

Aus dem
CharitéCentrum für diagnostische und präventive Labormedizin
Institut für Hygiene und Umweltmedizin
Direktorin: Prof. Dr. med. Petra Gastmeier

Habilitationsschrift

Der Besiedlungsstatus von Patient*innen als Risiko für nosokomiale Infektionen und evidenzbasierte Strategien der Risikominimierung

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Experimentelle Hygiene

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. rer. nat. Luisa Anna Denkel
geboren in Herzberg / Elster

Eingereicht: Januar 2023

Dekan: Prof. Dr. med. Joachim Spranger

1.Gutachter/in: Prof. Dr. med. Frauke Mattner, Köln

2.Gutachter/in: Prof. Dr. Sarah Tschudin-Sutter, Basel

Inhalt

Inhalt	2
Abkürzungen	3
1 Einleitung	4
1.1 Nosokomiale Infektionen und wichtige Risikofaktoren	4
1.2 Antimikrobielle Resistenzen (AMR) und wichtige multiresistente Erreger (MRE)	5
1.3 Die bakterielle Besiedlung des Menschen – das Mikrobiom	6
1.4 Evidenzbasierte Strategien der Risikominimierung für nosokomiale Infektionen	7
1.5 Fragestellungen	9
2 Eigene Arbeiten	10
2.1 Der rektale Besiedlungsstatus von Patient*innen mit Drittgenerations-Cephalosