innere Medizin waren „oberflächliche“ *E. coli*-Nachweise mit 57 % aller Isolate hingegen weniger häufig zu verzeichnen.

Im Kontrast dazu wurde *E. coli* bei Patienten der Intensivtherapiestationen der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie (KAIIPIT 1 und 2) in 83,2 % der Fälle aus tiefen anatomischen Kompartimenten isoliert. Dies war damit die einzige hier erfasste Einrichtung, in der „tiefe“ *E. coli*-Nachweise überwogen.

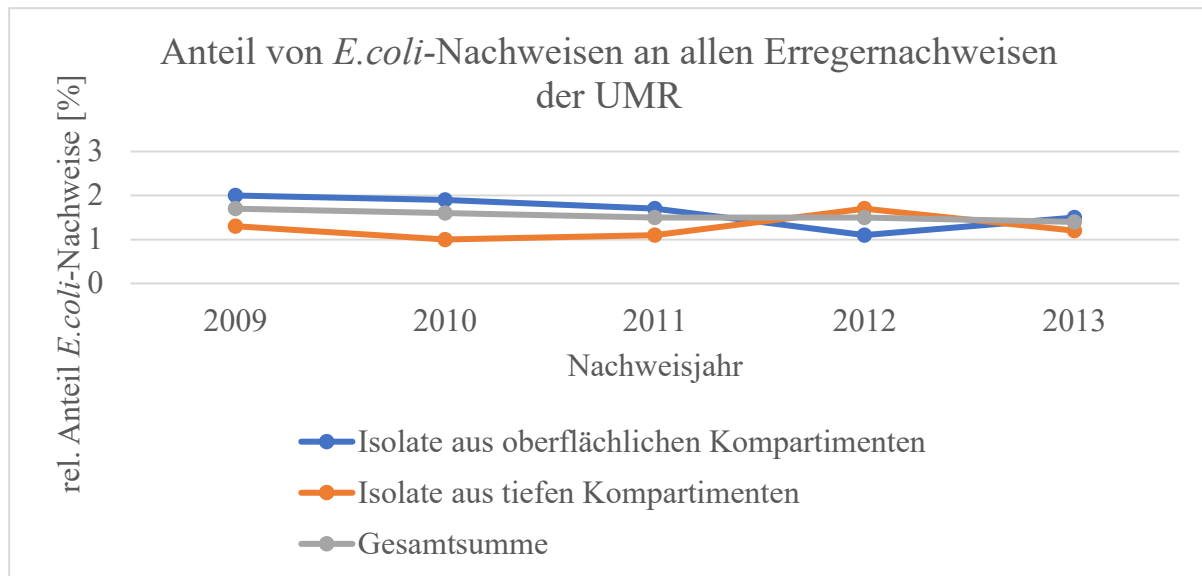
**Tabelle 6** - Zuordnung der Patienten der jeweiligen Einrichtung der UMR zu den drei Patientengruppen der Studie. Relative (%) und absolute [X] Häufigkeiten.

Einrichtung der UMR	Grundgesamt-heit	Isolate aus tiefen Kompartimenten	Isolate aus oberflächlichen Kompartimenten	Doppelnachweis
		n = 658	n = 1.897	n = 166
CUK	n = 226	24 % [54]	70 % [158]	6 % [14]
DUK	n = 87	0 % [0]	100 % [87]	0 % [0]
KAIIPIT	n = 161	83 % [134]	10 % [16]	7 % [11]
OUK	n = 53	21 % [11]	79 % [42]	0 % [0]
STR	n = 189	3 % [6]	96 % [181]	1 % [2]
UKJ	n = 180	8 % [15]	87 % [157]	4 % [8]
UUK	n = 446	9 % [42]	81 % [361]	10 % [43]
ZIM	n = 1.027	35 % [355]	57 % [586]	8 % [86]
ZN	n = 349	12 % [40]	88 % [307]	1 % [2]

Trotz gestiegener absoluter Patientenzahlen über die Jahre (vgl. Tab. 7) blieb der Anteil der jährlichen *E. coli*-Nachweise an der Gesamtpatientenzahl der UMR und der Anzahl aller an der UMR erbrachten Keimnachweise aus der jeweiligen Materialgruppe (vgl. Abb. 5) relativ konstant. Es zeigte sich demnach nur eine leichte Zunahme der Inzidenz, die jedoch nicht das statistische Signifikanzniveau erreichte.

**Tabelle 7** - Relative Häufigkeit eines *E. coli*-Nachweises in Relation zur jährlichen Gesamtpatientenzahl der UMR.

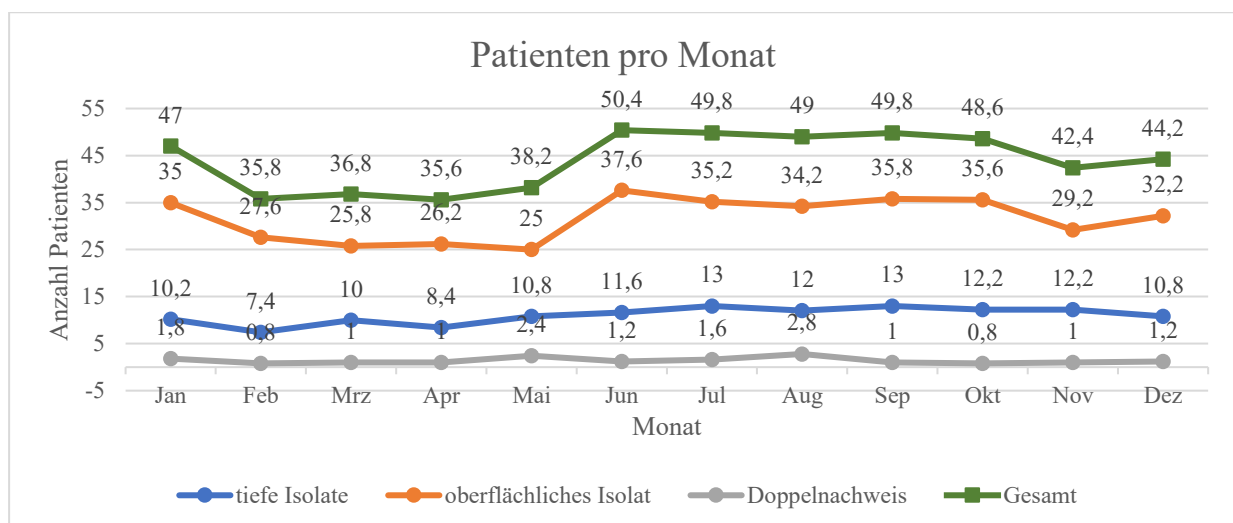
	Nachweisjahr				
	2009	2010	2011	2012	2013
Patienten mit <i>E. coli</i> -Nachweis	461	527	519	543	588
Gesamtzahl Patienten UMR	41.777	41.868	41.870	41.627	40.892
Rel. Häufigkeit <i>E. coli</i> -Nachweis	1,1 %	1,3 %	1,2 %	1,3 %	1,4 %



**Abbildung 5** - Relative Häufigkeit von *E. coli*-Nachweisen in Relation zu allen bakteriologischen Erregernachweisen der UMR.

In der Zeitspanne von Juni bis Oktober ließ sich jährlich eine Häufung der *E. coli*-Nachweise, insbesondere aus oberflächlichen anatomischen Kompartimenten, beobachten. Es wurden monatlich durchschnittlich  $49,5 \pm 0,6$  Patienten erfasst, während die Anzahl der Nachweise im Zeitraum von Februar bis Mai mit  $36,6 \pm 1,0$  Patienten pro Monat deutlich niedriger lag (vgl. Abb. 6). Von November bis Januar lag die Anzahl monatlich erfasster Patienten mit  $44,5 \pm 1,9$  zwischen der der beiden oben beschriebenen Zeiträume.

Die monatlichen Anzahlen von Patienten mit *E. coli*-Nachweis aus tiefen anatomischen Kompartimenten variierten im Gegensatz zur Anzahl der Isolate aus „oberflächlichen“ Regionen nur marginal.



**Abbildung 6** - Monatlich neu erfasste Patienten, gemittelt über den Zeitraum 2009-2013, aufgeschlüsselt nach der Patientengruppe.

### 3.1.3. Aufschlüsselung der Resistenzsituation

Kernfragestellung dieser Arbeit ist, ob ein signifikanter Unterschied im Resistenzverhalten von *E. coli*-Isolaten aus oberflächlichen bzw. aus tiefen und in der Regel sterilen anatomischen Kompartimenten gewonnenen Materialien besteht.

Dazu wird im Folgenden zunächst die Resistenz aller Isolate beschrieben. Anschließend erfolgt eine genaue Aufschlüsselung anhand der Material- und Patientengruppen, der jeweiligen Klinik der UMR sowie ein Vergleich von oberflächlich bzw. aus tiefen Kompartimenten gewonnenen Isolaten innerhalb der jeweiligen Einrichtung.

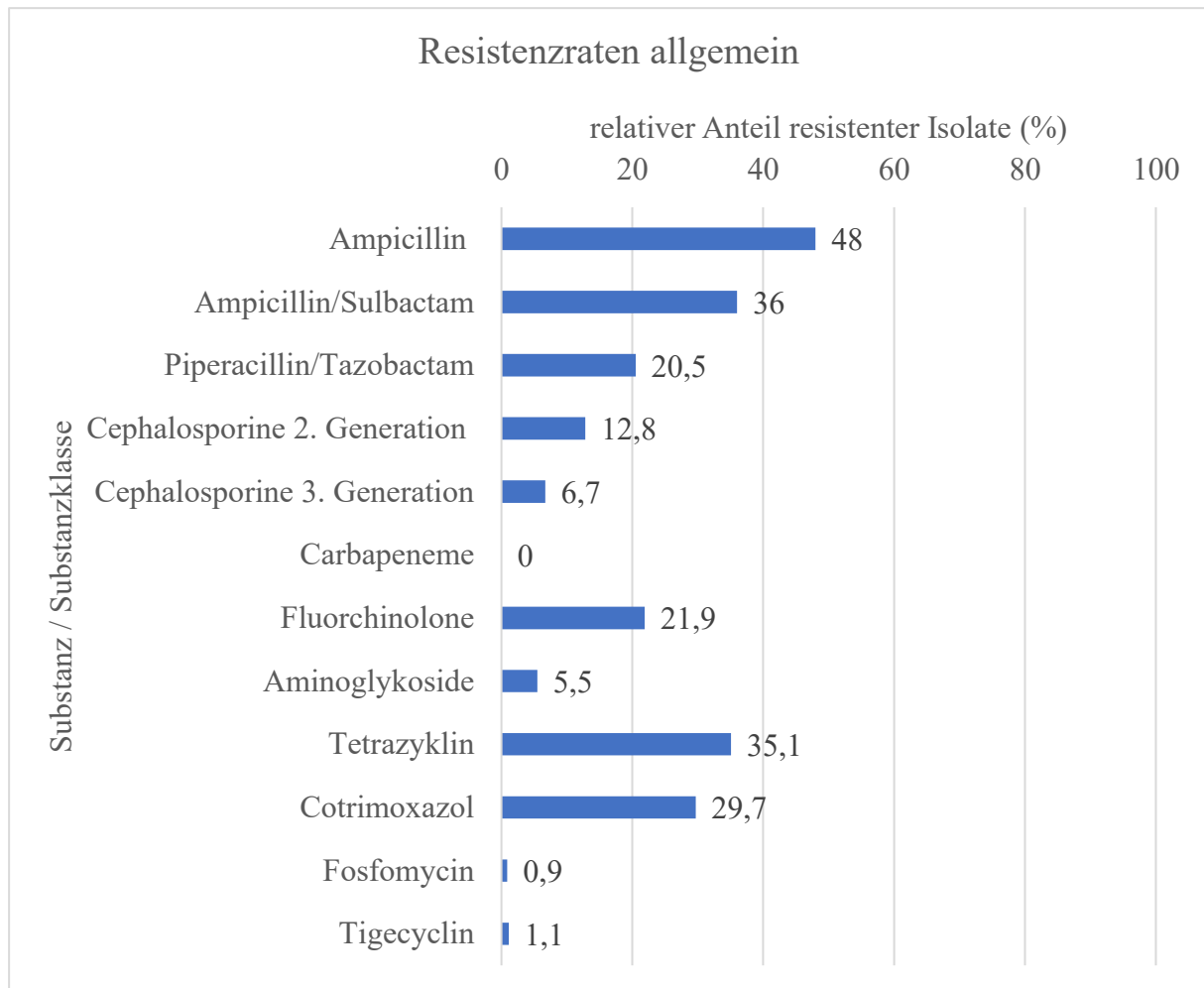
#### 3.1.3.1. Durchschnittliche Resistenzlage über alle Isolate

Die Grundlage für die Auswertung des Resistenzverhaltens bildeten die jedem Datensatz zugeordneten Antibioграмme. Da jedoch nicht jedes Isolat gegen alle Antibiotika getestet wurde, ergaben sich für die verschiedenen Substanzen und Antibiotikagruppen mitunter abweichende Grundgesamtheiten (vgl. 2.4.3). Diese werden daher im Folgenden spezifisch für jedes getestete Antibiotikum angegeben.

Einen Überblick über die durchschnittliche Resistenzlage der *E. coli*-Isolate an der UMR geben Tab. 8 und Abb. 7.

**Tabelle 8** - Durchschnittliche Resistenzlage über alle Isolate an der UMR, gemittelt von 2009 bis 2013. (Cephalosporine 2. Generation: Cefuroxim, Cefuroxim-Axetil, Cephalosporine 3. Generation: Cefotaxim, Cefpodoxim)

Substanz / Substanzgruppe	Anzahl Testungen (Grundgesamtheit)	Relative (%) und absolute [X] und Häufigkeit resistenter Isolate
Ampicillin	n = 2.720	48,0 % [130]
Ampicillin/Sulbactam	n = 2.721	36,0 % [979]
Piperacillin/Tazobactam	n = 2.719	20,5 % [558]
Cephalosporine 2. Gen	n = 2.718	12,8 % [349]
Cephalosporine 3. Gen.	n = 2.721	6,7 % [181]
Carbapeneme	n = 2.720	0,0 % [1]
Fluorchinolone	n = 2.721	21,9 % [597]
Aminoglykoside	n = 2.721	5,5 % [151]
Tetrazyklin	n = 1.800	35,1 % [631]
Cotrimoxazol	n = 2.720	29,7 % [807]
Fosfomycin	n = 915	0,9 % [8]
Tigecyclin	n = 1.102	1,1 % [12]



**Abbildung 7** - Resistenzraten von *E. coli* gegenüber ausgewählten Antibiotika an der UMR, gemittelt über den Zeitraum von 2009-2013.

### 3.1.3.2. Resistenzsituation nach Materialgruppe

Um etwaige Unterschiede im Resistenzmuster von *E. coli*-Isolaten in Bezug auf die verursachten Erkrankungen zu ergründen, wurden im Folgenden die Resistenzmuster in den typischen Materialien jeder der drei Patientengruppen ausgewertet und verglichen. Aufgrund der Besonderheit der Gruppe „Doppelnachweis“, die sowohl aus oberflächlichen als auch aus tiefen Kompartimenten gewonnene Isolate enthält, werden hier nochmals die sich ergebenden vier Gruppen von Isolaten gegenübergestellt:

- Isolate aus oberflächlichen anatomischen Kompartimenten („oberflächliche“ Isolate), n = 1.897,
- Isolate aus tiefen anatomischen Kompartimenten („tiefe“ Isolate), n = 658,
- „oberflächliche“ Isolate aus der Gruppe „Doppelnachweis“ (im Folgenden: „Doppelnachweis oberflächlich“), n = 83,
- „tiefe“ Isolate aus der Gruppe „Doppelnachweis“ (im Folgenden: „Doppelnachweis tief“), n = 83.

Generell wiesen Isolate aus tiefen anatomischen Kompartimenten eine höhere Resistenz gegenüber fast allen getesteten Antibiotika auf. Ausnahmen bildeten hier lediglich Fosfomycin und Tigecyclin. Dieses Ergebnis hatte jedoch aufgrund der geringen Zahl entsprechend getesteter Isolate nur eine beschränkte Aussagekraft.

Die Unterschiede im Resistenzverhalten der „tiefen“ Isolate im Vergleich mit „oberflächlichen“ Isolaten waren bei acht der zwölf untersuchten Antibiotika(gruppen) signifikant.

Einen Überblick über die Signifikanzniveaus, ermittelt mittels Chi-Quadrat-Test gibt Tab. 9.

**Tabelle 9** - Vergleich des durchschnittlichen Resistenzverhaltens in den jeweiligen Materialgruppen.  $p < 0,05$ . \* - signifikanter Unterschied, n.s. - Unterschied nicht signifikant, Erg. - Ergebnis

Substanz / Substanzklasse	Grund- gesamtheit	"oberflächliche" Isolate vs. "tiefe" Isolate		"oberflächliche" Isolate vs. "oberflächliche" Isolate aus Doppel- nachweisen		"tiefe" Isolate vs. "tiefe" Isolate aus Doppel- nachweisen	
		p-Wert	Erg.	p-Wert	Erg.	p-Wert	Erg.
Ampicillin	n = 2.720	<b>0,005</b>	*	0,083	n. s.	0,163	n. s.
Ampicillin/Sulbactam	n = 2.721	<b>0,002</b>	*	0,115	n. s.	0,468	n. s.
Piperacillin/Tazobactam	n = 2.719	<b>&lt;0,001</b>	*	0,299	n. s.	0,916	n. s.
Cephalosporine 2. Gen.	n = 2.718	<b>0,034</b>	*	0,45	n. s.	0,887	n. s.
Cephalosporine 3. Gen.	n = 2.721	<b>0,017</b>	*	0,602	n. s.	0,73	n. s.
Carbapeneme	n = 2.720	0,556	n. s.	0,835	n. s.	-	-
Fluorchinolone	n = 2.721	<b>0,009</b>	*	0,163	n. s.	0,144	n. s.
Aminoglykoside	n = 2.721	<b>0,016</b>	*	0,276	n. s.	0,184	n. s.
Tetrazyklin	n = 1.800	<b>0,03</b>	*	0,336	n. s.	0,804	n. s.
Cotrimoxazol	n = 2.720	0,453	n. s.	0,494	n. s.	0,56	n. s.
Fosfomycin	n = 915	0,092	n. s.	0,536	n. s.	-	-
Tigecyclin	n = 1.102	0,227	n. s.	0,481	n. s.	0,659	n. s.

Im Vergleich der Isolate aus oberflächlichen und tiefen anatomischen Kompartimenten mit selbigen aus Doppelnachweisen ließ sich für keine der untersuchten Antibiotika(gruppen) ein signifikanter Resistenzunterschied feststellen. Isolate aus Doppelnachweisen waren somit generell nicht als resistenter anzusehen als solche, bei denen der *E. coli*-Nachweis nur aus einer Lokalisation erfolgte. Für Carbapeneme und Fosfomycin war aufgrund fehlender Testergebnisse für Isolate aus tiefen anatomischen Kompartimenten bei Patienten mit Doppelnachweis keine vollständige Analyse möglich.

Obwohl die Resistenzlage für alle getesteten Antibiotika variierte, waren gewisse Ähnlichkeiten im Resistenzverhalten gegenüber verschiedenen Substanzen erkennbar. So fand sich bei Ampicillin, Ampicillin/Sulbactam, Cephalosporinen der 2. Generation, Fluorchinolonen und Cotrimoxazol eine durchweg höhere Resistenzrate in Isolaten aus Doppelnachweisen gegenüber solchen, die nur aus einem anatomischen Kompartiment isoliert wurden, wenngleich diese nicht statistisch signifikant war. Erreger, die ausschließlich aus einer „oberflächlichen“ Region nachgewiesen werden konnten, zeigten gegenüber all diesen Substanzen die höchste Empfindlichkeit.

Anders verhielt es sich für die Kombination Piperacillin/Tazobactam und Cephalosporine der 3. Generation. Hier wiesen die „oberflächlichen“ Isolate aus Doppelnachweisen eine geringere Resistenzrate als die ausschließlich aus oberflächlichen Kompartimenten gewonnenen Isolate auf.

Von besonderem Interesse war der Vergleich der „oberflächlichen“ und „tiefen“ Isolate innerhalb der Gruppe von Doppelnachweisen. Hier waren die „tiefen“ Isolate außer für die Tetrazykline gegenüber allen Antibiotikagruppen resistenter als die „oberflächlichen“ Isolate.

Die genauen Resistenzraten in den einzelnen Materialgruppen sind in Abb. 8 detailliert aufgeführt. Die Darstellung für Antibiotika mit gemittelten Resistenzraten unter 2 % (Carbapeneme, Tigecyclin und Fosfomycin) entfällt.

### **3.1.3.3. Resistenzsituation nach Geschlecht**

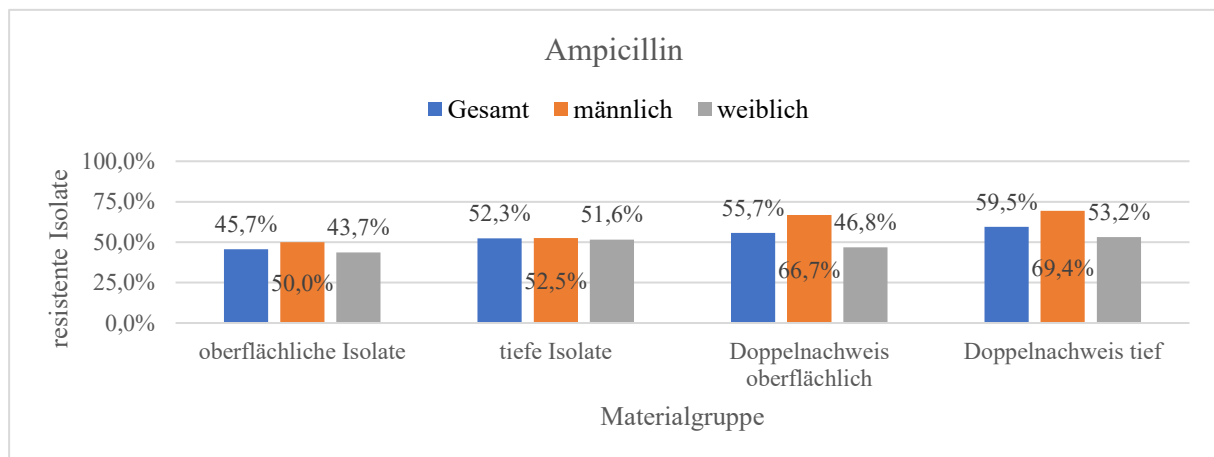
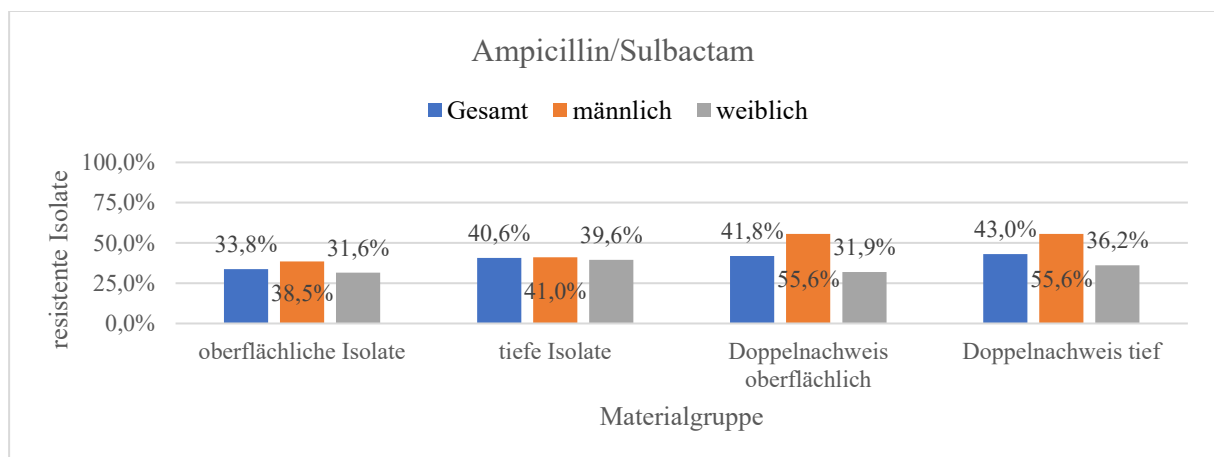
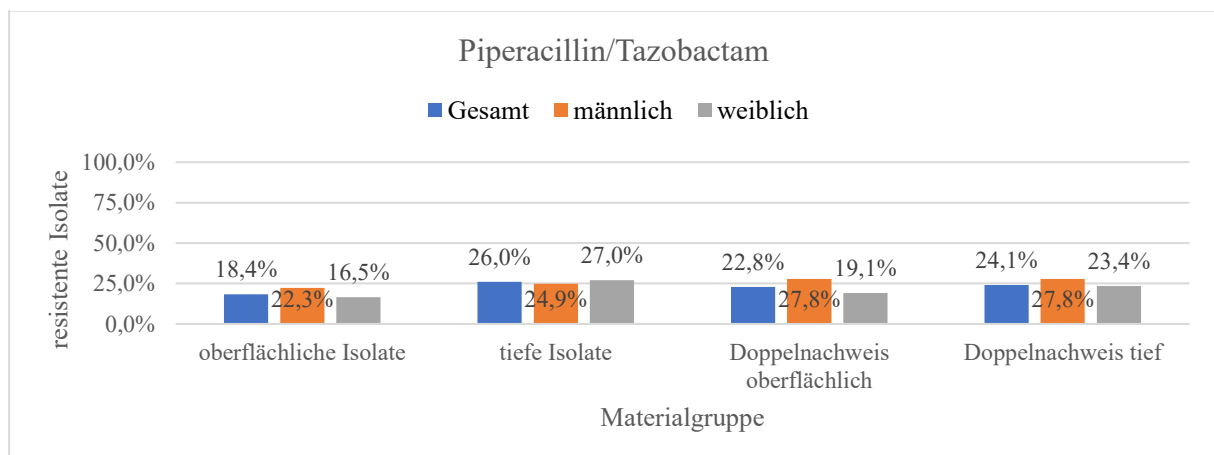
Bei Männern isolierte *E. coli*-Stämme zeigten gegenüber fast allen Antibiotikaklassen signifikant höhere Resistenzraten als dies bei Frauen der Fall war. Lediglich gegenüber Cotrimoxazol waren *E. coli*-Isolate von Frauen resistenter, ohne jedoch eine statistische Signifikanz zu erreichen. Die ohnehin äußerst geringe Resistenzrate gegenüber Fosfomycin unterschied sich zwischen beiden Geschlechtern nicht. Die genauen Zahlen zeigt Tab. 10.

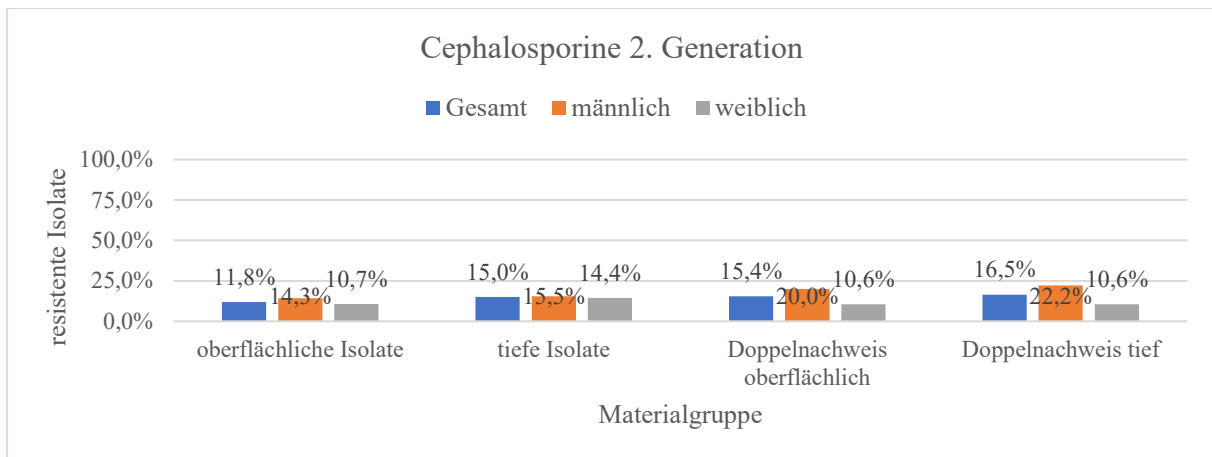
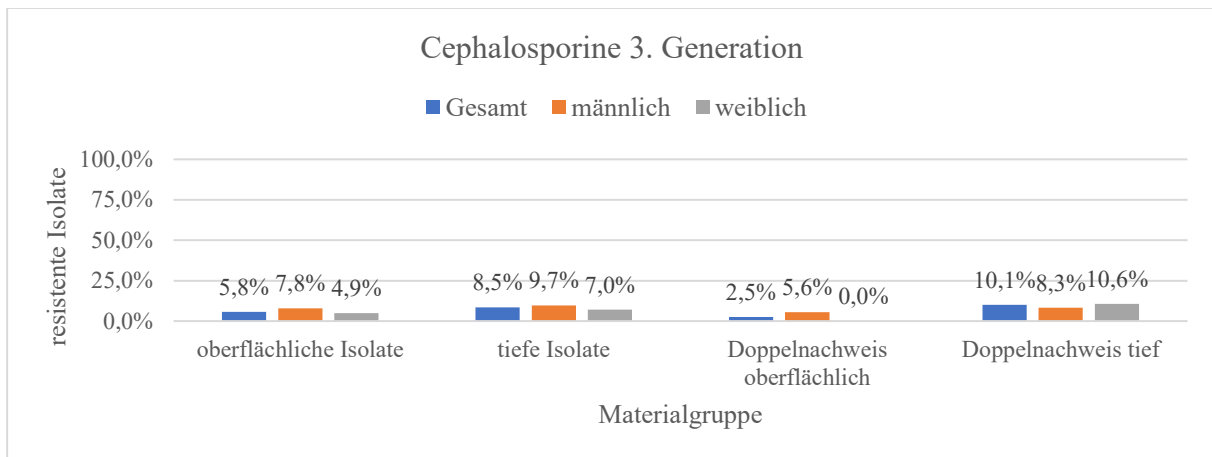
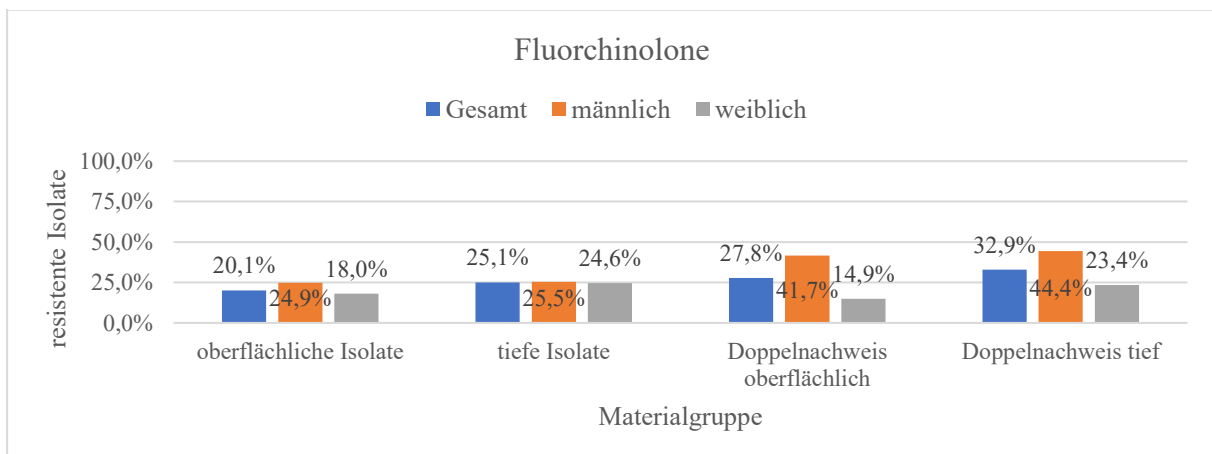
**Tabelle 10** - Durchschnittliche Resistenzlage über alle Isolate, aufgeschlüsselt nach Patientengeschlecht - Carbapeneme und Tigecyclin nicht gezeigt.

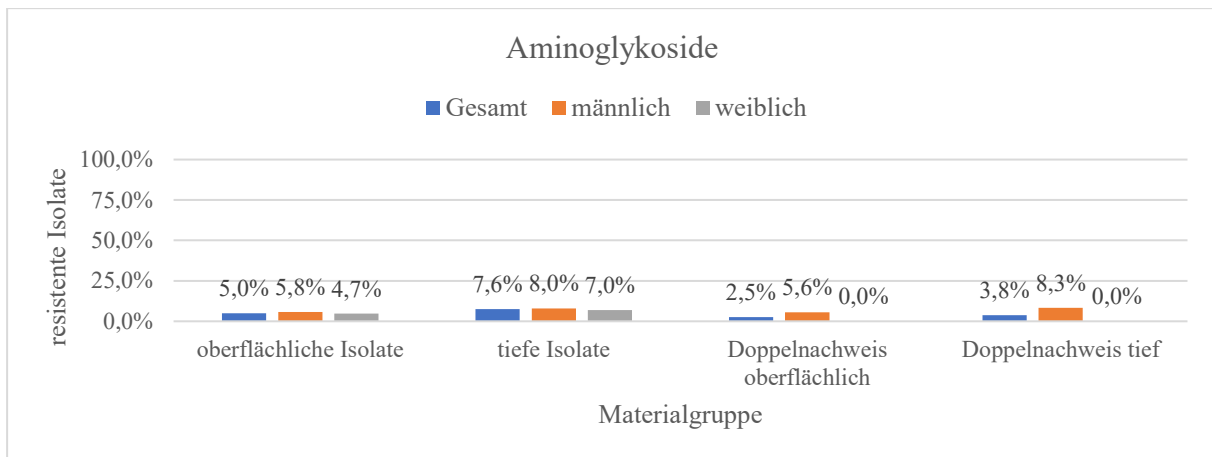
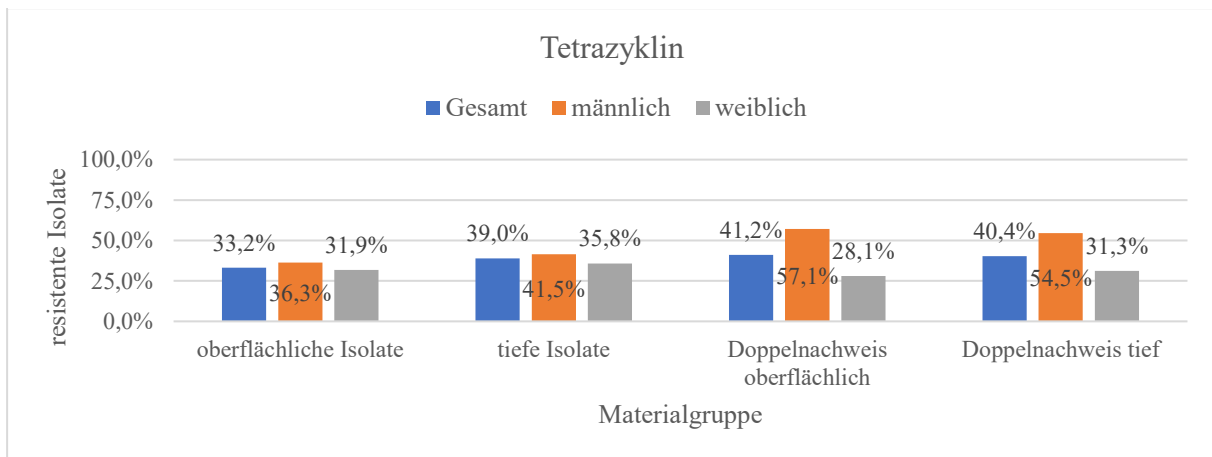
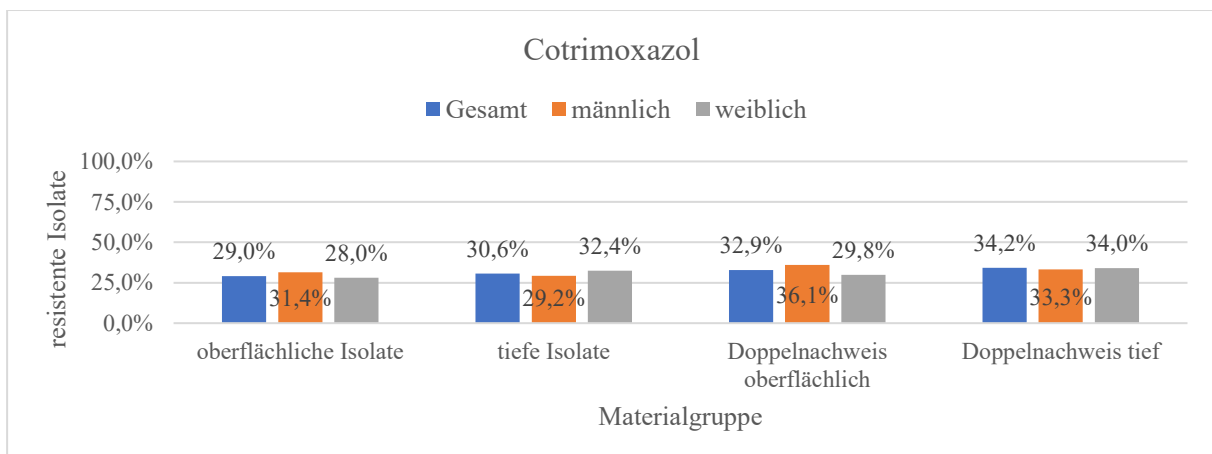
Substanz / Substanzklasse	Grund- gesamtheit	Geschlecht	
		männlich	weiblich
		n = 1.011	n = 1.627
Ampicillin	n = 2.720	<b>52 %</b> [546]	<b>45 %</b> [760]
Ampicillin/Sulbactam	n = 2.721	<b>41 %</b> [425]	<b>33 %</b> [554]
Piperacillin/Tazobactam	n = 2.719	<b>24 %</b> [247]	<b>19 %</b> [311]
Cephalosporine 2. Gen.	n = 2.718	<b>15 %</b> [159]	<b>11 %</b> [190]
Cephalosporine 3. Gen.	n = 2.721	<b>9 %</b> [89]	<b>6 %</b> [92]
Fluorchinolone	n = 2.721	<b>26 %</b> [276]	<b>19 %</b> [321]
Aminoglykoside	n = 2.721	<b>7 %</b> [70]	<b>5 %</b> [81]
Tetrazyklin	n = 1.800	<b>39 %</b> [269]	<b>32 %</b> [362]
Cotrimoxazol	n = 2.720	<b>21 %</b> [323]	<b>29 %</b> [484]
Fosfomycin	n = 915	<b>1 %</b> [2]	<b>1 %</b> [6]

Hinsichtlich des anatomischen Kompartiments, aus dem der *E. coli*-Nachweis erfolgte, zeigten insbesondere „oberflächliche“ *E. coli*-Isolate und solche aus Doppelnachweisen bei männlichen Patienten ein stärker ausgeprägtes Resistenzverhalten. Dieses Phänomen war hingegen bei Isolaten aus „tiefen“ Körperregionen deutlich geringer ausgeprägt. Lediglich gegenüber Piperacillin/Tazobactam und Cotrimoxazol fanden sich in bei Frauen gewonnenen „tiefen“ Materialien höhere Resistenzraten.

Die genauen Resistenzmuster für die einzelnen Antibiotika sind in Abb. 8 dargestellt.

**Abbildung 8** - Resistenzraten von *E. coli* gegenüber ausgewählten Antibiotika in Relation zur Materialgruppe des Nachweises, aufgeschlüsselt nach Geschlecht**Abbildung 8a** - Ampicillin**Abbildung 8b** - Ampicillin/Sulbactam**Abbildung 8c** - Piperacillin/Tazobactam

**Abbildung 8d** - Cephalosporine der 2. Generation**Abbildung 8e** - Cephalosporine der 3. Generation**Abbildung 8f** - Fluorchinolone

**Abbildung 8g - Aminoglykoside****Abbildung 8h - Tetrazyklin****Abbildung 8i - Cotrimoxazol**

### 3.1.3.4. Resistenzsituation ausgewählter Einrichtungen der UMR

In den Betrachtungen dieses Absatzes wurden die Nachweise der UAK (n = 2) und HNO (n = 1) wegen der geringen Grundgesamtheiten nicht berücksichtigt. Ebenso floss die Antibiotikagruppe der Carbapeneme mit nur einem resistenten Isolat im Studienzeitraum nicht in die Betrachtungen ein.

Die erhobenen Daten zeigten, dass zwischen den *E. coli*-Isolaten aus den UMR-Einrichtungen in den meisten Fällen ein statistisch signifikanter Unterschied im Resistenzverhalten bestand. Ausgenommen hiervon waren Piperacillin/Tazobactam, Aminoglykoside, Fosfomycin und Tigecyclin. Die Aussagekraft der Werte für die Substanzen Fosfomycin (n = 8) und Tigecyclin (n = 12) war wegen geringer Grundgesamtheiten dabei jedoch eingeschränkt.

Die Isolate aus den Intensivtherapiestationen KAIIPIT wiesen gegenüber allen getesteten Antibiotika besonders hohe Resistenzraten auf, während sich für die Isolate der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie (DUK) insgesamt die niedrigsten Resistenzen fanden. Auch am Zentrum für Nervenheilkunde (ZN) lag der Anteil der *E. coli*-Stämme mit ausgeprägten Resistenzmustern unter dem Durchschnitt.

Tab. 11 stellt die Resistenzraten der *E. coli*-Isolate aus einzelnen Bereiche der UMR gegenüber.

**Tabelle 11** - Anteil für das jeweilige Antibiotikum / die jeweilige Stoffklasse resistenter *E. coli*-Isolate bezogen auf die verschiedenen medizinischen Einrichtungen der UMR. Relative (%) Häufigkeit resistenter Isolate in Relation zur Gesamtzahl aller getesteten Isolate [X] je Einrichtung. Die Werte für Carbapeneme werden nicht gezeigt.  $p < 0,00625$  (nach Bonferroni-Korrektur). \* - signifikanter Unterschied

Substanz/ Substanz- klasse	Grund- gesamt- heit	CUK	DUK	KAI- IPIT	OUK	STR	UKJ	UUK	ZIM	ZN
Ampi- cillin	n = 2.720  p < 0,001 *	<b>52 %</b> [118]  n = 226	<b>33 %</b> [29]  n = 87	<b>52 %</b> [84]  n = 161	<b>43 %</b> [23]  n = 53	<b>42 %</b> [79]  n = 189	<b>48 %</b> [87]  n = 180	<b>51 %</b> [226]  n = 446	<b>52 %</b> [532]  n = 1026	<b>36 %</b> [127]  n = 349
Ampi- cillin/ Sulbac- tam	n = 2.721  p = 0,001 *	<b>41 %</b> [93]  n = 226	<b>25 %</b> [22]  n = 87	<b>44 %</b> [70]  n = 161	<b>34 %</b> [18]  n = 53	<b>33 %</b> [62]  n = 189	<b>34 %</b> [62]  n = 180	<b>38 %</b> [169]  n = 446	<b>38 %</b> [389]  n = 1027	<b>26 %</b> [93]  n = 349
Pipera- cillin/ Tazobac- tam	n = 2.719  p = 0,012	<b>22 %</b> [51]  n = 225	<b>13 %</b> [11]  n = 87	<b>29 %</b> [46]  n = 161	<b>23 %</b> [12]  n = 53	<b>20 %</b> [38]  n = 189	<b>17 %</b> [31]  n = 180	<b>22 %</b> [97]  n = 446	<b>21 %</b> [218]  n = 1027	<b>15 %</b> [53]  n = 348

Substanz/ Substanz- klasse	Grund- gesamt- -heit	CUK	DUK	KAI- IPIT	OUK	STR	UKJ	UUK	ZIM	ZN
Cephalo- sporine 3. Gen.	n = 2.721 p = 0,002 *	<b>7 %</b> [15] n = 226	<b>0 %</b> [0] n = 87	<b>8 %</b> [12] n = 161	<b>9 %</b> [5] n = 53	<b>6 %</b> [12] n = 189	<b>6 %</b> [11] n = 180	<b>9 %</b> [42] n = 446	<b>6 %</b> [63] n = 1027	<b>6 %</b> [20] n = 349
Fluor- chinolone	n = 2.721 p < 0,001 *	<b>18 %</b> [40] n = 226	<b>13 %</b> [11] n = 87	<b>24 %</b> [39] n = 161	<b>28 %</b> [15] n = 53	<b>13 %</b> [24] n = 189	<b>7 %</b> [13] n = 180	<b>25 %</b> [113] n = 446	<b>29 %</b> [298] n = 1027	<b>13 %</b> [44] n = 349
Amino- glykoside	n = 2.721 p = 0,338	<b>7 %</b> [16] n = 226	<b>2 %</b> [2] n = 87	<b>8 %</b> [13] n = 161	<b>4 %</b> [2] n = 53	<b>4 %</b> [8] n = 189	<b>3 %</b> [6] n = 180	<b>6 %</b> [25] n = 446	<b>6 %</b> [66] n = 1027	<b>4 %</b> [13] n = 349
Tetra- cyclin	n = 1.800 p < 0,001 *	<b>37 %</b> [55] n = 147	<b>26 %</b> [14] n = 87	<b>43 %</b> [48] n = 113	<b>24 %</b> [6] n = 25	<b>35 %</b> [41] n = 118	<b>27 %</b> [29] n = 109	<b>33 %</b> [98] n = 295	<b>41 %</b> [279] n = 689	<b>24 %</b> [60] n = 248
Cotrim- oxazol	n = 2.720 p = 0,005 *	<b>32 %</b> [72] n = 226	<b>25 %</b> [22] n = 87	<b>25 %</b> [40] n = 161	<b>23 %</b> [12] n = 53	<b>27 %</b> [50] n = 189	<b>30 %</b> [54] n = 180	<b>32 %</b> [142] n = 446	<b>33 %</b> [338] n = 1026	<b>22 %</b> [76] n = 349
Fosfo- mycin	n = 915 p = 0,059	<b>1 %</b> [1] n = 78	<b>0 %</b> [0] n = 30	<b>2 %</b> [1] n = 49	<b>7 %</b> [2] n = 28	<b>0 %</b> [0] n = 71	<b>1 %</b> [1] n = 70	<b>0 %</b> [0] n = 149	<b>1 %</b> [2] n = 337	<b>1 %</b> [1] n = 101
Tige- cyclin	n = 1.102 p = 0,819	<b>2 %</b> [2] n = 87	<b>0 %</b> [0] n = 30	<b>0 %</b> [0] n = 119	<b>0 %</b> [0] n = 29	<b>1 %</b> [1] n = 77	<b>0 %</b> [0] n = 70	<b>1 %</b> [1] n = 170	<b>2 %</b> [7] n = 405	<b>1 %</b> [1] n = 112

Tabelle 11 (Fortsetzung)

### 3.1.3.5. Resistenzentwicklung

Die Betrachtung der zeitlichen Entwicklung des Resistenzverhaltens erbrachte für kaum eine der untersuchten Antibiotikagruppen signifikante Änderungen der Resistenzmuster zwischen einzelnen Jahren im Untersuchungszeitraum.

Lediglich gegenüber Piperacillin/Tazobactam fand sich in den Jahren 2011 und 2012 eine signifikant höhere Resistenzrate ( $p < 0,001$ , vgl. Tab. 12). Diese glich sich jedoch im Jahr 2013 wieder den niedrigeren Werten aus den Vorjahren 2009 und 2010 an.

Mit der regelhaften Resistenztestung gegen Fosfomycin wurde erst im Jahr 2012 begonnen, sodass nur für zwei Jahre Daten vorlagen. Ebenso war Tetrazyklin ab 2013 kein Bestandteil der routinemäßig angefertigten Antibiogramme mehr, sodass hier nur Aussagen für den

Zeitraum von 2009 bis 2012 getroffen werden konnten. Allerdings zeigte sich in diesem Zeitraum ein leichter, aber kontinuierlicher Abfall der Resistenzraten von 37 % im Jahr 2009 auf 31 % im Jahr 2012. Gegenüber Tigecyclin traten resistente Isolate erst ab dem Jahr 2012 auf.

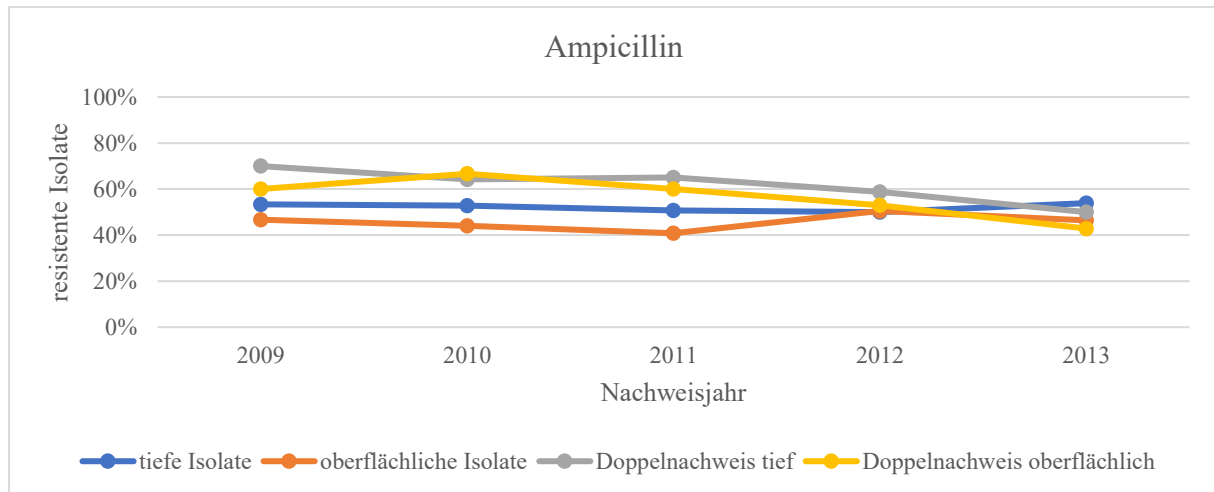
Bei Betrachtung des zeitlichen Verlaufes des Resistenzverhaltens in Relation zum Nachweisort ließ sich für *E. coli*-Isolate aus Doppelnachweisen eine deutliche Abnahme der durchschnittlichen Resistenzrate über die Jahre erkennen. So waren „tiefe“ Isolate aus Doppelnachweisen im Jahr 2009 in 50 % der Fälle resistent gegenüber Tetrazyklin, während dieser Anteil im Jahr 2012 bei nur noch 13,6 % lag (vgl. Abb. 11). Eine sukzessive Abnahme der Resistenzen bei *E. coli*-Isolaten aus Doppelnachweisen fand auch bei allen Beta-Laktam-Antibiotika und Fluorchinolonen statt. Hingegen stieg die Resistenz gegen Aminoglykoside in dieser Patientengruppe über die Jahre an.

*E. coli*-Nachweise aus nur einem anatomischen Kompartiment zeigten hingegen keine nennenswerten Veränderungen des Resistenzverhaltens im Studienzeitraum. Bis auf vereinzelte Ausnahmen wiesen dabei „tiefe“ Isolate stets eine geringere Empfindlichkeit gegenüber den getesteten Antibiotika auf als „oberflächliche“ Isolate.

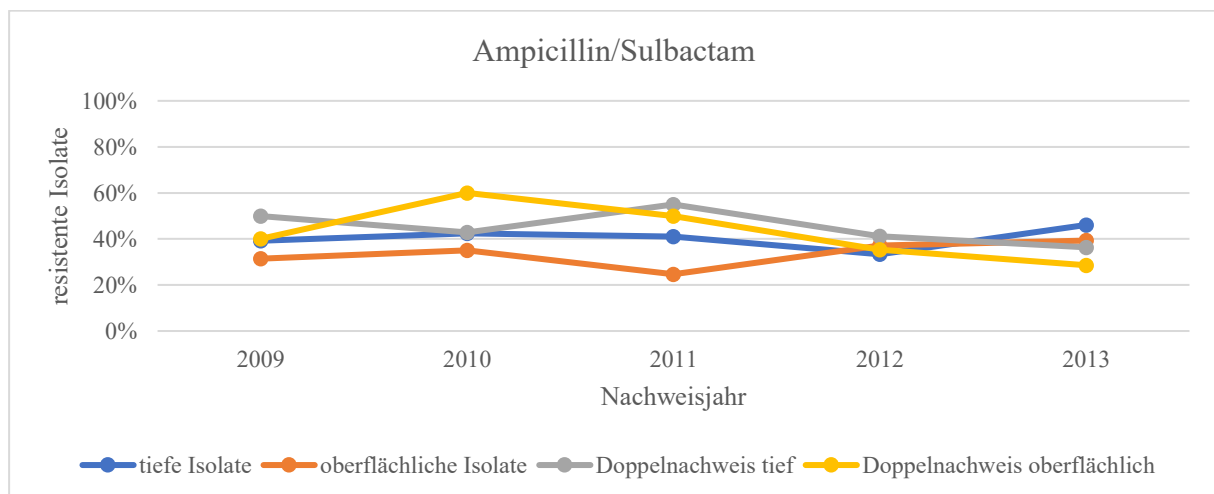
**Tabelle 12** - Darstellung der temporalen Resistenzraten aller jeweils in einem Jahr in der UMR nachgewiesenen *E. coli*-Isolate. Relative (%) und absolute [X] Häufigkeiten.  $p < 0,167$  für Tetracyclin,  $p < 0,025$  für Fosfomycin,  $p < 0,0125$  für alle übrigen Substanzen/Substanzklassen (nach Bonferroni-Korrektur). \* - signifikanter Unterschied

Substanz / Substanzklasse	Grund- gesamt- heit	Nachweisjahr				
		2009	2010	2011	2012	2013
Ampicillin	n = 2.720 p = 0,391	<b>49 %</b> [231] n = 470	<b>47 %</b> [256] n = 542	<b>45 %</b> [242] n = 539	<b>51 %</b> [284] n = 560	<b>48 %</b> [293] n = 609
Ampicillin/Sulbactam	n = 2.721 p = 0,012 (*)	<b>34%</b> [160] n = 471	<b>38 %</b> [204] n = 542	<b>31 %</b> [166] n = 539	<b>36 %</b> [203] n = 560	<b>40 %</b> [246] n = 609
Piperacillin/Tazobactam	n = 2.719 p < 0,001 (*)	<b>17 %</b> [79] n = 471	<b>17 %</b> [94] n = 542	<b>22 %</b> [120] n = 537	<b>29 %</b> [161] n = 560	<b>17 %</b> [104] n = 609
Cephalosporine 2. Generation	n = 2.718 p = 0,600	<b>13 %</b> [64] n = 471	<b>14 %</b> [76] n = 542	<b>12 %</b> [63] n = 538	<b>14 %</b> [77] n = 560	<b>12 %</b> [70] n = 607
Cephalosporine 3. Generation	n = 2.721 p = 0,771	<b>6 %</b> [27] n = 471	<b>7 %</b> [39] n = 542	<b>6 %</b> [32] n = 539	<b>7 %</b> [41] n = 560	<b>7%</b> [42] n = 609
Carbapeneme	n = 2.720 p = 0,402	<b>0 %</b> [0] n = 471	<b>0 %</b> [1] n = 541	<b>0 %</b> [0] n = 539	<b>0 %</b> [0] n = 560	<b>0 %</b> [0] n = 608
Fluorchinolone	n = 2.721 p = 0,178	<b>24 %</b> [114] n = 471	<b>25 %</b> [134] n = 542	<b>21 %</b> [112] n = 539	<b>21 %</b> [116] n = 560	<b>20 %</b> [121] n = 609
Aminoglykoside	n = 2.721 p = 0,387	<b>6 %</b> [29] n = 471	<b>7 %</b> [35] n = 542	<b>4 %</b> [21] n = 539	<b>6 %</b> [33] n = 560	<b>5 %</b> [33] n = 609
Tetrazyklin	n = 1.800 p = 0,026	<b>37 %</b> [174] n = 471	<b>39 %</b> [211] n = 542	<b>31 %</b> [169] n = 539	<b>31 %</b> [77] n = 248	-
Cotrimoxazol	n = 2.720 p = 0,374	<b>31 %</b> [146] n = 470	<b>32 %</b> [175] n = 542	<b>29 %</b> [154] n = 539	<b>27 %</b> [152] n = 560	<b>30 %</b> [180] n = 609
Fosfomycin	n = 915 p = 0,974	<b>0 %</b> [0] n = 1	-	-	<b>1 %</b> [3] n = 311	<b>1 %</b> [5] n = 603
Tigecyclin	n = 1.102 p = 0,623	<b>0 %</b> [0] n = 58	<b>0 %</b> [0] n = 72	<b>0 %</b> [0] n = 47	<b>2 %</b> [5] n = 322	<b>1 %</b> [7] n = 603

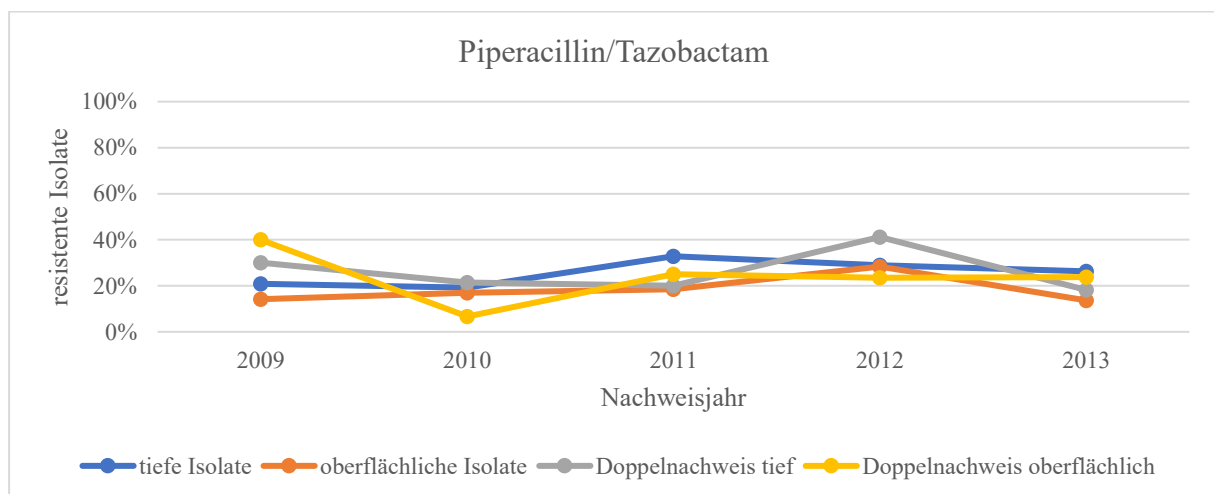
**Abbildung 9** - Grafische Darstellung der temporalen Resistenzraten der jeweils in einem Jahr in der UMR nachgewiesenen *E. coli*-Isolate in Relation zum anatomischen Kompartiment, aus dem der Nachweis erfolgte. Die Darstellung für Antibiotika, für die sich keine erkennbaren Unterschiede zwischen Isolaten von verschiedenen Nachweisorten ergaben, entfällt.



**Abbildung 9a** - Ampicillin



**Abbildung 9b** - Ampicillin/Sulbactam



**Abbildung 9c** - Piperacillin/Tazobactam

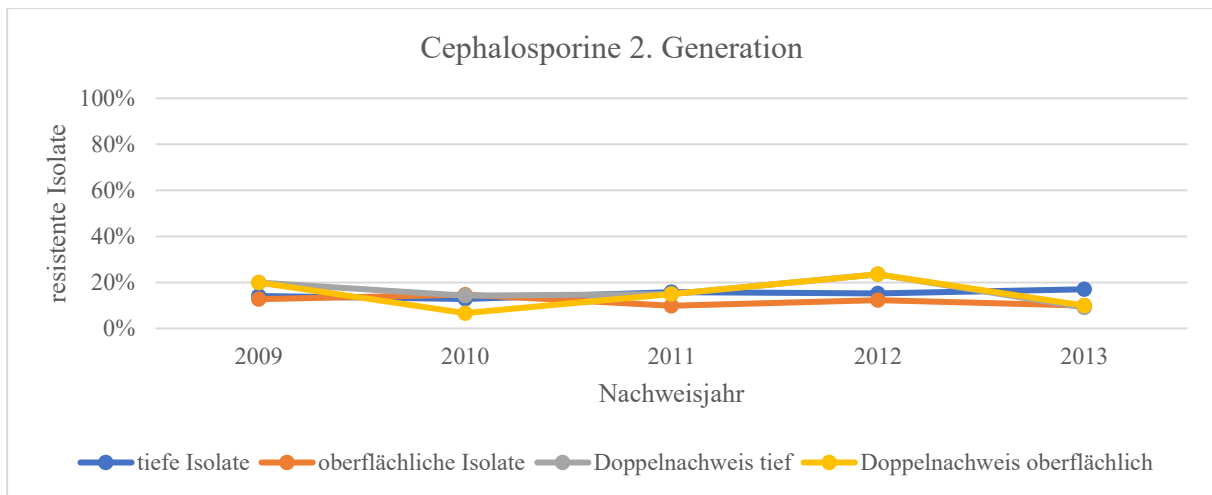


Abbildung 9d - Cephalosporine der 2. Generation

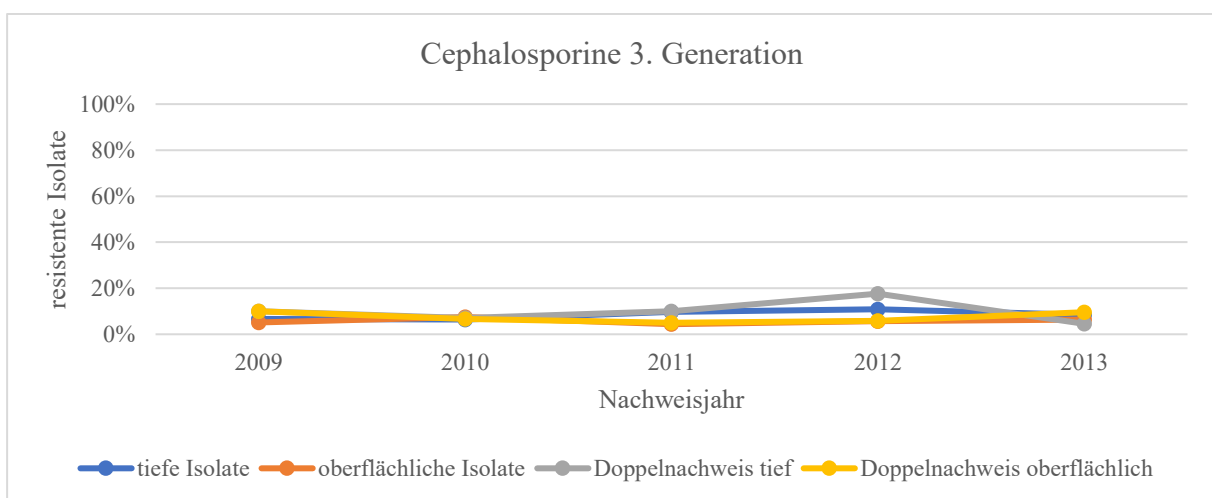


Abbildung 9e - Cephalosporine der 3. Generation

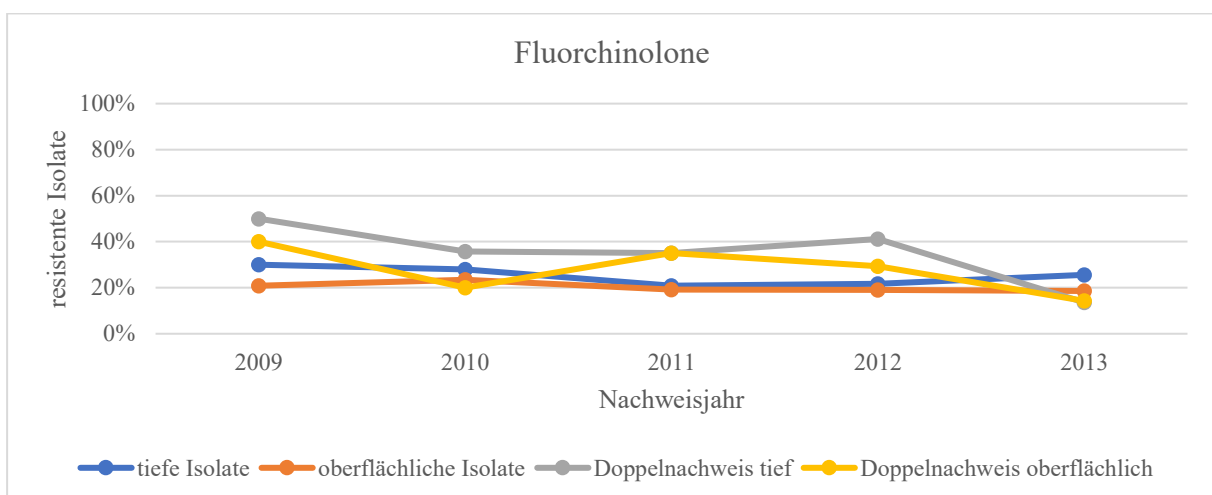


Abbildung 9f - Fluorchinolone

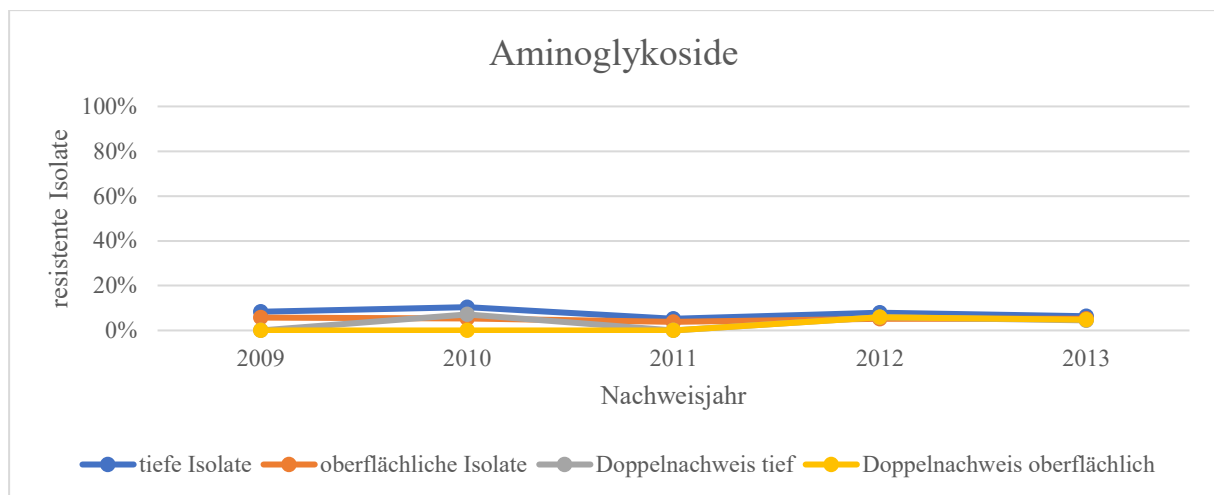


Abbildung 9g - Aminoglykoside

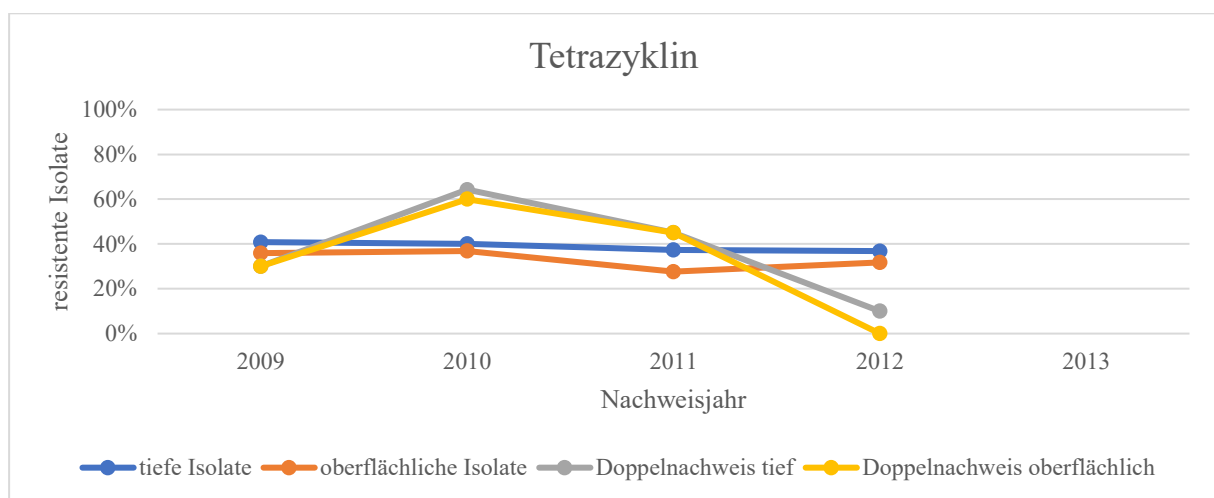


Abbildung 9h - Tetrazyklin

### 3.1.4. Epidemiologie multiresistenter Erreger

Die Definition multiresistenter Erreger ist der Einleitung (vgl. 1.3) zu entnehmen.

Insgesamt 6,4 % aller *E. coli*-Isolate in dieser Studie erfüllten die Definition der Multiresistenz. Dabei war der Anteil der resistenteren 3MRGN-Keime mit 4,2 % nahezu doppelt so groß wie die Prävalenz reiner ESBL-Stämme (2,3 %). Während des untersuchten Zeitraums wurde lediglich ein 4MRGN *E. coli*-Stamm bei einem Patienten nachgewiesen.

Hingegen war nahezu die Hälfte aller Isolate (48,3 %) vollständig sensibel gegenüber allen getesteten Antibiotika. Ein etwas geringerer Anteil (45,3 %) zeigte mindestens eine Resistenz gegenüber einem beliebigen Antibiotikum, ohne jedoch die Definition der Multiresistenz zu erfüllen.

Im zeitlichen Verlauf nahm die Prävalenz multiresistenter *E. coli*-Stämme leicht zu. Lagen die Nachweisraten für ESBL und 3MRGN im Jahr 2009 noch bei 1,9 % bzw. 3,8 %, stieg deren Anteil auf 2,6 % bzw. 4,1 % im Jahr 2013 ( $p = 0,056$  bzw.  $p = 0,437$ ). Eine analoge

Entwicklung fand sich jedoch auch bei jenen *E. coli*-Stämmen ohne nachgewiesene Resistenzen. Während im Jahr 2009 43,9 % aller Nachweise vollständig sensibel gegen alle getesteten Substanzen waren, stieg deren Anteil auf 51,7 % im Jahr 2013 ( $p = 0,011$ ).

### 3.1.5. Zusätzlich nachgewiesene Erreger

In 16,3 % aller untersuchten Materialien wurden neben *E. coli* noch weitere Erreger im untersuchten Isolat nachgewiesen.

Die Gruppe der Materialien aus oberflächlichen anatomischen Kompartimenten enthielt in diesem Fall jedoch nur oberflächliche Abstriche, da gemäß den Selektionskriterien (vgl. 2.4) Urinproben mit Nachweis weiterer Erreger ausgeschlossen wurden. Die folgende Auswertung stellt daher nicht wie bisher Isolate aus oberflächlichen und tiefen anatomischen Kompartimenten gegenüber, sondern vergleicht die vier Subgruppen oberflächliche Abstriche (entspricht der Gruppe der oberflächlichen Isolate), Atemwegssekrete, Blutkulturen und operativ gewonnene Proben (entsprechen der Gruppe der tiefen Isolate). Während nur 13 % der Blutkulturen neben *E. coli* weitere pathogene Keime enthielten, war dies bei operativ gewonnenen Proben und Atemwegssekreten in 64 % bzw. 70 % der Fall. Die Anteile der Isolate mit zusätzlich nachgewiesenen Erregern stellt Tab. 13 dar.

Innerhalb dieses Kollektivs ( $n = 1.010$ ) konnte bei 44 % ( $n = 444$ ) aller Isolate mindestens ein weiterer pathogener Erreger nachgewiesen werden. Insgesamt am häufigsten waren dies Enterokokken, gefolgt von Streptokokken und *Staphylococcus aureus*. Das Vorkommen zusätzlicher Gattungen bzw. Spezies variierte dabei zwischen den einzelnen Materialsubgruppen. Die jeweils drei häufigsten Gattungen bzw. Spezies werden in Tab. 14 gelistet.

**Tabelle 13** - Absolute und relative Häufigkeiten des Nachweises neben *E. coli* weiterer pathogener Erreger in Relation zur Art der Materialien.

Materialgruppe	Grund- gesamtheit	Isolate mit Nachweis zusätzlicher Erreger	
		Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
„oberflächliche“ Isolate	n = 269	196	<b>73 %</b>
• oberflächliche Abstriche			
„tiefe“ Isolate	n = 741	248	<b>33 %</b>
• Atemwegssekrete	n = 186	130	<b>70 %</b>
• Blutkulturen	n = 469	63	<b>13 %</b>
• operativ gewonnene Proben	n = 86	55	<b>64 %</b>
Gesamtsumme	n = 1.010	444	<b>44 %</b>

**Tabelle 14** - Häufigste neben *E. coli* nachgewiesene pathogene Erreger in absoluten Zahlen [X] bzw. in Relation (%) zur Gesamtzahl von *E. coli*-Nachweisen in der jeweiligen Materialgruppe, innerhalb derer der Nachweis erfolgte.

oberflächliche Abstriche (n = 196)		Atemwegssekrete (n = 130)	
<i>Enterococcus</i> spp.	<b>35 %</b> [68]	<i>Staphylococcus aureus</i>	<b>27 %</b> [35]
<i>Staphylococcus aureus</i>	<b>21 %</b> [42]	<i>Streptococcus</i> spp.	<b>21 %</b> [27]
<i>Streptococcus</i> spp.	<b>19 %</b> [38]	<i>Candida</i> spp.	<b>19 %</b> [25]
Blutkulturen (n = 63)		operativ gewonnene Proben (n = 55)	
<i>Enterococcus</i> spp.	<b>35 %</b> [22]	<i>Enterococcus</i> spp.	<b>44 %</b> [24]
<i>Staphylococcus</i> spp.	<b>25 %</b> [16]	<i>Streptococcus</i> spp.	<b>31 %</b> [17]
<i>Streptococcus</i> spp.	<b>16 %</b> [10]	<i>Candida</i> spp.	<b>16 %</b> [9]

Am häufigsten ließen sich Enterokokken gemeinsam mit *E. coli* nachweisen. Lediglich Atemwegssekrete enthielten in der Mehrzahl der Fälle zusätzlich *Staphylococcus aureus*. Bemerkenswert war das Vorkommen von Hefepilzen der Gattung *Candida* in Atemwegssekreten und operativ gewonnenen Proben.

### 3.1.6. Entzündungsparameter

Für alle in der Studie eingeschlossenen Patienten wurden mithilfe der Swisslab-Laborsoftware jene Laborparameter abgefragt, die Hinweise auf das Bestehen einer Entzündung gaben. Dies waren die Leukozytenzahl, das C-reaktive Protein (CRP) sowie das Procalcitonin (PCT). Zur genaueren Abschätzung der Schwere der ablaufenden Entzündungsreaktion wurden die Parameter CRP und PCT in Abhängigkeit von der pathologischen Wertausprägung in drei Gruppen eingeteilt. Für die Leukozytenzahl wurden lediglich gegenüber dem Normbereich erniedrigte oder erhöhte Werte registriert (Referenzwerte vgl. 10.5).

Auch hier schwankten die jeweiligen Grundgesamtheiten, da nicht bei allen Patienten stets alle drei Parameter bestimmt wurden. Insbesondere das Procalcitonin wurde vorrangig nur bei Patienten mit schwerer systemischer Infektion erfasst, sodass sich hierfür nur eine begrenzte Aussagekraft im Vergleich mit den anderen Laborparametern ergab.

#### 3.1.6.1. Leukozyten

Die Leukozytenzahl im peripheren Blut (white bloodcell count, WBC), wurde für n = 2.495 Patienten mit *E. coli*-Nachweis jeweils zum Zeitpunkt der mikrobiologischen Untersuchung bzw. innerhalb eines Zeitfensters von  $\pm$  einem Tag bestimmt. Dies entsprach einem Anteil von 94,6 % aller Patienten.

Die Leukozytenzahl war in der Gruppe der Patienten mit *E. coli*-Nachweis aus einem tiefen anatomischen Kompartiment deutlich häufiger erhöht (vgl. Tab. 15). Dies betraf sowohl isoliert „tiefe“ Nachweise (62,0 %), als auch die Gruppe der Doppelnachweise (68,3%). Der Unterschied zur Patientengruppe mit „oberflächlichem“ *E. coli*-Nachweis war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ). Zwischen Patienten mit ausschließlich „tiefem“ *E. coli*-Nachweis und jenen mit Doppelnachweisen ließ sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied feststellen ( $p = 0,027$ ).

**Tabelle 15** - Verteilung der Leukozytenzahlen im peripheren Blut in Relation zur Patientengruppe. Relative (%) und absolute [X] Häufigkeiten.

Patientengruppe	Grund- gesamtheit	Leukozyten [ $10^9/l$ ]		
		erniedrig [< 4]	normal [4 - 9]	erhöht [> 9]
		n = 166	n = 1.031	n = 1.298
Nachweis eines oberflächlichen Isolats	n = 1.758	4 % [75]	48 % [847]	48 % [836]
Nachweis eines tiefen Isolats	n = 655	12 % [79]	26 % [170]	62 % [406]
Doppelnachweis	n = 82	15 % [12]	17 % [14]	68 % [56]
Gesamtsumme	n = 2.495	7 %	41 %	52 %

### 3.1.6.2. C-reaktives Protein (CRP)

Das C-reaktive Protein (CRP) ist bei vielen bakteriellen Infektionen erhöht, steigt jedoch erst mit einer gewissen Latenz an (Robriquet et al. 2013). Im untersuchten Patientengut wurde in n = 2.540 Fällen (96,3 %) dieser Entzündungsparameter bestimmt.

Der Status des CRP-Wertes im untersuchten Patientengut zum Zeitpunkt des *E. coli*-Nachweises verhielt sich ähnlich der Leukozytenzahl im peripheren Blut. Während in der Gruppe der Patienten mit oberflächlichen Isolaten in fast zwei Drittel aller Fälle (65,3 %) das CRP normwertig oder nur leicht erhöht war, gingen in der Patientengruppe mit Isolaten aus tiefen Kompartimenten bzw. mit Doppelnachweisen jeweils als Ausdruck der systemischen Infektion über die Hälfte der Fälle mit einem starken Erhöhung des CRP einher.

**Tabelle 16** - Kategorisierte Verteilung der Konzentrationen des C-reaktiven Proteins im peripheren Blut in Relation zur Patientengruppe. Relative (%) und absolute [X] Häufigkeiten.

Patientengruppe	Grund- gesamtheit	CRP Gruppe [mg/l]			
		normal [< 5]	leicht erhöht [5 - 50]	deutlich erhöht [51 - 100]	stark erhöht [> 100]
		n = 518	n = 837	n = 349	n = 836
Nachweis eines oberflächlichen Isolats	n = 1.846	<b>27 %</b> [501]	<b>38 %</b> [706]	<b>12 %</b> [219]	<b>23 %</b> [420]
Nachweis eines tiefen Isolats	n = 614	<b>3 %</b> [16]	<b>20 %</b> [120]	<b>18 %</b> [113]	<b>60 %</b> [365]
Doppelnachweis	n = 80	<b>1 %</b> [1]	<b>14 %</b> [11]	<b>21 %</b> [17]	<b>64 %</b> [51]
Gesamtsumme	n = 2.540	<b>20 %</b>	<b>33 %</b>	<b>14 %</b>	<b>33 %</b>

**3.1.6.3. Procalcitonin (PCT)**

Im vorliegenden Patientengut wurde PCT in 10,1 % aller Fälle mitbestimmt. Bei lediglich einem der 267 Patienten mit *E. coli*-Nachweis lag der Wert im Normbereich, alle anderen zeigten eine PCT-Erhöhung.

Diese war in der Gruppe der Patienten mit oberflächlichen Isolaten in 91,8 % nur als leicht (0,07 - 10 ng/l) zu bewerten. Bei Patienten mit tiefen Isolaten waren dagegen die PCT-Werte bei 34 bis 44 % deutlich oder stark erhöht, wobei lediglich zwölf Personen eine starke Erhöhung des PCT (> 100 ng/l) aufwiesen.

**Tabelle 17** - Kategorisierte Verteilung der Procalcitonin-Konzentrationen im peripheren Blut in Relation zur Patientengruppe. Relative (%) und absolute [X] Häufigkeiten.

Patientengruppe	Grund- gesamtheit	PCT Gruppe [ng/l]			
		normal [< 0,06]	leicht erhöht [0,07-10]	deutlich erhöht [10,01- 100]	stark erhöht [> 100]
		n = 1	n = 192	n = 62	n = 12
Nachweis eines oberflächlichen Isolats	n = 73	<b>0 %</b> [0]	<b>92 %</b> [67]	<b>6 %</b> [4]	<b>3 %</b> [2]
Nachweis eines tiefen Isolats	n = 176	<b>1 %</b> [1]	<b>65 %</b> [115]	<b>28 %</b> [50]	<b>6 %</b> [10]
Doppelnachweis	n = 18	<b>0 %</b> [0]	<b>56 %</b> [10]	<b>44 %</b> [8]	<b>0 %</b> [0]
Gesamtsumme	n = 267	<b>0 %</b>	<b>72 %</b>	<b>23 %</b>	<b>5 %</b>

### 3.2. Kohorte 2 - Daten von Patienten mit vollständig auswertbaren Krankenakten

#### 3.2.1. Beschreibung der Kohorte

Aus der oben beschriebenen Kohorte wurden mittels der unter 2.2 beschriebenen Kriterien insgesamt 905 Patienten extrahiert, um die detaillierten Informationen mit einem vertretbaren Zeitaufwand erheben zu können. In dieser Untergruppe lag das mittlere Alter zum Nachweiszeitpunkt bei  $69,6 \pm 15,1$  Jahren. Auch hier waren Frauen mit einem Anteil von 56,5 % häufiger vertreten als Männer. Das Durchschnittsalter lag um 7,3 Jahre über dem der Gesamtheit der in die Studie inkludierten Patienten.

**Tabelle 18** - Verteilung von Geschlecht und Alter in der Kohorte der Patienten mit vollständig auswertbaren Krankenakten. Relative (%) und absolute [X] Häufigkeiten.

Patientengruppe	Anzahl Patienten	Durchschnittsalter in Jahren ( $\bar{x} \pm s$ )	Geschlecht	
			männlich	weiblich
Nachweis eines oberflächlichen Isolats	<b>53 %</b> [482]	$70,0 \pm 16,3$	<b>31 %</b> [148]	<b>69 %</b> [334]
Nachweis eines tiefen Isolats	<b>39 %</b> [353]	$69,8 \pm 13,4$	<b>62 %</b> [217]	<b>39 %</b> [136]
Doppelnachweis	<b>8 %</b> [70]	$65,5 \pm 14,4$	<b>41 %</b> [29]	<b>59 %</b> [41]
Gesamtsumme	<b>100 %</b> [905]	$69,6 \pm 15,1$	<b>44 %</b> [394]	<b>56 %</b> [511]

**Tabelle 19** - Zuordnung der Patienten mit vollständig auswertbaren Krankenakten zu den medizinischen Einrichtungen der UMR sowie der daraus generierten und hier verarbeiteten Datensätze [X]. In den Patientengruppen „oberflächliche Isolate“ und „tiefe Isolate“ entspricht die Patientenzahl der Zahl der Datensätze.

Einrichtung der UMR	Anzahl Patienten [Datensätze]			
	Gesamt	Nachweis aus oberflächlichem anatomischen Kompartiment	Nachweis aus tiefem anatomischen Kompartiment	Doppelnachweis
CUK	n = 101 [106]	66	28	7 [12]
UUK	n = 110 [131]	46	44	20 [41]
KAIIPIT	n = 150 [157]	15	131	4 [11]
ZIM	n = 544 [581]	355	150	39 [76]
Gesamtsumme	n = 905 [975]	482	353	70 [140]

#### 3.2.2. Zeitspanne stationäre Aufnahme - Materialgewinnung

Die Zeitspanne von der stationären Aufnahme des Patienten bis zur Abnahme des jeweiligen Materials betrug durchschnittlich  $4,7 \pm 9,3$  Tage. Bei Patienten mit Isolaten aus tiefen Kompartimenten (n = 423) war der Zeitraum mit rund  $6,0 \pm 10,1$  Tagen länger als bei

Patienten mit oberflächlichen Nachweisen ( $n = 552$ ,  $\bar{x} \pm s = 3,7 \pm 8,4$  d). Insgesamt 35 % aller Isolate wurden bereits am Aufnahmetag gewonnen („tiefe“ Isolate 37 %, „oberflächliche“ Isolate 34 %), während die maximale Zeitspanne vom Aufnahmezeitpunkt des Patienten bis zur Materialgewinnung von diesen bei „tiefen“ Isolaten 70 Tage und bei „oberflächlichen“ Isolaten 86 Tage betrug.

### 3.2.3. Hauptdiagnose / Behandlungsanlass

Die Erfassung des Behandlungsanlasses erfolgte aus der jeweiligen Patientenakte. Im Interesse einer höheren Übersichtlichkeit wurden die Hauptdiagnosen einem Fachgebiet zugeordnet und entsprechend gruppiert (vgl. 10.4).

Insgesamt dominierten, gemittelt über alle Einrichtungen der UMR, urologische (20 %) und gastroenterologische Behandlungsanlässe (19 %) gefolgt von systemischen Infektionen (17 %). Diese drei Diagnosegruppen machten somit gemeinsam über die Hälfte aller Behandlungsanlässe aus (56 %).

Innerhalb der verschiedenen Einrichtungen der UMR fand sich erwartungsgemäß eine unterschiedliche Verteilung der Hauptdiagnosen der Patienten. So wurden in der Klinik und Poliklinik für Urologie (UUK) 56 % der erfassten Patienten wegen einer diesem Fachgebiet zuzuordnenden Diagnose behandelt. Ein ähnliches Bild zeigte sich in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie (CUK). Hier dominierten gastroenterologische Probleme als führende Behandlungsanlässe, gefolgt von lokalen Infektionen. Letztere kamen an dieser Klinik im Vergleich mit anderen Einrichtungen überproportional häufig vor (23 % vs. 1-3 %).

Ebenfalls nennenswert war das Vorliegen einer Neoplasie als Hauptdiagnose, welches vor allem für die operativ tätigen Abteilungen UUK (26 %) und CUK (20 %) galt.

Im erfassten Patientengut des Zentrums für Innere Medizin überwogen dagegen systemische Infektionen gefolgt von urologischen und gastroenterologischen Erkrankungen.

Die interdisziplinären Intensivstationen der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie wiesen hinsichtlich der Behandlungsanlässe eine sehr heterogene Verteilung mit leichtem Überwiegen gastroenterologischer Hauptdiagnosen auf.

Eine Übersicht der prozentualen Verteilung aller Behandlungsanlässe in Relation zur behandelnden Einrichtung der UMR gibt Tab. 20.

**Tabelle 20** - Hauptdiagnosen der Patienten mit vollständig auswertbaren Krankenakten in Relation zur behandelnden medizinischen Einrichtung der UMR. Relative (%) und absolute [X] Häufigkeiten.

Hauptdiagnose zur stationären Behandlung (wenn nicht „Infektion“ bzw. „Neoplasie“ entsprechend dem medizinischen Fachgebiet)	Grundgesamtheit	CUK	KAIIPIT	UUK	ZIM	Gesamt
		n = 101	n = 150	n = 110	n = 544	n = 905
Endokrinologie	n = 4	<b>2 %</b> [2]	<b>0 %</b> [0]	<b>0 %</b> [0]	<b>0 %</b> [2]	<b>0 %</b> [4]
Gastroenterologie	n = 169	<b>42 %</b> [42]	<b>21 %</b> [31]	<b>1 %</b> [1]	<b>18 %</b> [95]	<b>19 %</b> [169]
Hämatologie	n = 11	<b>0 %</b> [0]	<b>0 %</b> [0]	<b>0 %</b> [0]	<b>2 %</b> [11]	<b>1 %</b> [11]
Kardiologie	n = 80	<b>1 %</b> [1]	<b>14 %</b> [21]	<b>0 %</b> [0]	<b>11 %</b> [58]	<b>9 %</b> [80]
Infektion lokal	n = 31	<b>23 %</b> [23]	<b>1 %</b> [2]	<b>3 %</b> [3]	<b>1 %</b> [3]	<b>3 %</b> [31]
Infektion systemisch	n = 156	<b>6 %</b> [6]	<b>11 %</b> [16]	<b>10 %</b> [11]	<b>23 %</b> [123]	<b>17 %</b> [156]
Neoplasie	n = 104	<b>20 %</b> [20]	<b>11 %</b> [16]	<b>26 %</b> [28]	<b>7 %</b> [40]	<b>12 %</b> [104]
Neurologie	n = 23	<b>0 %</b> [0]	<b>15 %</b> [23]	<b>0 %</b> [0]	<b>0 %</b> [0]	<b>3 %</b> [23]
Orthopädie	n = 24	<b>3 %</b> [3]	<b>12 %</b> [18]	<b>1 %</b> [1]	<b>0 %</b> [2]	<b>3 %</b> [24]
Pneumologie	n = 80	<b>0 %</b> [0]	<b>6 %</b> [9]	<b>0 %</b> [0]	<b>13 %</b> [71]	<b>9 %</b> [80]
Urologie	n = 173	<b>1 %</b> [1]	<b>1 %</b> [1]	<b>56 %</b> [62]	<b>20 %</b> [109]	<b>20 %</b> [173]
Sonstige	n = 50	<b>3 %</b> [3]	<b>9 %</b> [13]	<b>4 %</b> [4]	<b>6 %</b> [30]	<b>6 %</b> [50]

Zur Ergänzung der oben aufgeführten Zahlen werden im Folgenden die Behandlungsanlässe in Relation zum anatomischen Nachweisort der von den Patienten gewonnenen *E. coli*-Isolate dargestellt. Die absoluten Zahlen der jeweils nachgewiesenen Materialien und deren Zuordnung zu einer Materialgruppe sind unter 10.1 aufgeführt.

Isolate aus tiefen anatomischen Kompartimenten waren in ca. einem Drittel aller Fälle mit einer systemischen Infektion als Behandlungsanlass assoziiert. Nachweise, die aus oberflächlichen anatomischen Kompartimenten erbracht wurden, ließen sich hingegen am häufigsten (26 %) Patienten mit urologischer Hauptdiagnose zuordnen. Dieses Bild zeigte

sich auch bei Patienten mit Doppelnachweis aus beiden anatomischen Kompartimenten. Hier überwogen die systemischen Infektionen (39 %) und Erkrankungen des Urogenitalsystems (20 %).

**Tabelle 21** - Hauptdiagnosen der Patienten mit vollständig auswertbaren Krankenakten in Relation zum anatomischen Nachweisort der von den Patienten gewonnenen *E. coli*-Isolate. Relative (%) und absolute [X] Häufigkeiten.

Hauptdiagnose zur stationären Behandlung (wenn nicht „Infektion“ bzw. „Neoplasie“ entsprechend dem medizinischen Fachgebiet)	Grundgesamtheit	Isolate aus tiefen Kompartimenten	Isolate aus oberflächlichen Kompartimenten	Doppelnachweis
		n = 353	n = 482	n = 70
Endokrinologie	n = 4	1 % [2]	0 % [2]	0 % [0]
Gastroenterologie	n = 169	16 % [56]	22 % [107]	9 % [6]
Hämatologie	n = 11	0 % [0]	0 % [7]	6 % [4]
Kardiologie	n = 80	6 % [22]	12 % [56]	3 % [2]
Infektion lokal	n = 31	3 % [11]	3 % [16]	6 % [4]
Infektion systemisch	n = 156	32 % [113]	3 % [16]	39 % [27]
Neoplasie	n = 104	9 % [32]	12 % [60]	17 % [12]
Neurologie	n = 23	6 % [21]	0 % [1]	1 % [1]
Orthopädie	n = 24	5 % [18]	1 % [6]	0 % [0]
Pneumologie	n = 80	9 % [33]	10 % [47]	0 % [0]
Urologie	n = 173	9 % [32]	26 % [127]	20 % [14]
Sonstige	n = 50	4 % [13]	8 % [37]	0 % [0]

In Abhängigkeit des Patientengeschlechts fanden sich kaum relevante Unterschiede in der Verteilung der Behandlungsanlässe. Frauen wurden häufiger aufgrund einer kardiologischen oder urologischen Problematik stationär behandelt, während bei Männern geringfügig öfter orthopädische Hauptdiagnosen vorlagen. Aufgrund der teilweise geringen Grundgesamtheiten ist die Aussagekraft für bestimmte Bereiche jedoch eingeschränkt.

Tab. 22 listet die genaue Verteilung der Hauptdiagnosen in Relation zum Geschlecht auf.

**Tabelle 22** - Hauptdiagnosen der Patienten mit vollständig auswertbaren Krankenakten in Relation zum Geschlecht der Patienten. Relative (%) und absolute [X] Häufigkeiten.

Hauptdiagnose zur stationären Behandlung (wenn nicht „Infektion“ bzw. „Neoplasie“ entsprechend dem medizinischen Fachgebiet)	Grundgesamtheit	Geschlecht	
		männlich	weiblich
		n = 394	n = 511
Endokrinologie	n = 4	1 % [3]	0 % [1]
Gastroenterologie	n = 169	18 % [72]	19 % [97]
Hämatologie	n = 11	1 % [5]	1 % [6]
Kardiologie	n = 80	5 % [21]	12 % [59]
Infektion lokal	n = 31	5 % [20]	2 % [11]
Infektion systemisch	n = 156	18 % [69]	17 % [87]
Neoplasie	n = 104	14 % [54]	10 % [50]
Neurologie	n = 23	3 % [12]	2 % [11]
Orthopädie	n = 24	5 % [18]	1 % [6]
Pneumologie	n = 80	9 % [36]	9 % [44]
Urologie	n = 173	17 % [65]	21 % [108]
Sonstige	n = 50	5 % [19]	6 % [31]

Die Einzelbetrachtung der Hauptdiagnosen am Beispiel der Diagnose „Urosepsis“ brachte zutage, dass insgesamt 93 Patienten der Kohorte 2 (10,3 %) deshalb stationär behandelt wurden. Davon zeigten jedoch nur 25 Patienten eine Urosepsis-typische Befundkonstellation mit *E. coli*-Nachweis aus einer Urinprobe und einer Blutkultur. Beim überwiegenden Teil der Patienten (71 %) konnte *E. coli* nur aus einem tiefen anatomischen Kompartiment isoliert werden. Lediglich bei zwei Patienten lag nur ein „oberflächlicher“ Nachweis vor.

Umgekehrt bedeutete dies, dass nur bei 27 % der 55 Patienten mit Urosepsis-typischer Konstellation tatsächlich eine Urosepsis als Hauptdiagnose gelistet war.

### 3.2.4. Nebendiagnosen

In Ergänzung zum Behandlungsanlass wurden auch relevante Nebendiagnosen der Patienten erfasst. Die Einordnung in Diagnosegruppen erfolgte analog zur Hauptdiagnose. Zusätzlich wurden hier auch Krankheitsbilder erfasst, die als Behandlungsanlass nicht gelistet waren (vgl. 10.4). Außerdem war eine Mehrfachnennung aller relevanten Nebendiagnosen des Patienten möglich, sodass einem Patienten mehrere Diagnosegruppen zugewiesen werden konnten.

Über das gesamte Patientengut gemittelt fiel eine deutliche Dominanz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, bei mehr als zwei Dritteln (69 %) aller Patienten, auf. Diese Zahl war in allen

Einrichtungen der UMR relativ konstant mit einem erwartungsgemäßen Peak im Patientengut des Zentrums für Innere Medizin (75 %) und dem geringsten Anteil (40 %) in der Klinik für Chirurgie.

Etwa die Hälfte aller Patienten (49 %) wiesen zudem eine urologische Nebendiagnose auf. Während sich im Patientengut der Perioperativen Intensivtherapiestationen (35 %) und der Klinik für Urologie (31 %) in jeweils etwa einem Drittel urologische Begleiterkrankungen fanden, wurden diese bei Patienten des Zentrums für Innere Medizin fast doppelt so häufig (61 %) angegeben.

Endokrinologische Krankheitsbilder spielten zwar als Behandlungsanlass nur eine untergeordnete Rolle, mehr als ein Drittel aller Patienten (35 %) über alle Abteilungen der UMR hinweg hatten jedoch eine dieser Fachrichtung zuzuordnende Nebendiagnose.

Die prozentualen Anteile der Nebendiagnosen der Patienten mit vollständig auswertbaren Krankenakten in Relation zur behandelnden medizinischen Einrichtung der UMR zeigt Tab. 23.

**Tabelle 23** - Nebendiagnosen der Patienten mit vollständig auswertbaren Krankenakten in Relation zur behandelnden medizinischen Einrichtung der UMR. Relative (%) und absolute [X] Häufigkeiten.

Nebendiagnosen (sofern nicht „Infektion“ oder „Neoplasie“ entsprechend dem medizinischen Fachgebiet; Mehrfachnennungen möglich)	Grund- gesamt- heit	CUK	KAIIPIT	UUK	ZIM	Gesamt
		n = 101	n = 150	n = 110	n = 544	n = 905
Endokrinologie	n = 320	<b>23 %</b> [23]	<b>30 %</b> [45]	<b>25 %</b> [27]	<b>41 %</b> [225]	<b>35 %</b> [320]
Gastroenterologie	n = 84	<b>7 %</b> [7]	<b>19 %</b> [29]	<b>1 %</b> [1]	<b>9 %</b> [47]	<b>9 %</b> [84]
Hämatologie	n = 3	<b>0 %</b> [0]	<b>0 %</b> [0]	<b>1 %</b> [1]	<b>0 %</b> [2]	<b>0 %</b> [3]
Kardiologie	n = 620	<b>40 %</b> [40]	<b>65 %</b> [98]	<b>68 %</b> [75]	<b>75 %</b> [407]	<b>69 %</b> [620]
Infektion lokal	n = 28	<b>11 %</b> [11]	<b>5 %</b> [7]	<b>1 %</b> [1]	<b>2 %</b> [9]	<b>3 %</b> [28]
Infektion systemisch	n = 87	<b>3 %</b> [3]	<b>38 %</b> [57]	<b>5 %</b> [5]	<b>4 %</b> [22]	<b>10 %</b> [87]
Neoplasie	n = 58	<b>4 %</b> [4]	<b>5 %</b> [7]	<b>11 %</b> [12]	<b>6 %</b> [35]	<b>6 %</b> [58]
Neurologie	n = 25	<b>0 %</b> [0]	<b>7 %</b> [11]	<b>2 %</b> [2]	<b>2 %</b> [12]	<b>3 %</b> [25]
Pneumologie	n = 214	<b>8 %</b> [8]	<b>52 %</b> [78]	<b>2 %</b> [2]	<b>23 %</b> [126]	<b>24 %</b> [214]
Urologie	n = 434	<b>14 %</b> [14]	<b>35 %</b> [52]	<b>31 %</b> [34]	<b>61 %</b> [334]	<b>48 %</b> [434]

Bei Betrachtung der angegebenen Nebendiagnosen der Patienten mit vollständig auswertbaren Krankenakten in Relation zum anatomischen Nachweisort der von den Patienten gewonnenen *E. coli*-Isolate zeigten sich kaum signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Es fiel allerdings analog zur Betrachtung der Hauptdiagnose auf, dass die Häufigkeit von Nebendiagnosen einer systemischen Infektion bei Patienten mit *E. coli*-Nachweis aus einem oberflächlichen anatomischen Kompartiment (3 %) wesentlich geringer war als bei Patienten, von denen ein Nachweis aus einer „tiefen“ Lokalisation (19 % bzw. 13 %) vorlag.

**Tabelle 24** - Nebendiagnosen der Patienten mit vollständig auswertbaren Krankenakten in Relation zum anatomischen Nachweisort der von den Patienten gewonnenen *E. coli*-Isolate. Relative (%) und absolute [X] Häufigkeiten.

Nebendiagnosen (weitere Legende siehe Tab. 23)	Grund- gesamt- heit	Isolate aus tiefen Kompartimenten	Isolate aus oberflächlichen Kompartimenten	Doppelnachweis
		n = 353	n = 482	n = 70
Endokrinologie	n = 320	<b>34 %</b> [119]	<b>37 %</b> [177]	<b>34 %</b> [344]
Gastroenterologie	n = 84	<b>14 %</b> [50]	<b>7 %</b> [32]	<b>3 %</b> [4]
Hämatologie	n = 3	<b>0 %</b> [1]	<b>0 %</b> [0]	<b>3 %</b> [4]
Kardiologie	n = 620	<b>70 %</b> [248]	<b>67 %</b> [325]	<b>67 %</b> [96]
Infektion lokal	n = 28	<b>2 %</b> [8]	<b>4 %</b> [19]	<b>1 %</b> [2]
Infektion systemisch	n = 87	<b>19 %</b> [66]	<b>3 %</b> [12]	<b>13 %</b> [20]
Neoplasie	n = 58	<b>7 %</b> [23]	<b>7 %</b> [32]	<b>4 %</b> [5]
Neurologie	n = 25	<b>3 %</b> [10]	<b>3 %</b> [14]	<b>1 %</b> [2]
Pneumologie	n = 214	<b>33 %</b> [117]	<b>17 %</b> [83]	<b>20 %</b> [29]
Urologie	n = 434	<b>39 %</b> [138]	<b>56 %</b> [271]	<b>36 %</b> [49]

In der geschlechtsgetrennten Aufschlüsselung der Nebendiagnosen überwogen für Frauen urologische und endokrinologische Nebendiagnosen. Im Gegensatz dazu waren Männer häufiger begleitend von systemischen Infektionen betroffen. Für alle anderen Diagnosegruppen unterschied sich die geschlechtsspezifische Verteilung nur marginal. Die genaue Verteilung der Nebendiagnosen in Abhängigkeit des Patientengeschlechts ist in Tab. 25 dargestellt.

**Tabelle 25** - Nebendiagnosen der Patienten mit vollständig auswertbaren Krankenakten in Relation zum Geschlecht der Patienten. Relative (%) und absolute [X] Häufigkeiten.

Nebendiagnosen (weitere Legende siehe Tab. 23)	Grund- gesamt- heit	Geschlecht	
		männlich	weiblich
		n = 394	n = 511
Endokrinologie	n = 320	<b>31 %</b> [123]	<b>39 %</b> [197]
Gastroenterologie	n = 84	<b>11 %</b> [43]	<b>8 %</b> [41]
Hämatologie	n = 3	<b>0 %</b> [1]	<b>0 %</b> [2]
Kardiologie	n = 620	<b>65 %</b> [257]	<b>71 %</b> [363]
Infektion lokal	n = 28	<b>3 %</b> [12]	<b>3 %</b> [16]
Infektion systemisch	n = 87	<b>14 %</b> [53]	<b>7 %</b> [34]
Neoplasie	n = 58	<b>7 %</b> [29]	<b>6 %</b> [29]
Neurologie	n = 25	<b>3 %</b> [11]	<b>3 %</b> [14]
Pneumologie	n = 214	<b>26 %</b> [104]	<b>22 %</b> [110]
Urologie	n = 434	<b>37 %</b> [147]	<b>56 %</b> [287]

### 3.2.5. Dauer des stationären Aufenthaltes

Die Dauer des stationären Aufenthaltes ist die Zeitspanne zwischen dem in der Patientenakte angegebenen Datum der stationären Aufnahme und dem der Entlassung aus der stationären Behandlung der UMR. In  $n = 4$  Fällen fand innerhalb des erfassten 60-Tage-Zeitraums eine zwischenzeitliche Entlassung aus dem Krankenhaus statt. Diese wurde in der weiteren Auswertung der Einfachheit halber nicht berücksichtigt.

Die mittlere Aufenthaltsdauer aller Patienten betrug  $17,6 \pm 20,3$  Tage. Patienten mit einem *E. coli*-Nachweis aus einem tiefen Kompartiment bzw. mit einem Doppelnachweis wiesen mit durchschnittlich 22,6 bzw. 23,2 Tagen im Mittel eine um 9,4 bzw. 10 Tage längere Verweildauer als Patienten mit „oberflächlichem“ *E. coli*-Nachweis ( $13,2 \pm 12,0$  Tage) auf (vgl. Tab. 26).

Wurde ein Patient auf einer der Intensivtherapiestation der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie behandelt, betrug die durchschnittliche Liegedauer auf dieser Station  $34,6 \pm 32,1$  Tage und lag damit deutlich über der mittleren Gesamtliegedauer aller Patienten der UMR von  $17,6 \pm 20,3$  Tagen.

Patienten des Zentrums für Innere Medizin wiesen mit durchschnittlich  $13,0 \pm 12,1$  Tagen die im Vergleich kürzesten stationären Aufenthalte auf. Eine Übersicht über die durchschnittliche Aufenthaltsdauer der einzelnen Einrichtungen der UMR gibt Tab. 27.

Männliche Patienten wurden im Schnitt etwa  $6,5 \pm 12$  Tage länger stationär behandelt als Frauen (vgl. Tab. 28).

**Tabelle 26** - Durchschnittliche stationäre Verweildauer sowie minimale und maximale Verweildauer der Patienten mit vollständig auswertbaren Krankenakten in Relation zur Patientengruppe.  $\bar{x}$  - Mittelwert,  $s$  - Standardabweichung

Patientengruppe	Anzahl	$\bar{x} \pm s$	Min [d]	Max [d]
Nachweis eines oberflächlichen Isolats	$n = 482$	$13,2 \pm 12,0$	1	92
Nachweis eines tiefen Isolats	$n = 353$	$22,6 \pm 26,0$	1	292
Doppelnachweis	$n = 69$	$23,2 \pm 25,1$	2	105
Gesamt	$n = 904$	$17,6 \pm 20,3$	1	292

**Tabelle 27** - Durchschnittliche stationäre Verweildauer sowie minimale und maximale Verweildauer der Patienten mit vollständig auswertbaren Krankenakten in Relation zur medizinischen Einrichtung der UMR.  $\bar{x}$  - Mittelwert,  $s$  - Standardabweichung

Einrichtung der UMR	Anzahl	$\bar{x} \pm s$	Minimum [d]	Maximum [d]
CUK	$n = 101$	$21,9 \pm 21,5$	1	156
KAIIPIT	$n = 150$	$34,6 \pm 32,1$	1	292
UUK	$n = 109$	$13,3 \pm 17,2$	1	105
ZIM	$n = 544$	$13,0 \pm 12,1$	1	124

**Tabelle 28** - Durchschnittliche stationäre Verweildauer sowie minimale und maximale Verweildauer der Patienten mit vollständig auswertbaren Krankenakten in Relation zum Geschlecht.  $\bar{x}$  - Mittelwert,  $s$  - Standardabweichung

Geschlecht	Anzahl	$\bar{x} \pm s$	Minimum [d]	Maximum [d]
männlich	n = 393	21,3 $\pm$ 25,9	1	292
weiblich	n = 511	14,8 $\pm$ 13,9	1	113

### 3.2.6. Begleitumstände vor dem *E. coli*-Nachweis

Den folgenden Betrachtungen verschiedener dem *E. coli*-Nachweis vorausgegangener Maßnahmen und Prozeduren wurden auf Grundlage der Anzahl der den Patienten zuzuordnenden Nachweisen (n = 975) der Kohorte 2 erstellt. Für Patienten mit einem „Doppelnachweis“ wurden demnach jeweils beide Datensätze einbezogen, da diese zum Teil zu unterschiedlichen Zeitpunkten oder in verschiedenen Bereichen der UMR erbracht wurden.

#### 3.2.6.1. Verlegung vor dem *E. coli*-Nachweis

In n = 128 Fällen (13,1 %) erfolgte während der stationären Behandlung eine Verlegung innerhalb der UMR vor dem *E. coli*-Nachweis. Dies betraf signifikant häufiger Patienten, bei denen *E. coli* im Folgenden aus einem tiefen anatomischen Kompartiment isoliert wurde (23,2 %,  $p < 0,001$ ).

**Tabelle 29** - Relative (%) und absolute [X] Häufigkeiten einer Verlegung innerhalb der UMR vor dem *E. coli*-Nachweis in Relation zur Patientengruppe.

Patientengruppe	Grundgesamt-heit	Keine Verlegung vor dem Nachweis	Verlegung vor dem Nachweis
		n = 847	n = 128
Nachweis eines oberflächlichen Isolats	n = 482	93 % [449]	7 % [33]
Nachweis eines tiefen Isolats	n = 353	77 % [271]	23 % [82]
Doppelnachweis	n = 140	91 % [127]	9 % [13]
Gesamtsumme	n = 975	87 % [847]	13 % [128]

#### 3.2.6.2. ITS-Aufenthalt vor dem *E. coli*-Nachweis

Ein dem *E. coli*-Nachweis vorausgehender Aufenthalt auf einer Intensivtherapiestation ließ sich in 175 von 975 erfassten Fällen feststellen (18 %). Es bestanden deutliche Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Während mehr als jeder dritte Patient (36 %) mit *E. coli*-Nachweis aus einem tiefen anatomischen Kompartiment vor der Materialgewinnung auf einer ITS behandelt wurde, lag die Rate in der Gruppe der Patienten mit „oberflächlichem“ Nachweis mit 5 % signifikant niedriger ( $p < 0,001$ ). Patienten, bei

denen ein Nachweis aus beiden anatomischen Kompartimenten erfolgte, erhielten in 18 % der Fälle eine dem Nachweis vorangehende Intensivtherapie.

**Tabelle 30** - Relative (%) und absolute [X] Häufigkeiten eines ITS-Aufenthaltes vor dem *E. coli*-Nachweis in Relation zur Patientengruppe.

Patientengruppe	Grundgesamt- heit	Kein ITS Aufenthalt	ITS Aufenthalt
		n = 800	n = 175
Nachweis eines oberflächlichen Isolats	n = 482	<b>95 %</b> [459]	<b>5 %</b> [23]
Nachweis eines tiefen Isolats	n = 353	<b>64 %</b> [226]	<b>36 %</b> [127]
Doppelnachweis	n = 140	<b>82 %</b> [115]	<b>18 %</b> [25]
Gesamtsumme	n = 975	<b>82 %</b> [800]	<b>18 %</b> [175]

### 3.2.6.3. Operation vor dem *E. coli*-Nachweis

Als Operationen werden für diese Analyse alle Prozeduren gezählt, für die im Krankenblatt ein OP-Bericht vorlag.

Im Kollektiv von Patienten mit vollständig auswertbarer Krankenakte wurden 16,4 % operiert, bevor im anschließenden 10-Tages-Zeitraum ein Nachweis von *E. coli* erbracht wurde. Nach vorangegangenen Operationen beliefen sich die Nachweisraten für *E. coli* aus oberflächlichen und tiefen anatomischen Kompartimenten auf 12 % bzw. 23 %.

**Tabelle 31** - Relative (%) und absolute [X] Häufigkeiten einer Operation vor dem *E. coli*-Nachweis in Relation zur Patientengruppe.

Patientengruppe	Grundgesamt- heit	keine OP	OP
		n = 815	n = 160
Nachweis eines oberflächlichen Isolats	n = 482	<b>88 %</b> [423]	<b>12 %</b> [59]
Nachweis eines tiefen Isolats	n = 353	<b>77 %</b> [272]	<b>23 %</b> [81]
Doppelnachweis	n = 140	<b>82 %</b> [120]	<b>18 %</b> [20]
Gesamtsumme	n = 975	<b>84 %</b> [815]	<b>16 %</b> [160]

### 3.2.6.4. Körperkerntemperatur vor dem Nachweis

Bei den untersuchten Patienten wurde auch die in einem Zeitraum eines Tages vor bis zur Stunde der mikrobiologischen Materialgewinnung gemessene Körperkerntemperatur erfasst. Lag diese über 38,5°C, so wurde dies als Fieber klassifiziert. Dies betraf insgesamt 15,7 % der Patienten.

Am höchsten lag die Rate mit 38,6 % in der Gruppe der „Doppelnachweise“, gefolgt von den „tiefen“ Isolaten (21 %). Bei *E. coli*-Nachweis aus einem oberflächlichen anatomischen

Kompartiment wiesen lediglich 5,2 % der Patienten vor dem Nachweis eine Temperatur über 38,5°C auf.

**Tabelle 32** - Relative (%) und absolute [X] Häufigkeiten von Patienten mit einer Körperkerntemperatur > 38,5°C vor dem *E. coli*-Nachweis in Relation zur Patientengruppe.

Patientengruppe	Grundgesamt-heit	kein Fieber	Fieber > 38,5°C
		n = 747	n = 134
Nachweis eines oberflächlichen Isolats	n = 466	<b>95 %</b> [437]	<b>5 %</b> [29]
Nachweis eines tiefen Isolats	n = 347	<b>79 %</b> [269]	<b>21 %</b> [78]
Doppelnachweis	n = 68	<b>61 %</b> [41]	<b>39 %</b> [27]
Gesamtsumme	n = 881	<b>78 %</b> [747]	<b>16 %</b> [134]

### 3.2.7. Art der Zuweisung der Patienten in die stationäre Behandlung

Die Zuweisungsart der Patienten wurde unterschieden in:

- Aufnahme aus dem ambulanten Sektor (A; n = 761) - Einweisung des Patienten aus der Häuslichkeit, kein vorangegangener stationärer Kontakt zu Einrichtungen des Gesundheitswesens innerhalb der letzten 60 Tage,
- Aufnahme aus einem Pflegeheim (P; n = 79) - Einweisung des Patienten aus einer stationären Pflegeeinrichtung, die der Patient bewohnt,
- Verlegung von extern (V; n = 65) - Verlegung des Patienten aus einem anderen Krankenhaus oder einer anderweitigen stationären Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. Reha-Kliniken), dort vorausgegangener stationärer Aufenthalt beliebiger Dauer.

**Tabelle 33** - Relative (%) und absolute [X] Häufigkeiten der Art der Zuweisung von Patienten mit vollständig auswertbaren Krankenakten in die stationäre Behandlung in Relation zur Patientengruppe.

Patientengruppe	Grundgesamt-heit	Einweisungsart		
		A	P	V
		n = 761	n = 79	n = 65
Nachweis eines oberflächlichen Isolats	n = 482	<b>83 %</b> [399]	<b>12 %</b> [59]	<b>5 %</b> [24]
Nachweis eines tiefen Isolats	n = 353	<b>84 %</b> [296]	<b>6 %</b> [20]	<b>11 %</b> [37]
Doppelnachweis	n = 70	<b>94 %</b> [66]	<b>0 %</b> [0]	<b>6 %</b> [4]
Gesamtsumme	n = 905	<b>84 %</b> [761]	<b>9 %</b> [79]	<b>7 %</b> [65]

Der überwiegende Teil der Patienten wurde, unabhängig von der Patientengruppe, aus dem ambulanten Sektor zugewiesen. Bewohner von Pflegeheimen zeigten am häufigsten eine *E. coli*-Infektion in oberflächlichen anatomischen Kompartimenten. Doppelnachweise fanden sich in dieser Gruppe nicht. Auffällig war ebenfalls, dass 11 % der Patienten, bei denen *E. coli* aus einem tiefen anatomischen Kompartiment isoliert werden konnte, bereits vor der

Behandlung an der UMR stationär in einer anderen Einrichtung des Gesundheitswesens therapiert wurden.

### 3.2.8. Art der Entlassung aus der stationären Behandlung / Behandlungsergebnis

Die Entlassungsart wurde analog zur Aufnahmeart klassifiziert. Hier ergaben sich folgende Kategorien:

- Entlassung in die Häuslichkeit (H; n = 640) - Entlassung nach Hause, sofern der Patient nicht Bewohner einer stationären Pflegeeinrichtung war,
- Entlassung in ein Pflegeheim (P; n = 88) - Entlassung in eine stationäre Pflegeeinrichtung,
- Verlegung nach extern (V; n = 68) - Verlegung in ein anderes Krankenhaus oder eine andere stationäre Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. Reha-Klinik, Hospiz), ausgenommen Pflegeheime,
- Tod (T; n = 107) - Tod des Patienten während des erfassten stationären Aufenthaltes an der UMR.

**Tabelle 34** - Relative (%) und absolute [X] Häufigkeiten des Behandlungsergebnisses von Patienten mit vollständig auswertbaren Krankenakten in Relation zur Patientengruppe.

Patientengruppe	Grundgesamt- heit	Entlassungsart			
		H	P	V	T
		n = 640	n = 88	n = 68	n = 107
Nachweis eines oberflächlichen Isolats	n = 482	77 % [370]	14 % [66]	4 % [17]	6 % [27]
Nachweis eines tiefen Isolats	n = 353	61 % [214]	6 % [20]	13 % [47]	20 % [72]
Doppelnachweis	n = 70	80 % [56]	3 % [2]	6 % [4]	11 % [8]
Gesamtsumme	n = 905	71 % [640]	10 % [88]	7% [68]	12 % [107]

Der überwiegende Teil (71 %) aller Patienten wurde in die Häuslichkeit entlassen. Dabei traten Unterschiede in Abhängigkeit des Nachweisortes von *E. coli* auf (77 % bei „oberflächlichem“ Nachweis vs. 61 % bei „tiefem“ Nachweis).

Die Letalität aller erfassten Patienten lag bei 12 %. Während jene mit einem *E. coli*-Nachweis aus oberflächlichen Kompartimenten in 6 % der Fälle während des stationären Aufenthaltes verstarben, war die Sterblichkeit bei Patienten mit einem „tiefen“ Nachweis mit 20 % wesentlich höher. Die Letalität bei *E. coli*-Doppelnachweis lag mit 11 % zwischen den anderen Patientengruppen.

Die übrigen Entlassungsarten unterschieden sich nur marginal zwischen den einzelnen Patientengruppen. Allerdings wurden Patienten mit einem „tiefen“ *E. coli*-Nachweis häufiger verlegt.

Stellt man die Entlassungsart in Relation zur Einweisungsart dar, ergeben sich die in Tab. 35 gezeigten Zahlen.

**Tabelle 35** - Darstellung der Entlassungsart von Patienten mit vollständig auswertbaren Krankenakten in Relation zur Art der Einweisung. H - Entlassung in die Häuslichkeit, P - Entlassung in ein Pflegeheim, V - Verlegung in eine andere stationäre Einrichtung, T - Tod des Patienten. Relative (%) und absolute [X] Häufigkeiten.

Einweisungsart	Grundgesamt- heit	Entlassungsart			
		H	P	V	T
		n = 640	n = 88	n = 68	n = 107
Aufnahme aus der Häuslichkeit	n = 761	<b>80 %</b> [610]	<b>2 %</b> [14]	<b>6 %</b> [49]	<b>11 %</b> [87]
Aufnahme aus Pflegeheim	n = 79	<b>0 %</b> [0]	<b>90 %</b> [71]	<b>0 %</b> [0]	<b>10 %</b> [8]
Verlegung von extern	n = 65	<b>47 %</b> [30]	<b>5 %</b> [3]	<b>30 %</b> [19]	<b>19 %</b> [12]

Die Art der Aufnahme und der Entlassung stimmten in den meisten Fällen überein. So konnten 80 % der Patienten, die aus dem ambulanten Sektor heraus aufgenommen wurden, auch wieder nach Hause entlassen werden. Bei Pflegeheimbewohnern zeigte sich mit 90 % ein ähnliches Bild. Nahezu die Hälfte (47 %) der Patienten, die aus einer anderen stationären Einrichtung in die UMR verlegt wurden, konnten im Anschluss an die hiesige Behandlung ebenfalls nach Hause entlassen werden, während etwa ein Drittel (30 %) erneut verlegt wurde. Von den hier erfassten 903 Patienten verstarben insgesamt 107 (12 %). Die höchste Sterblichkeit (19 %) zeigten Patienten, die von außerhalb in die UMR verlegt wurden, während die Letalität von Patienten aus dem ambulanten Sektor und Pflegeheimbewohnern etwas niedriger war (11 % bzw. 10 %).

### 3.2.9. Antibiotische Therapie

Die antibiotische Therapie der Patienten mit einem *E. coli*-Nachweis und eventuell vorhandener weiterer pathogener Erreger wurde im Rahmen dieser Studie zu drei Zeitpunkten erfasst: Vor dem Nachweis, unmittelbar danach als kalkulierte Therapie sowie als gezielte Therapie nach Bekanntwerden des Resistogramms. Der Fokus lag dabei vor allem darauf, ob das primär eingesetzte Präparat nach Erhalt des genauen Resistenzmusters der Erreger gewechselt werden musste und dann tatsächlich auch wurde.

### 3.2.9.1. Kalkulierte Therapie vor dem *E. coli*-Nachweis

Fast ein Drittel aller Patienten (32 %) erhielten bereits vor Gewinnung des Nachweismaterials eine antibiotische Therapie. Erfolgte vorher noch kein anderweitiger Erregernachweis, so wurde diese als kalkuliert gewertet. Dies war in etwa 53 % der Nachweise mit Vortherapie der Fall. Im Rest der Fälle wurde z. B. ein bereits anderweitig nachgewiesener potentiell pathogener Keim therapiert. Zwischen den Patientengruppen unterschieden sich die Raten einer antibiotischen Vortherapie nur wenig.

**Tabelle 36** - Übersicht über relative (%) und absolute [X] Häufigkeiten verschiedener antibiotischer Therapiestrategien in Relation zur Patientengruppe.

Patientengruppe	Grundgesamt- heit	Anti- biotische Vor- behand- lung	Therapiebeginn nach der Materialgewinnung			Keine anti- biotische Therapie
			Gesamt	Therapie- erweiterung bei Vor- behandlung	Therapie- beginn nach der Material- gewinnung	
Nachweis eines oberflächlichen Isolats	n = 482	<b>25 %</b> [119]	<b>63 %</b> [304]	<b>5 %</b> [22]	<b>59 %</b> [282]	<b>17 %</b> [81]
Nachweis eines tiefen Isolats	n = 353	<b>38 %</b> [134]	<b>69 %</b> [242]	<b>9 %</b> [31]	<b>60 %</b> [211]	<b>2 %</b> [8]
Doppelnachweis	n = 140	<b>41 %</b> [57]	<b>56 %</b> [79]	<b>4 %</b> [5]	<b>53 %</b> [74]	<b>6 %</b> [9]
Gesamtsumme	n = 975	<b>32 %</b> [310]	<b>64 %</b> [625]	<b>6 %</b> [58]	<b>58 %</b> [567]	<b>10 %</b> [98]

### 3.2.9.2. Therapiebeginn nach dem *E. coli*-Nachweis

Insgesamt 64 % aller Patienten erhielten nach der Gewinnung des Materials für den *E. coli*-Nachweis eine antibiotische Therapie. Dabei wurde in 58 Fällen (6 %) trotz antibiotischer Vorbehandlung die Therapie nach der Materialgewinnung um mindestens ein weiteres Präparat ergänzt.

Wenn keine antibiotische Vortherapie erfolgte, begann die Therapie meist (75%) unmittelbar nach der Materialgewinnung kalkuliert, d. h. noch vor Erhalt des Resistogramms (vgl. Tab. 37). Während bei Patienten mit einem *E. coli*-Isolat aus nur einem Kompartiment in ca. 80 % der Fälle eine kalkuliert Therapie begonnen wurde, erfolgte bei Vorliegen eines Doppelnachweises in mehr als der Hälfte der Fälle erst nach Erhalt des Resistogramms eine Antibiose.

Immerhin jeder zehnte Patient wurde auch nach erfolgter mikrobiologischer Diagnostik nicht antibiotisch behandelt. Beim überwiegenden Teil nicht therapierter Patienten wurde *E. coli* in

einem oberflächlichen anatomischen Kompartiment nachgewiesen. In Fällen mit einem „tiefen“ *E. coli*-Nachweis wurden hingegen 98 % aller Patienten antibiotisch therapiert.

**Tabelle 37** - Zeitpunkt des Therapiebeginns nach dem *E. coli*-Nachweis in Abhängigkeit des Vorliegens eines Resistogramms. Relative (%) und absolute [X] Häufigkeiten.

Patientengruppe	Grundgesamt-heit	Therapiebeginn kalkuliert oder nach Resistogramm	
		Therapiebeginn kalkuliert	Therapie nach Erhalt des Resistogramms
		n = 425	n = 141
Nachweis eines oberflächlichen Isolats	n = 282	78 % [220]	22 % [62]
Nachweis eines tiefen Isolats	n = 211	81 % [170]	19 % [41]
Doppelnachweis	n = 73	48 % [35]	52 % [38]
Gesamtsumme	n = 566	75 % [425]	25 % [141]

### 3.2.9.3. Therapiewechsel

Entscheidend für den Erfolg der antibiotischen Therapie ist die Frage, ob der nachgewiesene Erreger gegenüber dem initial gewählten Antibiotikum sensibel ist. Im ausgewerteten Patientenkollektiv wurde in knapp einem Drittel der Fälle (31 %) das zunächst eingesetzte Medikament gewechselt. Bei Patienten mit *E. coli*-Nachweisen aus einem tiefen anatomischen Kompartiment war dies mit 41 % aller Fälle nahezu doppelt so häufig notwendig wie bei jenen mit Isolaten aus oberflächlichen anatomischen Kompartimenten (21 %). Der Anteil eines Therapiewechsels im Sinne der Verabreichung auf der Basis des Resistogramms lag bei Patienten mit Doppelnachweisen mit 38 % nur knapp unter dem derer mit Nachweisen ausschließlich aus tiefen Kompartimenten.

**Tabelle 38** - Relative (%) und absolute [X] Häufigkeiten eines Therapiewechsels nach dem *E. coli*-Nachweis in Relation zur Patientengruppe.

Patientengruppe	Grundgesamt-heit	Therapiewechsel ja/nein	
		Kein Wechsel	Therapiewechsel
		n = 677	n = 298
Nachweis eines oberflächlichen Isolats	n = 482	79 % [382]	21 % [100]
Nachweis eines tiefen Isolats	n = 353	59 % [208]	41 % [145]
Doppelnachweis	n = 140	62 % [87]	38 % [53]
Gesamtsumme	n = 975	69 % [677]	31 % [298]

### 3.2.9.4. Aufschlüsselung der verwendeten Antibiotika

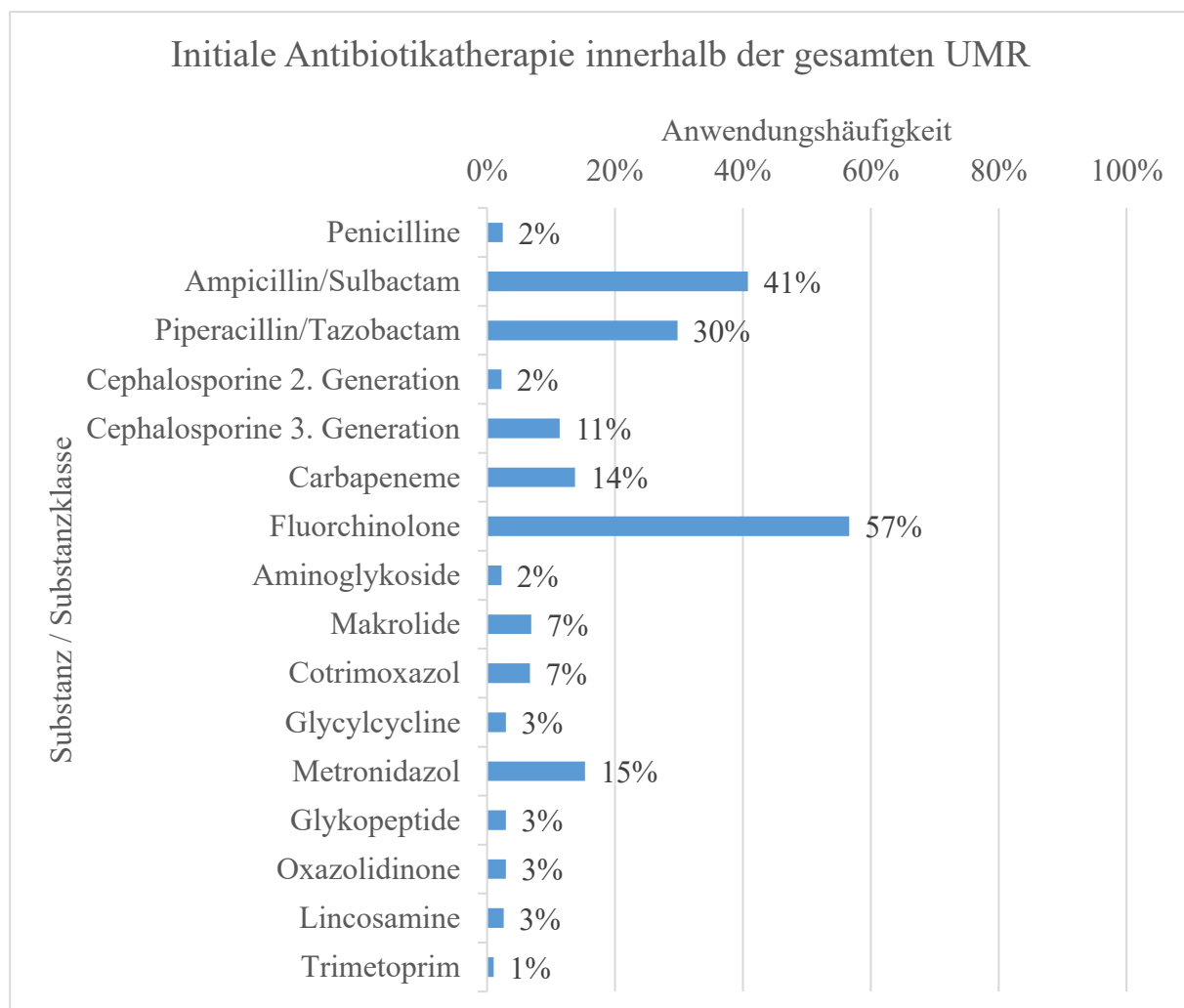
Nachfolgend soll detailliert aufgeführt werden, welche Antibiotika im Versuchszeitraum wie häufig eingesetzt wurden. Neben einer allgemeinen Betrachtung werden speziell die

Unterschiede zwischen den Patientengruppen und der Antibiotikaeinsatz in den Einrichtungen der UMR dargestellt.

### 3.2.9.4.1. Initiale Antibiotikatherapie innerhalb der gesamten UMR

Die initiale Antibiotikatherapie beinhaltete das Präparat, das dem Patienten als erstes verabreicht wurde. Dabei wurde der Zeitpunkt des Therapiebeginns an dieser Stelle vernachlässigt und keine Unterscheidung zwischen einer Mono- oder Kombinationstherapie getroffen. Es wurden nur Substanzen dargestellt, die im untersuchten Patientengut häufiger als fünfmal zur Anwendung kamen.

Über alle in dieser Studie erfassten Bereich der UMR gemittelt, dominierten Fluorchinolone als Substanzklasse der Initialtherapie (57 %), gefolgt von Penicillinen mit Betalaktamaseinhibitor. Alle weiteren Substanzgruppen wurden weitaus seltener als erstes Therapeutikum verabreicht. Abb. 10 verdeutlicht die genauen Anwendungsraten.



**Abbildung 10** - Anwendungshäufigkeit verschiedener Antibiotika(gruppen) im Rahmen der Initialtherapie, gemittelt über alle Einrichtungen der UMR im Studienzeitraum.

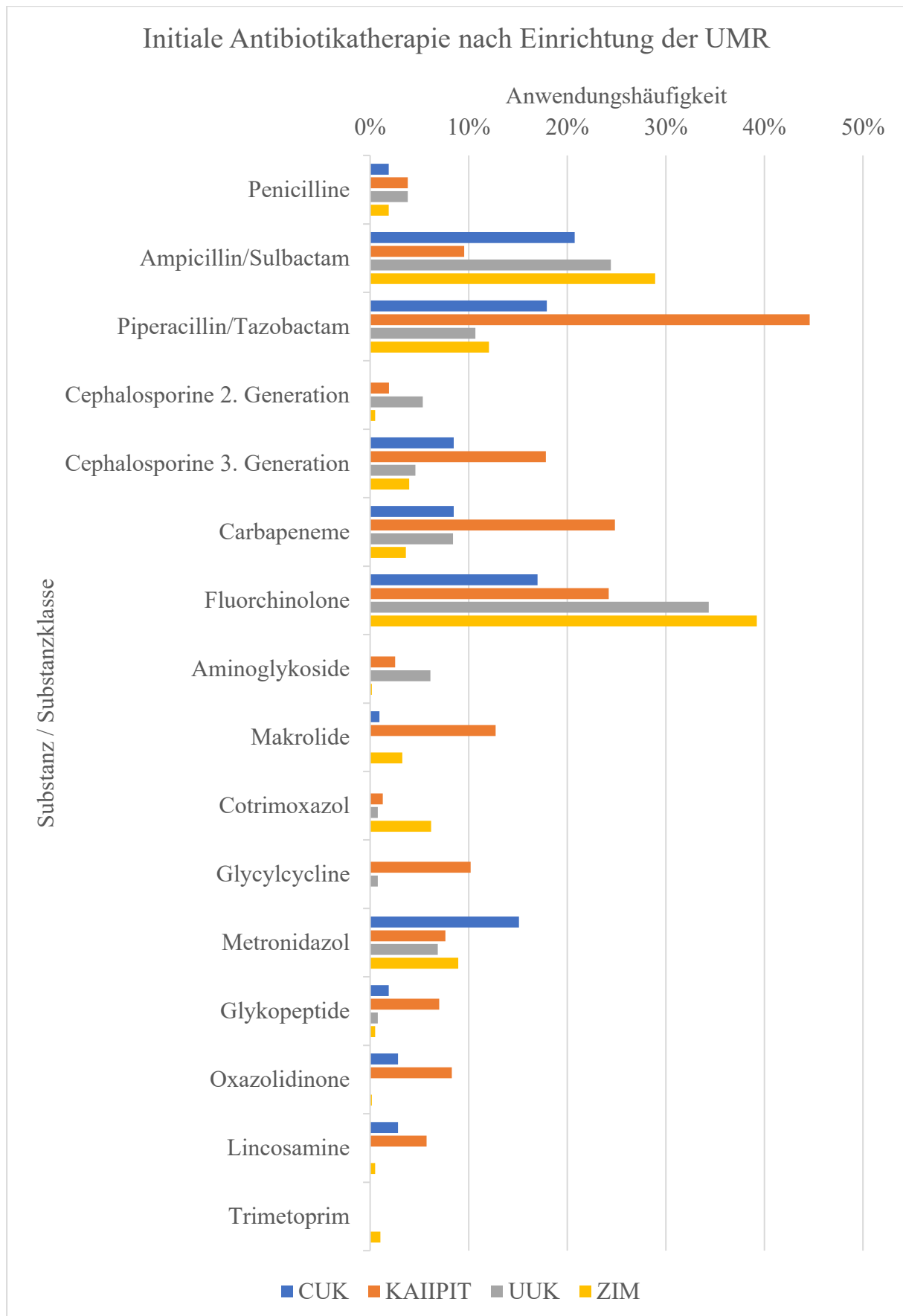
### 3.2.9.4.2. Initiale Antibiotikatherapie aufgeschlüsselt nach Einrichtungen der UMR

Verglich man die erfassten Kliniken der UMR untereinander, fanden sich sowohl Gemeinsamkeiten als auch Unterschiede im Anwendungsverhalten antibiotischer Substanzen. Die ohnehin eher selten als Initialtherapeutikum eingesetzten antibiotischen Wirkstoffklassen ließen keine nennenswerten Unterschiede zwischen den einzelnen Einrichtungen erkennen.

Anders verhielt es sich bei den Kombinationen Ampicillin/Sulbactam, Piperacillin/Tazobactam, Cephalosporinen der 3. Generation und Fluorchinolonen. Während Ampicillin/Sulbactam auf „peripheren“ Stationen mehr als 20 % der Patienten initial verabreicht wurde, fand es nur bei 10 % der Intensivpatienten Anwendung. Letztere wurden dafür häufiger mit Piperacillin/Tazobactam behandelt (45 %), welches ein breiteres Wirkspektrum besitzt. Diese Substanz kam dafür auf „peripheren“ Stationen deutlich seltener zur Anwendung. Ebenso wurden Cephalosporine der 3. Generation auf der Intensivtherapiestation der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie mehr als doppelt so häufig eingesetzt, wie in allen anderen Kliniken. Dies galt auch für typische „Reserveantibiotika“ wie Carbapeneme, Glycylcycline, Oxazolidinone und Lincosamine.

Für die insgesamt am häufigsten verabreichten Fluorchinolone zeigte sich eine Dominanz bei Patienten des Zentrums für Innere Medizin (39 %). Hier war die relative Anwendungshäufigkeit dieser Substanzklasse mehr als doppelt so hoch wie in der Klinik für Chirurgie (17 %). Außerdem erwähnenswert war die gehäufte Anwendung von Metronidazol (15 %) in der chirurgischen Universitätsklinik.

Die genauen Anwendungshäufigkeiten einzelner Substanzen innerhalb der erfassten Bereiche gibt Abb. 11 wieder.



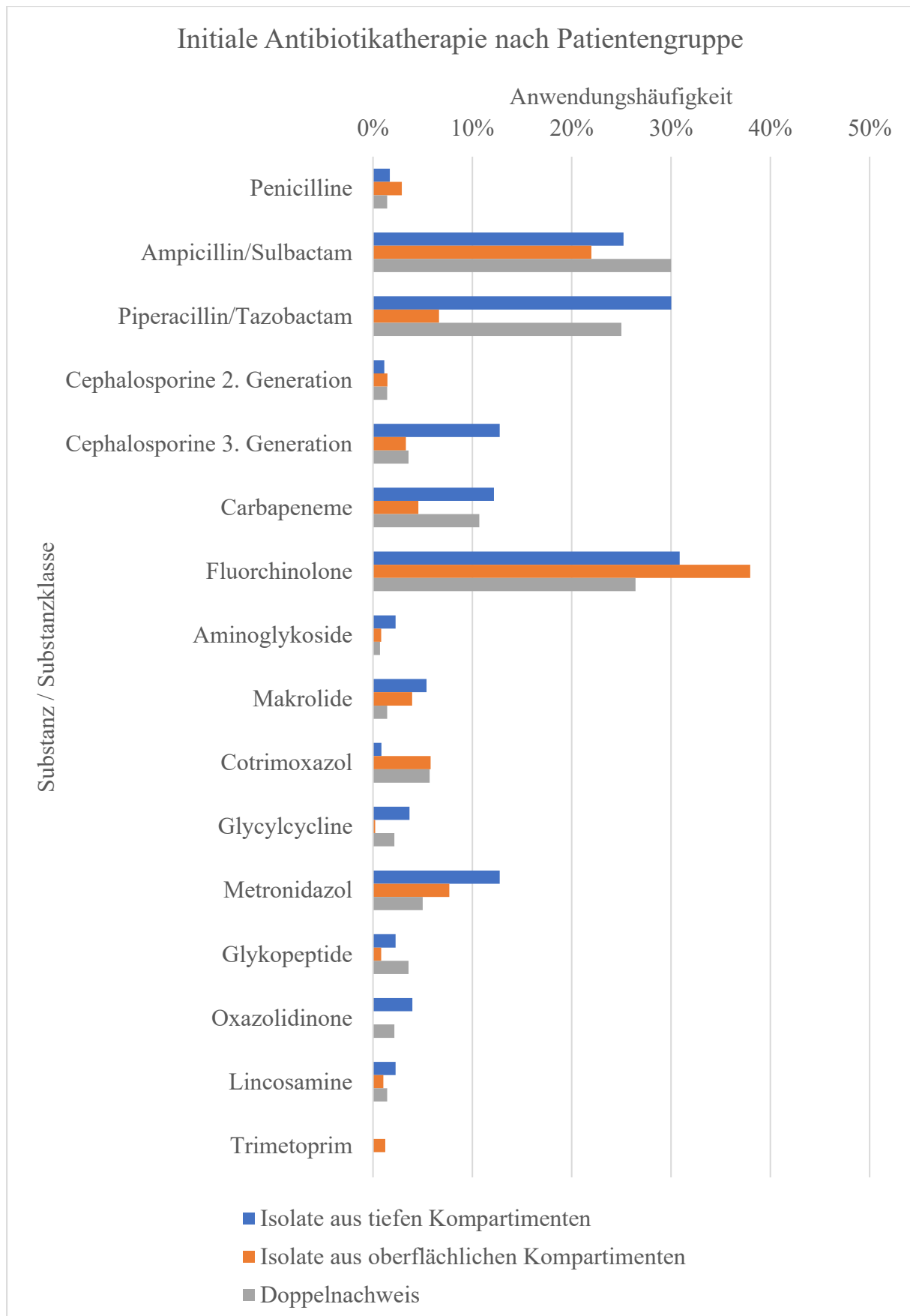
**Abbildung 11** - Anwendungshäufigkeit verschiedener Antibiotika(gruppen) im Rahmen der Initialtherapie in Relation zur untersuchten Einrichtung der UMR

### 3.2.9.4.3. Initiale Antibiotikatherapie aufgeschlüsselt nach der Patientengruppe

Betrachtete man die Anwendungshäufigkeit von Antibiotika in den verschiedenen Patientengruppen, ließen sich meist nur geringe Unterschiede feststellen. Nennenswert war jedoch die Tatsache, dass Piperacillin/Tazobactam bei Patienten mit ausschließlich „oberflächlichem“ *E. coli*-Nachweis weitaus seltener initial zur Anwendung kam, als in den anderen Patientengruppen, in denen *E. coli* auch oder ausschließlich aus tiefen anatomischen Kompartimenten isoliert wurde. Ähnlichkeiten zeigten sich auch im Anwendungsverhalten von Cephalosporinen der 3. Generation und Carbapenemen. Auch diese wurden häufiger bei Vorliegen eines „tiefen“ *E. coli*-Nachweises eingesetzt.

Gegenteilig verhielt es sich mit der Anwendung von Fluorchinolonen. Diese erhielten bevorzugt Patienten mit ausschließlich „oberflächlichem“ *E. coli*-Nachweis. Allerdings waren die Unterschiede zwischen den Patientengruppen hier nicht so ausgeprägt wie bei Piperacillin/Tazobactam.

Die genauen Anwendungshäufigkeiten der einzelnen antibiotischen Substanzen aufgeschlüsselt nach der Patientengruppe sind aus Abb. 12 ersichtlich.



**Abbildung 12** - Anwendungshäufigkeit verschiedener Antibiotika(gruppen) im Rahmen der Initialtherapie, aufgeschlüsselt nach der Patientengruppe

### 3.2.9.4.4. Substanzen nach Therapiewechsel innerhalb der gesamten UMR

Wie bereits genannt, wurde bei 31 % aller Patienten ein Wechsel der initialen antibiotischen Therapie vollzogen. An dieser Stelle soll nun die Häufigkeit einer Therapieumstellung dem primär eingesetzten Antibiotikum gegenübergestellt werden. Die Notwendigkeit, die Therapie nach dem Erhalt des Resistogramms umzustellen, variierte zwischen den einzelnen Antibiotikagruppen stark. Die jeweiligen absoluten und relativen Häufigkeiten werden in Tab. 39 gezeigt.

**Tabelle 39** – Relative (%) und absolute [X] Häufigkeiten eines Therapiewechsels nach dem *E. coli*-Nachweis in Relation zur initial eingesetzten Antibiotikagruppe.

Antibiotikagruppe	Grund- gesamtheit	Therapiewechsel ja/nein	
		Kein Wechsel	Therapiewechsel
		n = 677	n = 298
Cephalosporine der 3. Generation	n = 17	29 % [5]	<b>71 % [12]</b>
Piperacillin/Tazobactam	n = 77	40 % [22]	<b>60 % [33]</b>
Fluorchinolone	n = 83	42 % [35]	<b>58 % [48]</b>
Cotrimoxazol	n = 13	46 % [6]	<b>54 % [7]</b>
Glykopeptide	n = 10	50 % [5]	<b>50 % [5]</b>
Metronidazol	n = 35	52 % [17]	<b>48 % [16]</b>
Ampicillin/Sulbactam	n = 93	55 % [51]	<b>45 % [42]</b>
Makrolide	n = 22	55 % [12]	<b>45 % [10]</b>
Penicilline	n = 14	57 % [8]	<b>43 % [6]</b>
Carbapeneme	n = 28	68 % [19]	<b>32 % [9]</b>

Im Vergleich der relativen Häufigkeiten fiel auf, dass vor allem eine Initialtherapie mit Cephalosporinen der 3. Generation im Verlauf häufig gewechselt oder ergänzt wurde (71 %). Ähnlich, wenn auch mit 60 % etwas weniger häufig, verhielt es sich mit dem Breitspektrumantibiotikum Piperacillin/Tazobactam und Fluorchinolonen (58 %). Ampicillin/Sulbactam war die am häufigsten eingesetzte Substanz zur antibiotischen Vorbehandlung. Hier wurde in 45 % der Fälle eine Umstellung der Antibiose nötig. Nach erfolgtem Therapiewechsel zeigte sich eine veränderte Häufigkeitsverteilung der eingesetzten Substanzen. Diese ist in Tab. 40 dargestellt.

**Tabelle 40** - Relative (%) und absolute [X] Anwendungszahlen verschiedener Antibiotika in der Initialtherapie und nach Therapiewechsel (bezogen auf Gesamtheit aller Nachweise, n = 975).

Initiale Therapie		Nach Therapiewechsel	
Antibiotikagruppe	Relative und absolute [X] Häufigkeit	Antibiotikagruppe	Relative und absolute [X] Häufigkeit
Ampicillin/Sulbactam	<b>10 %</b> [93]	Carbapeneme	<b>9 %</b> [89]
Fluorchinolone	<b>9 %</b> [83]	Fluorchinolone	<b>8 %</b> [80]
Piperacillin/Tazobactam	<b>8 %</b> [77]	Piperacillin/Tazobactam	<b>5 %</b> [52]
Metronidazol	<b>4 %</b> [35]	Ampicillin/Sulbactam	<b>3 %</b> [34]
Carbapeneme	<b>3 %</b> [28]	3. Gen. Cephalosporine	<b>3 %</b> [34]
Makrolide	<b>2 %</b> [22]	Aminoglykoside	<b>2 %</b> [15]
3. Gen. Cephalosporine	<b>2 %</b> [17]	2. Gen. Cephalosporine	<b>1 %</b> [13]
Penicilline	<b>1 %</b> [14]	Cotrimoxazol	<b>1 %</b> [13]
Cotrimoxazol	<b>1 %</b> [13]	Glycylcycline	<b>1 %</b> [13]
Glykopeptide	<b>1 %</b> [10]	Glykopeptide	<b>1 %</b> [12]

Während die antibiotische Therapie vor Bekanntwerden des Resistogramms am häufigsten mit Ampicillin/Sulbactam durchgeführt wurde, dominierte nach dem Substanzwechsel vor allem die Gruppe der Carbapeneme. Fluorchinolone wurden vor und nach Anpassung an das Resistogramm in der Summe etwa gleich häufig eingesetzt. Obwohl in 58 % der Fälle bei einer Initialtherapie eine Umstellung von Fluorchinolonen auf andere Antibiotika notwendig war, blieb die Anwendungszahl relativ konstant. Dies erklärte sich, da in vielen Fällen von anderen primär eingesetzten antibiotischen Substanzen auf Fluorchinolone gewechselt wurde.

Einschränkend muss jedoch angemerkt werden, dass die Aussagekraft der oben genannten Ergebnisse aufgrund der geringen Grundgesamtheiten bezüglich der antibiotischen Therapie eher als eingeschränkt anzusehen ist.

## 4. Diskussion

Die Auswertung epidemiologischer Daten verschiedener Industrieländer der letzten Jahre zeigte eine Zunahme von *E. coli*-Nachweisen und Infektionen gleichermaßen (Gagliotti et al. 2011; Kahlmeter und Poulsen 2012). Insbesondere der steigende Anteil multiresistenter Erreger birgt wachsende Herausforderungen für Ärzte und Patienten (Leistner et al. 2014).

Dabei stellt sich die Frage, ob *E. coli*-Stämme, die aus verschiedenen anatomischen Kompartimenten gewonnen werden, gleiche oder unterschiedliche Antibiotikaresistenzraten aufweisen. Die mögliche Ursache für je nach infizierten anatomischen Kompartiment unterschiedliche Resistenzmuster könnte ein „trade-off“-Phänomen invasiver Erreger sein, also eine gesteigerte Expression von Virulenzfaktoren auf Kosten einer geringeren Resistenz.

Diese Studie sollte daher die Epidemiologie und das Resistenzverhalten von *E. coli* und den von dieser Spezies infizierten Patienten an der Universitätsmedizin Rostock untersuchen. Dazu wurden aus ausgewählten Patientenkollektiven Daten erhoben, die im Zusammenhang mit einer *E. coli*-Infektion stehen könnten.

Gegenübergestellt wurden Patientengruppen mit *E. coli*-Nachweisen aus oberflächlichen und tiefen bzw. aus beiden anatomischen Kompartimenten.

Bezogen auf die Eingangshypothese zeigte sich, dass *E. coli*-Isolate aus tiefen anatomischen Kompartimenten nicht wie vermutet sensibler, sondern im Gegenteil eher resistenter gegenüber den getesteten Antibiotika waren. Das angenommene „trade-off“-Phänomen ließ sich somit anhand der hier erhobenen Daten nicht belegen. Vielmehr war davon auszugehen, dass jene Erreger mit einer höheren Invasivität zusätzlich vermehrt auch Resistenzmechanismen exprimierten.

Im Folgenden sollen nach Betrachtung etwaiger methodischer Probleme die wichtigsten Ergebnisse der vorliegenden Studie kritisch beleuchtet und in mögliche ätiologische Zusammenhänge eingeordnet werden.

#### 4.1. Diskussion der Methode

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Die zur Auswertung nötigen Daten wurden sowohl elektronisch mithilfe verschiedener Computerprogramme als auch durch die Sichtung von Krankenakten gewonnen.

Durch teilweise lückenhafte und uneinheitliche Führung der Krankenakten konnten mitunter nicht alle gewünschten Parameter für jeden Patienten erfasst werden, sodass die jeweiligen Grundgesamtheiten variierten. Aufgrund der meist großen Kollektive waren die potenziellen Einflüsse durch einzelne fehlende Informationen jedoch als nicht gravierend anzusehen.

Die Erfassung der Patienten in zwei Kohorten ermöglichte es, bestimmte Informationen im gesamten Patientenkollektiv auszuwerten, während andere in einer Subgruppe näher analysiert wurden. Die Selektion dieser Untergruppe barg zwar das Risiko von Verzerrungen der Ergebnisse, jedoch wurde ein zur Gesamtkohorte möglichst homogenes Patientenkollektiv ausgewählt. Die Anzahl der in Kohorte 2 erfassten Patienten war zudem mit  $n = 905$  ausreichend hoch, um valide Ergebnisse zu erhalten.

Hinsichtlich des eingeschickten Untersuchungsmaterials wurden Patientengruppen in Abhängigkeit vom anatomischen Nachweisort gebildet. Hier zeigte sich ein deutliches Überwiegen von Isolaten aus oberflächlichen anatomischen Kompartimenten, insbesondere Urinproben, sodass die entsprechende Patientengruppe ( $n = 1.897$ ) deutlich größer war, als die der Patienten mit *E. coli*-Nachweis aus tiefen Kompartimenten ( $n = 658$ ). Die vergleichsweise geringe Anzahl von Patienten in der Gruppe „Doppelnachweis“ ( $n = 83$ ) musste bei der Interpretation der Aussagen ebenfalls bedacht werden.

Eine methodische Schwäche ergab sich, da aufgrund der variablen Selektionskriterien für verschiedene Materialien Beeinflussungen der Zuordnung eines Patienten zur jeweiligen Patientengruppe möglich waren. Da beispielsweise alle Urinproben mit zusätzlich nachgewiesenen Erregern aus der Studie ausgeschlossen wurden, während für Blutkulturen keine Abhängigkeit vom Vorkommen weiterer Keime bestand, könnten mitunter Patienten in der Gruppe der „tiefen“ Nachweise erfasst worden sein, obwohl tatsächlich ein Doppelnachweis vorgelegen hat. Die unter 3.2.3. formulierten Ausführungen zur Verteilung der Hauptdiagnose „Urosepsis“ unterstrichen diese Vermutung.

## 4.2. Vorwiegender Nachweis aus Urin- und Blutproben

In jeder Materialgruppe waren bestimmte Materialien besonders häufig vertreten. Für die Gruppe der „oberflächlichen“ Isolate waren dies Urinproben, vor allem Mittelstrahlurine. Diese Häufung war angesichts der herausragenden Bedeutung von *E. coli* als Erreger von Harnwegsinfektion durchaus zu erwarten und erklärte zudem aufgrund bekannter geschlechtsspezifischer Prävalenzen für urogenitale Infektionen den in dieser Materialgruppe überdurchschnittliche hohen Frauenanteil (62 %) im Vergleich zum Frauenanteil unter den Patienten der gesamten UMR im Studienzeitraum (44 %).

Die häufigste Materialart für Nachweise aus tiefen anatomischen Kompartimenten waren Blutkulturen, die dann eine *E. coli*-Bakteriämie bzw. -Sepsis belegten. Auch dies ließ sich mit der bereits beschriebenen Bedeutung von *E. coli* als Verursacher von Blutstrominfektionen in Einklang bringen. Männer sind nach Analysen von Martin et al. häufiger von Septikämien betroffen (Martin et al. 2003). Diese Aussage konnte aufgrund des Anteils männlicher Patienten (57 %) im konkreten Kollektiv auf die hier erhobenen Daten übertragen werden. Auch Patienten mit einem Doppelnachweis zeigten in den meisten Fällen ein Vorkommen von *E. coli* in je einer Urinprobe und einer Blutkultur und wiesen somit eine Urosepsis-typische Befundkonstellation auf.

Zusammenfassend fiel auf, dass *E. coli*-Nachweise aus Urinproben eher typisch für weibliche Patienten waren, während bei Männern häufiger *E. coli*-Infektionen eines tiefen Kompartiments vorkamen.

## 4.3. Starke Variation der Nachweishäufigkeit in verschiedenen Bereichen der UMR

Der Anteil an erfassten *E. coli*-Nachweisen an allen bakteriologischen Nachweisen der UMR stieg im Studienzeitraum von jährlich 1,1 % im Jahr 2009 auf 1,4 % im Jahr 2013. Dabei fanden sich gemittelt in den Sommermonaten von Juni bis Oktober deutlich höhere Nachweisraten, die am ehesten im Sinne saisonal bedingter Schwankungen der Untersuchungshäufigkeiten zu werten waren.

Die Häufigkeit der *E. coli*-Nachweise im Studienzeitraum wurde zur besseren Vergleichbarkeit auf 10.000 Fälle der jeweiligen Einrichtung normiert. Die Nachweisraten verschiedener Einrichtungen unterschieden sich dabei deutlich. Mit Abstand am häufigsten wurde *E. coli* bei Patienten der Klinik für Urologie (UUK) nachgewiesen (328,9 Nachweise

pro 10.000 Fälle), was angesichts der in dieser Einrichtung häufigen Harnwegsinfektionen und typischen Untersuchungsmaterialien, sprich Urinproben, zu erwarten war.

Die gleiche Erklärung bot sich auch für die überdurchschnittlich hohen *E. coli*-Nachweisraten der Klinik für Strahlentherapie (289,6 Nachweise pro 10.000 Fälle) an. In diesem Fall waren Harnwegsinfektionen allerdings nicht Ausdruck von Grunderkrankungen der Harnwege und von operativen Eingriffen an eben diesen, sondern vielmehr im Zusammenhang der immunsuppressiv behandelten Neoplasien dieser Patienten ggf. in Verbindung mit einer Katheterisierung der Harnwege zu sehen. Eine ursächliche Neutropenie kam ebenfalls in Betracht, ließ sich aufgrund der inkonsistenten Bestimmung der Leukozytenzahlen vor dem Nachweis allerdings nicht sicher belegen.

Obwohl Patienten der Intensivtherapiestationen der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie oft schwerere Verläufe einer *E. coli*-Infektion präsentierten, war die Nachweisrate in dieser Einrichtung eher durchschnittlich. Es bestand somit kein Zusammenhang zwischen Nachweishäufigkeit von *E. coli* in einer Einrichtung der UMR und der besondere Schwere der verursachten Infektionen - eher im Gegenteil, wenn man Harnwegsinfektionen als minder schwere Infektionen begreift.

#### **4.4. Unterschiedliche Ausprägung von Laborwerten in Abhängigkeit vom Nachweisort**

Die untersuchten laborchemischen Entzündungsparameter C-reaktives Protein (CRP), Procalcitonin (PCT) sowie die Leukozytenzahl im peripheren Blut sind in Zusammenschau mit der Körperkerntemperatur und der klinischen Symptomatik des Patienten wichtige Anhaltspunkte für das Vorliegen einer Infektion und in begrenztem Umfang auch für deren Schwere (Robriquet et al. 2013).

Patienten mit einem *E. coli*-Nachweis aus einem tiefen anatomischen Kompartiment zeigten häufiger stärker erhöhte Inflammationsparameter, als jene mit „oberflächlichem“ Keimnachweis, sodass hier Ursprungsort des Untersuchungsmaterials und deutlich veränderte Entzündungsparameter miteinander korrelierten. Allerdings galt es zu bedenken, dass insbesondere das CRP als unspezifischer Parameter auch ohne das Vorliegen einer bakteriellen Infektion erhöht gewesen sein kann, beispielsweise nach Operationen (Robriquet et al. 2013). Diese wurden bei Patienten mit einem „tiefen“ *E. coli*-Nachweis im Vergleich mit der Patientengruppe der „oberflächlich“ gewonnenen Isolate nahezu doppelt so häufig vor

der Materialgewinnung durchgeführt, sodass dieser Einfluss auf die Höhe der Entzündungsparameter in Betracht zu ziehen war.

Van Nieuwkoop und Kollegen fanden einen Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Procalcitonin-Erhöhung und der Bakterienlast im peripheren Patientenblut (van Nieuwkoop et al. 2010). Im hier untersuchten Patientenkollektiv war das PCT bei 28 % aller Patienten, bei denen dieser Parameter bestimmte wurde, mindestens „deutlich erhöht“ (> 10 ng/dl). Jene Patienten zeigten interessanterweise mit 38% eine überdurchschnittlich hohe Letalität. Somit konnte, unabhängig von der Materialgruppe, eine Korrelation zwischen der Höhe des PCT-Wertes und der Sterblichkeit an oder mit *E. coli*-Infektionen angenommen werden, die jedoch in Anbetracht der geringen Grundgesamtheiten einer weiteren Validierung bedürfte. Aufgrund der vorrangigen Bedeutung des PCT als Verlaufparameter (Dreger et al. 2015), war die Aussagekraft bezüglich des Vorbestehens pathologisch veränderter Entzündungsparameter und deren zeitlichen Verlauf aufgrund der nur einmaligen Laborwerterfassung zudem begrenzt. Ebenso musste die selektive Bestimmung des PCT bei ohnehin schwereren Infektionsverläufen als möglicher verzerrender Faktor bedacht werden.

Insbesondere Patienten mit *E. coli*-Doppelnachweis hatten in mehr als einem Drittel der Fälle, Fieber. Dies ließ sich mit der typischen Befundkonstellation einer Urosepsis, meist infolge einer fieberhaften Harnwegsinfektion vereinen und stand im Einklang mit ähnlichen Ergebnissen verschiedener Autoren (Shimizu et al. 1999; Schneeberger et al. 2016).

In der Zusammenschau ging die Höhe der Entzündungsparameter in vielen Fällen in etwa mit der zu erwartenden Schwere der Entzündungsreaktion einher.

#### **4.5. Kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Patientendiagnosen und *E. coli*-Nachweis**

Aufgrund des Fehlens von Vergleichspatienten ohne *E. coli*-Nachweis konnten ursächliche Zusammenhänge zwischen dem Vorliegen einer spezifischen Diagnose und der *E. coli*-Infektion nicht sicher belegt werden. Trotzdem zeigten sich gewisse Koinzidenzen, die zum Großteil am wahrscheinlichsten durch die *E. coli*-Infektion selbst bedingt waren. Während Patienten mit „oberflächlichem“ *E. coli*-Nachweis am häufigsten aufgrund einer Harnwegsinfektion (urologischer Behandlungsanlass) stationär behandelt wurden, fand sich bei jenen mit *E. coli*-Isolaten aus einem tiefen anatomischen Kompartiment meist die Hauptdiagnose einer systemischen Infektion. Allerdings konnte aufgrund des Studiendesigns

mit Einfachauswahl eines Behandlungsanlasses nicht bei jedem Patienten die z. T. komplexe Grundlage der stationären Behandlung reell abgebildet werden.

Bei Patienten mit *E. coli*-Doppelnachweis entstand aufgrund des gehäuften Auftretens einer Neoplasie als Hauptdiagnose der Verdacht, dass eine Krebserkrankung als Risikofaktor für eine entsprechende Infektion infrage käme. Unter Beachtung des Studiendesigns, war jedoch am ehesten ein daraus resultierender Verzerrungseffekt anzunehmen. Patienten mit Doppelnachweis wurden aus dem gesamten Patientenkollektiv des ZIM selektiert, während die anderen Patientengruppen nicht auf den hämatologischen Stationen untergebracht waren. Ohnehin waren die Grundgesamtheiten für einzelne Diagnosen zu gering, um sichere Rückschlüsse auf mögliche Zusammenhänge zu treffen.

Hinsichtlich der Nebendiagnosen fanden sich keine besonderen Auffälligkeiten. Der hohe Anteil an Herz-Kreislauf-Erkrankungen war vor allem durch das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie bei der Mehrzahl der Patienten begründet, während ebenfalls häufig vorliegende endokrinologische Erkrankungen vor allem Adipositas und Diabetes mellitus umfassten. Erwähnenswert war zudem der hohe Anteil urologischer Nebendiagnosen bei Patienten des Zentrums für Innere Medizin. Dieser stand mit zahlreichen nebenbefundlich diagnostizierten Harnwegsinfektionen im Einklang, die meist verantwortlich für den *E. coli*-Nachweis, nicht jedoch Hauptanlass für die Behandlung des Patienten waren. Der hohe Anteil pneumologischer Nebendiagnosen (52 %) auf den KAIIPIT-Intensivtherapiestationen entsprach einer in diesem Bereich zu erwartenden Häufung tiefer Atemwegsinfektionen, insbesondere Pneumonien. Diese konnten jedoch eher den allgemeinen Risiken der Intensivtherapie (v. a. invasive Beatmung) zugeschrieben werden und waren meist durch andere Erreger als *E. coli* verursacht.

Grundsätzlich ließen sich trotz der eingeschränkten Kausalität zwischen Patientendiagnose und Keimnachweis gewisse Häufungen erkennen. *E. coli*-Nachweise aus tiefen anatomischen Kompartimenten waren dabei öfter unmittelbarer Behandlungsanlass, während sich „oberflächlich“ gewonnene Isolate meist in den Begleitdiagnosen des Patienten widerspiegeln. Dies war ein weiterer Anhalt dafür, dass *E. coli*-bedingte Infektionen eines oberflächlichen Kompartimentes meist weniger schwer verliefen.

#### **4.6. Keine sichere Korrelation zwischen OP bzw. ITS-Behandlung und *E. coli*-Nachweisort**

Patienten, die vor dem *E. coli*-Nachweis operiert oder auf einer Intensivtherapiestation behandelt wurden, konnte häufiger ein Isolat aus einem tiefen anatomischen Kompartiment zugeordnet werden. Dabei ließ sich anhand der erhobenen Daten nicht zweifelsfrei klären, ob die jeweiligen Maßnahmen ursächlich für oder Folge einer (möglicherweise bereits bestehenden) *E. coli*-Infektion waren. Vielmehr erschien ein Zusammenhang mit der Grunderkrankung des Patienten, die eine Operation oder Intensivbehandlung notwendig machte, wahrscheinlich. Für diese beiden Variablen konnte damit kein sicherer Zusammenhang mit der Art des *E. coli*-Nachweises eines Patienten abgeleitet werden.

#### **4.7. Höhere Letalität bei Patienten mit „tiefem“ *E. coli*-Nachweis**

Der bereits beschriebene schwerere Erkrankungsverlauf von Patienten mit „tiefem“ *E. coli*-Nachweis spiegelte sich auch in der Sterblichkeit wider. Diese lag in der Kohorte mit *E. coli*-Nachweisen aus einem tiefen anatomischen Kompartiment bei 20 %, während lediglich 6 % der Patienten mit einem Isolat aus einem oberflächlichen anatomischen Kompartiment verstarben ( $p < 0,001$ ). Dies implizierte einen Kausalitätszusammenhang zwischen der Lokalisation des *E. coli*-Nachweises und der Sterblichkeit der Patienten. Die Letalität in der Kohorte mit „Doppelnachweis“ lag dabei mit 11 % zwischen den anderen Gruppen, sodass für diese Fraktion trotz der Vermutung einer höheren Virulenz der *E. coli*-Stämme nicht von einer damit einhergehenden Sterblichkeit der betroffenen Patienten auszugehen war. Dabei lag die Mortalität von Patienten mit gesicherter Hauptdiagnose einer Urosepsis bei lediglich 5 %, was mit den publizierten Daten zur geringeren Gefahr durch diese Art von Sepsis korreliert (Dreger et al. 2015).

#### **4.8. Ähnliches Spektrum von Begleiterregern in oberflächlichen und tiefen Isolaten**

Die Begleitflora wurde in der Gruppe der oberflächlichen Isolate lediglich für Wundabstriche erfasst. Dort sowie in Blutkulturen waren vor allem Enterokokken, Streptokokken und *Staphylococcus aureus* mit *E. coli* vergesellschaftet, während in Atemwegssekreten und operativ gewonnenen Proben auch Hefepilze der Gattung *Candida albicans* nachgewiesen wurden. Letztere ließen sich hauptsächlich Patienten der Intensivtherapiestationen zuordnen. In diesem Umfeld ist *C. albicans* ein typischer Problemkeim und gelegentlich Auslöser nosokomialer Pneumonien (Kett et al. 2011; Arendrup 2013).

Der Nachweis potentiell pathogener Erreger zusätzlich zu *E. coli* war aus oberflächlichen Abstrichen und Blutkulturen nahezu gleich häufig. Dabei war das Vorkommen von Streptokokken und koagulase-negativen Staphylokokken am ehesten als eine Kontamination der Proben mit Hautflora zu werten. Die am häufigsten zusätzlich erfassten Enterokokken sind sowohl als Auslöser von Harnwegsinfektionen als auch als Koerreger bei einer Sepsis häufig mit *E. coli* vergesellschaftet (Frickmann et al. 2017).

Im zusätzlich zu *E. coli* aufgetretenen Keimspektrum fanden sich demnach keine auffälligen Spezies oder Nachweishäufigkeiten. Generell als ursächlich für den Nachweis zusätzlicher Keime konnten dabei sowohl Abnahmefehler im Sinne einer Kontamination als auch echte Koinfektionen in Betracht kommen. Eine sichere Zuordnung war nicht möglich.

#### 4.9. Durchschnittliche Resistenzraten an der UMR im europäischen Vergleich

Zur Einordnung der lokalen Resistenzsituation in einen überregionalen Kontext wurden die Daten der jährlichen gesamteuropäischen Surveillanceberichte des ECDC (European Center for Disease Prevention and Control) herangezogen. Die dort für Deutschland genannten *E. coli*-Resistenzraten gegenüber ausgewählten Antibiotikaklassen wurden für den Zeitraum von 2009 bis 2013 gemittelt und Ergebnissen dieser Studie gegenübergestellt (Tab. 41).

**Tabelle 41** - Gegenüberstellung der *E. coli*-Resistenzraten gegenüber verschiedenen Antibiotikaklassen aus den ECDC Surveillanceberichten, gemittelt von 2009-2013 und den hier erhobenen Daten. Relative Häufigkeiten (%) und absolute Zahl [X] der für diese Resistenzeigenschaft getesteten Stämme.

Antibiotikaklasse	ECDC 2009-2013	UMR 2009-2013
Aminopenicilline	<b>53,1 %</b> [18.200]	<b>48,0 %</b> [2.720]
Cephalosporine der 3. Generation	<b>8,8 %</b> [18.851]	<b>6,7 %</b> [2.721]
Fluorchinolone	<b>23,7 %</b> [9.431]	<b>21,9%</b> [2.721]
Aminoglykoside	<b>7,6 %</b> [18.881]	<b>5,5 %</b> [2.721]
multiresistente Stämme (3MRGN)	<b>3,6 %</b> [18.905]	<b>4,2 %</b> [2.721]

Demnach waren an der UMR nachgewiesene *E. coli*-Stämme gegen einzelne Antibiotika weniger resistent als der Bundesdurchschnitt. Lediglich die Rate multiresistenter 3MRGN-Stämme war vergleichsweise geringfügig höher, genauso wie der Anteil von Stämmen ohne jegliche Resistenzen. Es musste bei der Interpretation der Ergebnisse jedoch bedacht werden, dass aufgrund des hier gewählten Studiendesigns, das nur die Stämme mit sensibelsten Resistenzmuster pro Patient und Materialgruppe einschloss, die Resistenzlage falsch-niedrig dargestellt gewesen sein kann.

#### 4.10. Signifikante Unterschiede im Resistenzverhalten in Abhängigkeit vom Nachweisort

Der Vergleich der Resistenzmuster in Abhängigkeit des anatomischen *E. coli*-Nachweisortes zeigte, dass Isolate aus tiefen anatomischen Kompartimenten insgesamt resistenter waren als solche aus einer „oberflächlichen“ Nachweislokalisation. Daher musste die eingangs aufgestellte Hypothese, dass invasivere *E. coli*-Stämme eine höhere Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika aufweisen, verworfen werden. Für das ursprünglich vermutete „trade-off“-Phänomen ließen sich anhand der erhobenen Daten keine Anhaltspunkte finden. Die postulierte Assoziation zwischen Virulenz und Resistenz ist in der internationalen Literatur nicht abschließend geklärt. Johnson et al. präsentierten in einer Untersuchung multiresistenter *E. coli*-Stämme in den USA Ergebnisse, die mit der Hypothese eines „trade-off“ Phänomens in Einklang zu bringen waren (Johnson et al. 2004). Hingegen konnten andere Autoren explizite Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Virulenzfaktoren und einer Koexpression von Resistenzgenen gegen bestimmte Antibiotika zeigen (Asadi et al. 2014; Da Silva und Mendonça 2012). Am Beispiel der Fluorchinolone wären diese Annahmen mit den hier erhobenen Daten in Einklang zu bringen, da als invasiver angesehene Isolate aus tiefen anatomischen Kompartimenten auch eine höhere Fluorchinolonresistenz zeigten.

Die vorliegende Studie lieferte keine abschließende Klärung einer solchen Korrelation, jedoch deuteten die Ergebnisse einen Zusammenhang von Invasivität und Antibiotikaresistenz bei den *E. coli*-Stämmen an. Weiterführende Untersuchungen mit einer molekularen Analyse der Resistenz- und Virulenzfaktoren könnten hier nicht nur eindeutigere Aussagen, sondern zugleich eine Erklärung des Phänomens liefern.

#### 4.11. Besonderheiten von *E. coli*-Isolaten aus Doppelnachweisen

Bei der Auswertung der Ergebnisse wurde ersichtlich, dass *E. coli*-Stämme, die bei einem Patienten sowohl aus oberflächlichen als auch aus tiefen anatomischen Kompartimenten isoliert werden konnten, in vielen Eigenschaften von Isolaten aus lediglich einem Kompartiment abwichen. Dies betraf neben - wenngleich nicht signifikant - höheren Resistenzraten auch deren Resistenzverhalten im zeitlichen Verlauf. Patienten zeigten zudem häufiger das Bild einer schwer verlaufenden Infektion mit stärker erhöhten Entzündungsparametern und einer längeren Klinikverweildauer.

Unter der Annahme, dass sich diese Stämme nach Infektion eines oberflächlichen Kompartiments weiter in ein tiefes ausbreiten, war zumindest für diesen Zeitpunkt des

Infektionsgeschehens von einer erhöhten Virulenz auszugehen. Die Auswertung weiterer Patientendaten erbrachte keinen Hinweis auf weitere ggf. kausal relevante Variablen für den „Doppelnachweis“ eines *E. coli*-Stammes.

Micenková und Kollegen zeigten, dass sich Erreger einer Urosepsis, die zuvor eine Harnwegsinfektion verursachten, hinsichtlich der Expression von Virulenzfaktoren deutlich von anderen *E. coli*-Stämmen unterschieden (Micenková et al. 2017). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie untermauern in Zusammenschau mit Micenkovás Untersuchungen die Theorie, dass es sich bei entsprechenden *E. coli*-Stämmen um eine eigene Entität handelte, die sich auf molekularer Ebene von anderen Infektionserregern dieser Gattung unterschied.

#### **4.12. Konklusion**

Die Ergebnisse dieser Arbeit konnten die Eingangshypothese einer geringeren Antibiotikaresistenz von *E. coli*-Stämmen als biologische Gebühr für eine größere Invasivität nicht bestätigen. Im Gegenteil korrelierten ausgeprägtere Resistenzmuster mit einem Vordringen der entsprechenden Stämme in tiefe anatomische Kompartimente. Weitere zu den Patienten erhobene Daten waren in ihren Werten und Ausprägungen zwar in sich und untereinander konsistent, lieferten aber keine Hinweise zur Kausalität des beobachteten Phänomens. Hierzu müssten die *E. coli*-Stämme genetisch aufgearbeitet werden.

## 5. Zusammenfassung

*Escherichia coli* ist ein gramnegatives Stäbchenbakterium aus der Familie der Enterobakterien. Viele Stämme sind Teil der physiologischen Flora des menschlichen Magen-Darm-Traktes, andere Stämme mit einem meist deutlich unterschiedlichen Genom gehören dagegen zu den wichtigsten bakteriellen Infektionserregern des Menschen.

Die hier vorliegende retrospektive Kohortenstudie untersuchte die Epidemiologie dieses bedeutsamen Krankheitserregers an der Universitätsmedizin Rostock im Zeitraum vom 01.01.2009 bis 31.12.2013. Auf der Grundlage von Bakteriennachweisen im IMIKRO der Universitätsmedizin Rostock erfolgte die Selektion von 2.638 stationär behandelten Patienten und einer 905 Personen umfassenden Subgruppe, für die anhand der Krankenakte relevante Informationen erhoben wurden.

Das besondere Augenmerk dieser Studie galt dabei dem Vergleich des Antibiotikaresistenzverhaltens der *E. coli*-Stämme in Abhängigkeit vom Nachweisort. Dazu wurden „oberflächliche“ (Harnwege, Haut und Hautanhangsgebilde) und „tiefe“ (Atemwege, Blut, in sich geschlossene Körperregionen) Kompartimente gegenübergestellt und der jeweiligen Gruppe entsprechende Materialien, aus denen der *E. coli*-Nachweis erfolgte, zugeordnet. Patienten, für die ein Isolat aus beiden Kompartimenten vorlag, wurden der Gruppe „Doppelnachweis“ zugeordnet.

Die initiale Hypothese eines „trade-off“-Phänomens im Sinne von geringeren Resistenzraten zugunsten einer höheren Virulenz der Erreger musste aufgrund der Ergebnisse verworfen werden. Vielmehr waren jene Erreger, die eine schwer verlaufende Infektion verursachten, im Mittel auch resistenter gegenüber den getesteten Antibiotika. *E. coli*-Stämme aus „Doppelnachweisen“ zeigten bei vielen Betrachtungen ein grundlegend anderes Verhalten, sodass von einer eigenen bakteriologischen Entität auszugehen war. Patientenseitige Risikofaktoren für einen „Doppelnachweis“ ließen sich nicht sicher belegen.

Die gemittelten Resistenzwerte gegenüber einzelnen Antibiotika lagen an der UMR im Studienzeitraum etwas unterhalb der durchschnittlichen Resistenzwerte deutscher Kliniken. Zwischen einzelnen Einrichtungen der UMR unterschieden sich die Nachweis- und Resistenzraten sowie die Anwendungshäufigkeit bestimmter Antibiotika mitunter deutlich. Für Fluorchinolone zeigte sich dabei ein möglicher Zusammenhang zwischen Therapie mit diesen Substanzen und dem Anteil dagegen resistenter *E. coli*-Stämme. Die Nachweishäufigkeit von *E. coli* und der Anteil multiresistenter Erreger stiegen zudem über den Untersuchungszeitraum an der UMR leicht an.

## 6. Literaturverzeichnis

- Allocati N., Masulli M., Alexeyev M. F., Di Ilio C. 2013. *Escherichia coli* in Europe. An overview. *International journal of environmental research and public health* (12), S. 6235–6254.
- Arendrup M. C. 2013. *Candida* and candidaemia. Susceptibility and epidemiology. *Danish medical journal* (11), S. B4698.
- Asadi S., Kargar M., Solhjoo K., Najafi A., Ghorbani-Dalini S. 2014. The Association of Virulence Determinants of Uropathogenic *Escherichia coli* With Antibiotic Resistance. *Jundishapur journal of microbiology* (5), S. e9936.
- Baum H. von, Marre R. 2005. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* and therapeutic implications. *International journal of medical microbiology : IJMM* (6-7), S. 503–511.
- Blattner F. R., Plunkett G., Bloch C. A., Perna N. T., Burland V., Riley M., Collado-Vides J., Glasner J. D., Rode C. K., Mayhew G. F., Gregor J., Davis N. W., Kirkpatrick H. A., Goeden M. A., Rose D. J., Mau B., Shao Y. 1997. The complete genome sequence of *Escherichia coli* K-12. *Science* (5331), S. 1453–1462.
- Bou-Antoun S., Davies J., Guy R., Johnson A. P., Sheridan E. A., Hope R. J. 2016. Descriptive epidemiology of *Escherichia coli* bacteraemia in England, April 2012 to March 2014. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*
- Da Silva G. J., Mendonça N. 2012. Association between antimicrobial resistance and virulence in *Escherichia coli*. *Virulence* (1), S. 18–28.
- Dreger N. M., Degener S., Ahmad-Nejad P., Wöbker G., Roth S. 2015. Urosepsis--Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Deutsches Arzteblatt international* (49), S. 837-47
- Eckburg P. B., Bik E. M., Bernstein C. N., Purdom E., Dethlefsen L., Sargent M., Gill S. R., Nelson K. E., Relman D. A. 2005. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* (5728), S. 1635–1638.
- Erb A., Stürmer T., Marre R., Brenner H. 2007. Prevalence of antibiotic resistance in *Escherichia coli*. Overview of geographical, temporal, and methodological variations. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* (2), S. 83–90.

- Escherich 1886. Die Darmbakterien des Säuglings und ihre Beziehungen zur Physiologie der Verdauung. Ferdinand Enke. Stuttgart.
- Ferenci T. 2003. What is driving the acquisition of mutS and rpoS polymorphisms in *Escherichia coli*? *Trends in microbiology* (10), S. 457–461.
- Frickmann H., Köller K., Veil I., Weise M., Ludyga A., Schwarz N. G., Warnke P., Podbielski A. 2017. On the Role of Enterococci in the Bloodstream. Results of a Single-Center, Retrospective, Observational Study at a German University Hospital. *European journal of microbiology & immunology* (4), S. 284–295.
- Gagliotti C., Balode A., Baquero F., Degener J., Grundmann H., Gür D., Jarlier V., Kahlmeter G., Monen J., Monnet D. L., Rossolini G. M., Suetens C., Weist K., Heuer O. 2011. *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. Bad news and good news from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, formerly EARSS), 2002 to 2009. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*
- Gatermann und Mauch 2005. Harnwegsinfektionen. 2. Aufl. Elsevier Urban & Fischer. München.
- Hahn und Vogt 2005. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Mit 155 Tabellen. 5. Aufl. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Hayashi H., Sakamoto M., Benno Y. 2002. Phylogenetic analysis of the human gut microbiota using 16S rDNA clone libraries and strictly anaerobic culture-based methods. *Microbiology and immunology* (8), S. 535–548.
- Herold 2015. Innere Medizin 2015. Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Selbstverl. Köln.
- Johnson J. R., Kuskowski M. A., Gajewski A., Sahm D. F., Karlowsky J. A. 2004. Virulence characteristics and phylogenetic background of multidrug-resistant and antimicrobial-susceptible clinical isolates of *Escherichia coli* from across the United States, 2000-2001. *The Journal of infectious diseases* (10), S. 1739–1744.
- Kahlmeter G. 2003. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections. The ECO.SENS Project. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* (1), S. 69–76.

- Kahlmeter G., Poulsen H. O. 2012. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe. The ECO·SENS study revisited. *International journal of antimicrobial agents* (1), S. 45–51.
- Kett D. H., Azoulay E., Echeverria P. M., Vincent J.-L. 2011. *Candida* bloodstream infections in intensive care units. Analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Critical care medicine* (4), S. 665–670.
- King T., Ishihama A., Kori A., Ferenci T. 2004. A regulatory trade-off as a source of strain variation in the species *Escherichia coli*. *Journal of bacteriology* (17), S. 5614–5620.
- Leistner R., Gurmtke S., Sakellariou C., Denkel L. A., Bloch A., Gastmeier P., Schwab F. 2014. Bloodstream infection due to extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-positive *K. pneumoniae* and *E. coli*. An analysis of the disease burden in a large cohort. *Infection* (6), S. 991–997.
- Madigan et al. 2015. Mikrobiologie. 13. Aufl. Pearson. Harlow.
- Martin G. S., Mannino D. M., Eaton S., Moss M. 2003. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *The New England journal of medicine* (16), S. 1546–1554.
- Micenkova L., Benova A., Frankovicova L., Bosak J., Vrba M., ˇSevcikova A., Kmet'ova M., ˇSmajs D. 2017. Human *Escherichia coli* isolates from hemocultures. Septicemia linked to urogenital tract infections is caused by isolates harboring more virulence genes than bacteraemia linked to other conditions. *International journal of medical microbiology : IJMM* (3), S. 182–189.
- Mossel D. A. A. 1983. Marker (index and indicator) organisms in food and drinking water. Semantics, ecology, taxonomy and enumeration. *Antonie van Leeuwenhoek* (6), S. 609–611.
- Pfeifer Y., Eller C. 2012. Aktuelle Daten und Trends zur  $\beta$ -Lactam-Resistenz bei gramnegativen Infektionserregern. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* (11-12), S. 1405–1409.
- RKI 2012. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stabchen. Empfehlung der Kommission für Kranken-haushygiene und Infektionspravention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* (10), S. 1311–1354.

- Robriquet L., Séjourné C., Kipnis E., D'Herbomez M., Fourrier F. 2013. A composite score combining procalcitonin, C-reactive protein and temperature has a high positive predictive value for the diagnosis of intensive care-acquired infections. *BMC infectious diseases*, S. 159.
- Schneeberger C., Holleman F., Geerlings S. E. 2016. Febrile urinary tract infections. Pyelonephritis and urosepsis. *Current opinion in infectious diseases* (1), S. 80–85.
- Shimizu T., Takeyama K., Yokoo A., Takahashi S., Satoh T., Matsukawa M., Hirose T., Tsukamoto T. 1999. Background factors and clinical course of patients with urosepsis. *Kansenshogaku zasshi. The Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases* (7), S. 652–657.
- Suerbaum et al. 2016. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 8. Aufl. Springer Berlin Heidelberg.
- Universitätsmedizin Rostock 2010. Surveillance nach §23 Infektionsschutzgesetz (IfSG) für das Universitätsklinikum Rostock AöR. Berichtszeitraum 2010, Vergleichszeitraum 2008 und 2009.
- Universitätsmedizin Rostock 2011. Surveillancebericht für das Klinikum der Universitätsmedizin Rostock. Berichtszeitraum 2011, Vergleichszeitraum bis 2008.
- Universitätsmedizin Rostock 2012. Surveillancebericht für das Klinikum der Universitätsmedizin Rostock. Berichtszeitraum 2012, Vergleichszeiträume 2008 und 2011.
- Universitätsmedizin Rostock 2013. Surveillancebericht für das Klinikum der Universitätsmedizin Rostock. Berichtszeitraum 2013, Vergleichszeiträume 2009 (2010 für AD) und 2012.
- van Nieuwkoop C., Bonten T. N., van't Wout J. W., Kuijper E. J., Groeneveld G. H., Becker M. J., Koster T., Wattel-Louis G. H., Delfos N. M., Ablj H. C., Leyten E. M. S., van Dissel J. T. 2010. Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome. A prospective observational study. *Critical care (London, England)* (6), S. R206.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

10 <sup>9</sup> /l	10 <sup>9</sup> pro Liter
%	Prozent
Abb.	Abbildung
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
° C	Grad Celsius
ca.	circa
CDC	Center for Disease Control and Prevention (amerik. Gesundheitsbehörde)
CRP	C-reaktives Protein
CUK	Klinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral- und Transplantationschirurgie
d. h.	das heißt
DUK	Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
ESBL	<i>extended-spectrum-beta-lactamase</i> , multiresistente gramnegative Erreger
et al.	et alii (lat., „und andere“)
etc.	et cetera
ExPEC	extraintestinale pathogene <i>E. coli</i> -Stämme
ggf.	gegebenenfalls
HNO	Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
IMIKRO	Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene der Universität Rostock
inkl.	inklusive
ITS	Intensivtherapiestation
KAI	Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
KAIIPIT	Perioperative Intensivtherapiestation der KAI
m	männlich
Max	Maximum (größter Wert)
Mb	Megabasenpaare
mg/l	Milligramm pro Liter
Min	Minimum (kleinster Wert)
MRGN	Multiresistente gramnegative Erreger

---

3MRGN	Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegenüber drei der vier Referenz-Antibiotikagruppen
4MRGN	Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegenüber vier der vier Referenz-Antibiotikagruppen
n	Anzahl
ng/l	Nanogramm pro Liter
o. g.	oben genannte/r/s
o. n. A.	ohne nähere Angaben
OP	Operation
OUK	Klinik und Poliklinik für Orthopädie
PCT	Procalcitonin
PDMS	Patientendatenmanagementsystem
R	resistent
RKI	Robert-Koch-Institut
s	Standardabweichung
S	sensibel
sog.	sogenannte/r/s
ssp.	Subspezies (Untergruppe)
STR	Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
Tab.	Tabelle
u. a.	unter anderem
UAK	Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
UKJ	Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
UMR	Universitätsmedizin Rostock
UUK	Klinik und Poliklinik für Urologie
v. a.	vor allem
vs.	versus
w	weiblich
WBC	white blood cell-count (engl. Leukozytenzahl)
$\bar{x}$	Mittelwert
z. B.	zum Beispiel
ZIM	Zentrum für Innere Medizin
ZN	Zentrum für Neurologie
z. T.	zum Teil

---

## 8. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b> - <i>E. coli</i> unter dem Elektronenmikroskop (Quelle: <a href="https://www.lpi.usra.edu/publications/slidesets/marslife/slide_27.html">https://www.lpi.usra.edu/publications/slidesets/marslife/slide_27.html</a> , Zugriffsdatum 03.06.2018).....	5
<b>Abbildung 2</b> - Eingabemaske des Microsoft Access-Formulars zur Erfassung von Informationen aus den Krankenakten .....	13
<b>Abbildung 3</b> - Darstellung des Selektionsprozesses der Datensätze der Kohorten 1 und 2 ...	16
<b>Abbildung 4</b> - Verteilung der in die Studie eingeschlossenen Patienten innerhalb der Altersgruppen, aufgeteilt nach Geschlecht, überlagert mit einer kurvenförmigen Darstellung der Altersgruppenverteilung an der gesamten UMR im Zeitraum von 2009-2013. ....	25
<b>Abbildung 5</b> - Relative Häufigkeit von <i>E. coli</i> -Nachweisen in Relation zu allen bakteriologischen Erregernachweisen der UMR.....	28
<b>Abbildung 6</b> - Monatlich neu erfasste Patienten, gemittelt über den Zeitraum 2009-2013, aufgeschlüsselt nach der Patientengruppe. ....	28
<b>Abbildung 7</b> - Resistenzraten von <i>E. coli</i> gegenüber ausgewählten Antibiotika an der UMR, gemittelt über den Zeitraum von 2009-2013 .....	30
<b>Abbildung 8</b> - Resistenzraten von <i>E. coli</i> gegenüber ausgewählten Antibiotika in Relation zur Materialgruppe des Nachweises, aufgeschlüsselt nach Geschlecht .....	34
<b>Abbildung 9</b> - Grafische Darstellung der temporalen Resistenzraten der jeweils in einem Jahr in der UMR nachgewiesenen <i>E. coli</i> -Isolate in Relation zum anatomischen Kompartiment, aus dem der Nachweis erfolgte. ....	41
<b>Abbildung 10</b> - Anwendungshäufigkeit verschiedener Antibiotika(gruppen) im Rahmen der Initialtherapie, gemittelt über alle Einrichtungen der UMR im Studienzeitraum .....	64
<b>Abbildung 11</b> - Anwendungshäufigkeit verschiedener Antibiotika(gruppen) im Rahmen der Initialtherapie in Relation zur untersuchten Einrichtung der UMR .....	66
<b>Abbildung 12</b> - Anwendungshäufigkeit verschiedener Antibiotika(gruppen) im Rahmen der Initialtherapie, aufgeschlüsselt nach der Patientengruppe .....	68

## 9. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b> - Einteilung multiresistenter Enterobakterien anhand ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften (nach RKI 2012) .....	8
<b>Tabelle 2</b> - UMR-Stationen mit mehr als zehn Patienten mit <i>E. coli</i> -Nachweis im Studienzeitraum, gelistet nach absteigender Patientenzahl.....	19
<b>Tabelle 3</b> - Anzahl der pro Patientengruppe erfassten Patienten und der daraus resultierenden Datensätze. ....	21
<b>Tabelle 4</b> - Verteilung von Patientenzahl, Durchschnittsalter und Geschlecht innerhalb der Patientengruppen.....	25
<b>Tabelle 5</b> - Verteilung der Patienten mit <i>E. coli</i> -Nachweis innerhalb der UMR, Gesamtfallzahlen der jeweiligen Einrichtung im Studienzeitraum und Anzahl der <i>E. coli</i> -Nachweise bezogen auf 10.000 Patientenfälle der jeweiligen Einrichtung. ....	26
<b>Tabelle 6</b> - Zuordnung der Patienten der jeweiligen Einrichtung der UMR zu den drei Patientengruppen der Studie.....	27
<b>Tabelle 7</b> - Relative Häufigkeit eines <i>E. coli</i> -Nachweises in Relation zur jährlichen Gesamtpatientenzahl der UMR .....	27
<b>Tabelle 8</b> - Durchschnittliche Resistenzlage über alle Isolate an der UMR, gemittelt von 2009 bis 2013 .....	29
<b>Tabelle 9</b> - Vergleich des durchschnittlichen Resistenzverhaltens in den jeweiligen Materialgruppen .....	31
<b>Tabelle 10</b> - Durchschnittliche Resistenzlage über alle Isolate, aufgeschlüsselt nach Patientengeschlecht - Carbapeneme und Tigecyclin nicht gezeigt .....	33
<b>Tabelle 11</b> - Anteil für das jeweilige Antibiotikum / die jeweilige Stoffklasse resistenter <i>E. coli</i> -Isolate bezogen auf die verschiedenen medizinischen Einrichtungen der UMR. ....	37
<b>Tabelle 12</b> - Darstellung der temporalen Resistenzraten aller jeweils in einem Jahr in der UMR nachgewiesenen <i>E. coli</i> -Isolate .....	40
<b>Tabelle 13</b> - Absolute und relative Häufigkeiten des Nachweises neben <i>E. coli</i> weiterer pathogener Erreger in Relation zur Art der Materialien. ....	44
<b>Tabelle 14</b> - Häufigste neben <i>E. coli</i> nachgewiesene pathogene Erreger in absoluten Zahlen bzw. in Relation zur Gesamtzahl von <i>E. coli</i> -Nachweisen in der jeweiligen Materialgruppe, innerhalb derer der Nachweis erfolgte .....	45
<b>Tabelle 15</b> - Verteilung der Leukozytenzahlen im peripheren Blut in Relation zur Patientengruppe.....	46

---

<b>Tabelle 16</b> - Kategorisierte Verteilung der Konzentrationen des C-reaktiven Proteins im peripheren Blut in Relation zur Patientengruppe .....	47
<b>Tabelle 17</b> - Kategorisierte Verteilung der Procalcitonin-Konzentrationen im peripheren Blut in Relation zur Patientengruppe .....	47
<b>Tabelle 18</b> - Verteilung von Geschlecht und Alter in der Kohorte der Patienten mit vollständig auswertbaren Krankenakten .....	48
<b>Tabelle 19</b> - Zuordnung der Patienten mit vollständig auswertbaren Krankenakten zu den medizinischen Einrichtungen der UMR sowie der daraus generierten und hier verarbeiteten Datensätze .....	48
<b>Tabelle 20</b> - Hauptdiagnosen der Patienten mit vollständig auswertbaren Krankenakten in Relation zur behandelnden medizinischen Einrichtung der UMR.....	50
<b>Tabelle 21</b> - Hauptdiagnosen der Patienten mit vollständig auswertbaren Krankenakten in Relation zum anatomischen Nachweisort der von den Patienten gewonnenen <i>E. coli</i> -Isolate	51
<b>Tabelle 22</b> - Hauptdiagnosen der Patienten mit vollständig auswertbaren Krankenakten in Relation zum Geschlecht der Patienten.....	52
<b>Tabelle 23</b> - Nebendiagnosen der Patienten mit vollständig auswertbaren Krankenakten in Relation zur behandelnden medizinischen Einrichtung der UMR.....	54
<b>Tabelle 24</b> - Nebendiagnosen der Patienten mit vollständig auswertbaren Krankenakten in Relation zum anatomischen Nachweisort der von den Patienten gewonnenen <i>E. coli</i> -Isolate	55
<b>Tabelle 25</b> - Nebendiagnosen der Patienten mit vollständig auswertbaren Krankenakten in Relation zum Geschlecht der Patienten.....	55
<b>Tabelle 26</b> - Durchschnittliche stationäre Verweildauer sowie minimale und maximale Verweildauer der Patienten mit vollständig auswertbaren Krankenakten in Relation zur Patientengruppe.....	56
<b>Tabelle 27</b> - Durchschnittliche stationäre Verweildauer sowie minimale und maximale Verweildauer der Patienten mit vollständig auswertbaren Krankenakten in Relation zur medizinischen Einrichtung der UMR.....	56
<b>Tabelle 28</b> - Durchschnittliche stationäre Verweildauer sowie minimale und maximale Verweildauer der Patienten mit vollständig auswertbaren Krankenakten in Relation zum Geschlecht .....	57
<b>Tabelle 29</b> - Relative und absolute Häufigkeiten einer Verlegung innerhalb der UMR vor dem <i>E. coli</i> -Nachweis in Relation zur Patientengruppe.....	57
<b>Tabelle 30</b> - Relative und absolute Häufigkeiten eines ITS-Aufenthaltes vor dem <i>E. coli</i> -Nachweis in Relation zur Patientengruppe .....	58

---

---

<b>Tabelle 31</b> - Relative und absolute Häufigkeiten einer Operation vor dem <i>E. coli</i> -Nachweis in Relation zur Patientengruppe .....	58
<b>Tabelle 32</b> - Relative und absolute Häufigkeiten von Patienten mit einer Körperkerntemperatur > 38,5°C vor dem <i>E. coli</i> -Nachweis in Relation zur Patientengruppe	59
<b>Tabelle 33</b> - Relative und absolute Häufigkeiten der Art der Zuweisung von Patienten mit vollständig auswertbaren Krankenakten in die stationäre Behandlung in Relation zur Patientengruppe.....	59
<b>Tabelle 34</b> - Relative und absolute Häufigkeiten des Behandlungsergebnisses von Patienten mit vollständig auswertbaren Krankenakten in Relation zur Patientengruppe .....	60
<b>Tabelle 35</b> - Darstellung der Entlassungsart von Patienten mit vollständig auswertbaren Krankenakten in Relation zur Art der Einweisung .....	61
<b>Tabelle 36</b> - Übersicht über relative und absolute Häufigkeiten verschiedener antibiotischer Therapiestrategien in Relation zur Patientengruppe .....	62
<b>Tabelle 37</b> - Zeitpunkt des Therapiebeginns nach dem <i>E. coli</i> -Nachweis in Abhängigkeit des Vorliegens eines Resistogramms .....	63
<b>Tabelle 38</b> - Relative und absolute Häufigkeiten eines Therapiewechsels nach dem <i>E. coli</i> -Nachweis in Relation zur Patientengruppe .....	63
<b>Tabelle 39</b> - Relative und absolute Häufigkeiten eines Therapiewechsels nach dem <i>E. coli</i> -Nachweis in Relation zur initial eingesetzten Patientengruppe .....	69
<b>Tabelle 40</b> - Relative und absolute Anwendungszahlen verschiedener Antibiotika in der Initialtherapie und nach Therapiewechsel (bezogen auf Gesamtheit aller Nachweise).....	70
<b>Tabelle 41</b> - Gegenüberstellung der <i>E. coli</i> -Resistenzraten gegenüber verschiedenen Antibiotikaklassen aus den ECDC Surveillanceberichten, gemittelt von 2009-2013 und den hier erhobenen Daten .....	78

## 10. Anhang

### 10.1. Übersicht Materialien

Materialgruppe	Material	Anzahl	relative Häufigkeit bezogen auf Materialgruppe	relative Häufigkeit bezogen auf alle Isolate
tiefe Isolate (n = 741)	Blutkultur	469	63,3 %	17,2 %
	Trachealsekret	120	16,2 %	4,4 %
	Bronchialsekret	37	5,0 %	1,4 %
	CT-Punktat	36	4,9 %	1,3 %
	Bronchiallavage	23	3,1 %	0,8 %
	Gewebeprobe	21	2,8 %	0,8 %
	Aszitespunktat	13	1,8 %	0,5 %
	Biopsie	9	1,2 %	0,3 %
	Absaugsekret	6	0,8 %	0,2 %
	Pleurapunktat	6	0,8 %	0,2 %
Douglaspunktat	1	0,1 %	0,0 %	
oberflächliche Isolate (n = 1.980)	Mittelstrahlurin	1.547	78,1 %	56,9 %
	Wundabstrich	228	11,5 %	8,4 %
	Einmalkatheterurin	154	7,8 %	5,7 %
	Abszessabstrich	41	2,1 %	1,5 %
	Blasenpunktionsurin	10	0,5 %	0,4 %

### 10.2. Übersicht Materialgruppen und Einschlusskriterien

#### 10.2.1. Harnwegsinfektionen/Urinproben

Material	Hemmstofftest	Keimzahl (min.)	Ausschlusskriterien
Mittelstrahlurin	negativ	> 100.000	zusätzlich nachgewiesene Keime
	positiv	-	
Dauerkatheterurin	negativ	> 100.000	
	positiv	-	
Einmalkatheterurin	negativ	> 10.000	
	positiv	-	
Blasenpunktionsurin	unabhängig	-	

Modifiziert nach MiQ 2 - Harnwegsinfektionen (Gatermann und Mauch 2005).

**10.2.2. Oberflächliche Wundinfektionen**

Material	Reinkultur	Nachweis zusätzlicher Keime			
		massenhaft (4+)	reichlich (3+)	mäßig viel (2+)	vereinzelt (1+)
Abszessabstrich	ein- schließen	ein- schließen	ein- schließen	aus- schließen	aus- schließen
Wundabstrich					

**10.2.3. Atemwegssekrete**

Material	Keimzahl (min.)	Ausschlusskriterien
Absaugsekret	> 10.000 bzw. 3+/4+	Nachweis von Standortflora
Bronchiallavage		
Bronchiallavage links		
Bronchiallavage rechts		
Bronchialsekret		
Trachealsekret		

**10.2.4. Blutkulturen**

Material	Bemerkungen
Blutkultur	alle Isolate verwenden
Blutkultur peripher	
Blutkultur zentral	

**10.2.5. Operativ gewonnene Proben / Punktionen**

Material	Bemerkungen
Aszitespunktat	alle Isolate verwenden
Biopsie	
CT-Punktat	
Douglaspunktat	
Gewebeprobe	
Pleurapunktat	

**10.3. Übersicht Antibiotikagruppen**

Antibiotikagruppe	Substanz
Penicilline	Ampicillin
	Piperacillin
Penicilline + Beta-Laktamaseinhibitor	Ampicillin/Sulbactam
	Piperacillin/Tazobactam
Cephalosporine der 2. Generation	Cefuroxim
	Cefuroxim-Axetil
Cephalosporine der 3. Generation	Cefotaxim
	Cefpodoxim
Carbapeneme	Imipenem
	Meropenem
	Ertapenem
Fluorchinolone	Ciprofloxacin
	Levofloxacin
Aminoglykoside	Gentamicin
	Tobramycin
Sonstige	Tetracyclin
	Cotrimoxazol
	Fosfomycin
	Tigecyclin
	Nitrofurantoin

## 10.4. Übersicht Diagnosegruppen

Endo- krinologie	Adipositas	Infektion lokal	Abszess
	Diabetes mellitus		Erysipel
Gastro- entero- logie	Adenom, o. n. A.		
	Appendizitis	Infektion systemisch	Empyem, Gallenblase
	Appendizitis, perforiert		Empyem, Pleura
	Cholangitis		Infektion, Drainage/Katheter
	Cholezystitis		Infektion, intraabdominell
	Colitis ulcerosa		Infektion, Prothese/Implantat
	Colitis, o. n. A.		nekrotisierende Fasziitis
	Colitis, pseudomembranös		Osteitis
	GI-Blutung, obere		Polyneuropathie, critical illness
	GI-Blutung, untere		Sepsis
	Hepatitis, o. n. A.		SIRS (systemic-inflammatory- response-syndrome)
	Ileus		Urosepsis
	Leberzirrhose		Neoplasie
	Morbus Crohn	Karzinom, Bronchial (SCLC)	
	Ösophagitis	Karzinom, HCC	
Pankreatitis, akut	Karzinom, o. n. A.		
Pankreatitis, chronisch	Karzinom, Prostata		
Sigmadivertikulitis	Karzinom, Plattenepithel		
Hämato- logie	Akute lymphatische Leukämie		
	Akute myeloische Leukämie		malignes Melanom
	Chronische lymphatische Leukämie	Neurologie	Apoplex
	Chronische myeloische Leukämie		Blutung, zerebral
	multiples Myelom		Meningitis
Kardio- logie / Herz- Kreislauf- System	arterielle Hypertonie	Pneumologie	ARDS (acute respiratory distress syndrome)
	Arteriosklerose		Aspirationspneumonie
	chronisch-venöse Insuffizienz		COPD
	Endokarditis		Pneumonie
	Herzinsuffizienz, akut	Urologie	Harnwegsinfektion
	Herzinsuffizienz, chronisch		Niereninsuffizienz, chronisch
	koronare Herzkrankheit		Nierenversagen, akut
	periphere arterielle Verschlusskrankheit		Prostatitis
	Thrombose		Pyelonephritis

### 10.5. Laborreferenzwerte

Die Laborreferenzwerte wurden der swisslab-Software entnommen und gelten für den gesamten Studienzeitraum vom 01.01.2009 bis 31.12.2013.

Parameter	Einheit	Referenzwert
Leukozytenzahl	10 <sup>9</sup> /l	4 - 9
CRP	mg/l	< 5
PCT	ng/l	< 0,06

### 10.6. Definition Resistenzgruppen

Für die Definition multiresistenter Erreger sind gemäß RKI folgende Antibiotikagruppen relevant:

- Acylureidopenicilline (Piperacillin/Tazobactam)
- Cephalosporine der 3. und 4. Generation
- Carbapeneme
- Fluorchinolone

Die in dieser Arbeit verwendeten Resistenzgruppen definieren sich wie folgt:

Resistenzgruppe	Bedeutung
sensibel	keine Resistenz gegenüber einem getesteten Antibiotikum
beliebige Resistenz	mind. eine Resistenz gegenüber einem getesteten Antibiotikum, jedoch maximal gegen eine der o.g. Antibiotikagruppen resistent
ESBL	Resistenz gegenüber zwei der o.g. Antibiotikagruppen
3MRGN	Resistenz gegenüber drei der o.g. Antibiotikagruppen
4MRGN	Resistenz gegenüber allen o.g. Antibiotikagruppen

Die vom RKI erst im Jahr 2012 herausgegebenen Definitionen der multiresistenten gramnegativen Erreger wurden auf die Datensätze dieser Studie rückwirkend für die Jahre 2008 bis 2011 angewendet.

### 10.7. Resistenzraten in Deutschland nach ECDC-Surveillanceberichten

	Jahr					Gemittelt 2009 - 2013
	2009	2010	2011	2012	2013	
Aminopenicilline	56,1 %	54,4 %	52,3 %	49,6 %	53,0 %	<b>53,1 %</b>
Cephalosporine 3.	8,2 %	8,4 %	8,0 %	8,8 %	10,8 %	<b>8,8 %</b>
Carbapeneme	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,1 %	<b>0,0 %</b>
Fluorchinolone	23,4 %	24,8 %	23,7 %	21,1 %	22,1 %	<b>23,0 %</b>
Aminoglykoside	8,4 %	8,7 %	7,6 %	7,1 %	7,0 %	<b>7,8 %</b>
3MRGN	3,2 %	3,6 %	3,6 %	3,2 %	2,8 %	<b>3,3 %</b>
voll sensibel (Europa)	43,4 %	42,7 %	41,6 %	41,0 %	41,3 %	<b>42,0 %</b>

**10.8. Belegung der somatischen Fachabteilungen der UMR vollstationär**

Einrichtung der UMR	Fallzahl				
	2009	2010	2011	2012	2013
Allgemeine Chirurgie	2.626,0	2.368,0	2.398,0	2.423,0	2.915,0
Kinderchirurgie	1.426,5	1.339,5	1.289,5	1.416,5	1.294,0
Neurochirurgie	915,0	721,5	672,0	653,5	1.027,0
Unfall- u. Wiederherstellungschirurgie	1.819,5	1.733,5	1.650,0	1701,0	2.673,0
Dermatologie	963,0	1.099,0	1.054,0	1072,0	1.080,0
HNO-Klinik	704,5	730,5	758,5	696,0	2.355,0
Anästhesiologie und Intensivtherapie	566,5	480,5	546,0	496,5	2.278,0
Herzchirurgie	5359	5.204,5	5.340,0	4936	1.354,0
Innere Medizin Endokrinologie	574,5	603,5	568,5	537,5	729,0
Innere Medizin Gastroenterologie	2.009,0	1.892,5	1.938,5	1957,5	1.685,0
Innere Medizin Hämatologie/Onkol.	1.960,5	1.872,0	1.918,0	1922,0	1.077,0
Innere Medizin Tropenmedizin/Infekt.	2.349,5	2.378,5	2.286,0	2363,5	826,0
Innere Medizin ITS	2.574,0	2.388,5	2.659,5	2597,5	498,0
Innere Medizin Kardiologie	393,0	306,5	359,0	446,0	4.313,0
Innere Medizin Nephrologie	2.927,5	2.933,5	2.816,5	1425,5	550,0
Innere Medizin Pneumologie	1.076,0	1.140,0	1.072,5	1159,5	1.965,0
Orthopädie	621,5	833,5	850,0	927,0	1.906,0
Augenklinik	3.126,5	3.307,5	3.329,5	3253,5	2.603,0
Allgemeine Pädiatrie	860,0	829,0	845,0	779,0	2.575,0
Pädiatrische Intensivmedizin	1.065,0	1.072,5	1.431,5	1442,5	445,0
Urologie	295,0	334,0	366,0	364,5	2.757,0
MKG-Chirurgie	113,0	124,5	115,5	106,5	1.098,0
Neurologie ITS	2.583,0	2.816,0	2.879,5	1906,0	917,0
Neurologie	2.626,0	2.368,0	2.398,0	1423,0	3.260,0
Nuklearmedizin	1.426,5	1.339,5	1.289,5	1416,5	681,0
Strahlentherapie	915,0	721,5	672,0	653,5	1.480,0
<b>Gesamt</b>	<b>41.875,5</b>	<b>40.938,0</b>	<b>41.503,0</b>	<b>38.075,5</b>	<b>44.335,0</b>

## 11. Danksagung

Die Verfassung dieser Arbeit wäre ohne die Hilfe bestimmter Menschen nicht möglich gewesen. Diesen gebührt daher mein besonderer Dank.

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dr. Andreas Podbielski für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die gute persönliche Betreuung. Insbesondere die fundierten und motivierenden Anregungen zur Verbesserung der Arbeit und die umgehende Bearbeitung jeglicher Anfragen machten die Zusammenarbeit sehr angenehm.

Ebenso danken möchte ich Frau Dr. Kerstin Köller, die mir als Betreuerin stets zur Seite stand und stets ein offenes Ohr bei allen Fragen und Problemen hatte. Insbesondere ihr unermüdlicher Einsatz in allen fachlichen und organisatorischen Belangen, vor allem während der Datensammlung, machten ein effektives Arbeiten überhaupt erst möglich.

Mein Dank gilt weiterhin allen Mitarbeitern des IMIKRO und der Patientenblattarchive. Besonders bedanken möchte ich mich dabei bei Frau Dassow, Frau Noß und Frau Bladt aus dem Krankenblattarchiv des Zentrums für Innere Medizin. Ohne deren Hilfsbereitschaft und das entgegengebrachte Vertrauen wäre die Erhebung der nötigen Daten nicht möglich gewesen.

Herr Prof. Dr. Günther Kundt beriet mich fundiert in Fragen der statistischen Auswertung. Hierfür gebührt auch ihm mein Dank.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mir während meines Medizinstudiums und der Erstellung dieser Doktorarbeit stets Halt und Motivation gegeben hat und ohne die ich mein großes Ziel nicht erreicht hätte.

## 12. Eidesstattliche Erklärung

### EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

#### zum Antrag auf Zulassung zur Promotion gemäß Promotionsordnung

1. Hiermit erkläre ich, dass ich an keiner anderen Stelle einen Antrag auf Zulassung zur Promotion gestellt habe bzw. bereits einen Dokortitel auf der Grundlage dieses medizinischen Studiums erworben habe und mich nicht einer medizinischen Doktorprüfung unterzogen habe.
2. Ich versichere, dass ich die an der Universitätsmedizin Rostock zur Promotion eingereichte Arbeit mit dem Titel:  
**Epidemiologie von *Escherichia coli*-Isolaten in verschiedenen Bereichen der Universitätsmedizin Rostock von 2009-2013**  
im Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene unter Anleitung von Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Andreas Podbielski selbstständig verfasst habe und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Abhandlung aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.
3. Die Dissertation wurde ohne Hinzuziehung einer kommerziellen Promotionsberatung erstellt.

Rostock, 15. Juni 2018

Johannes Ulrich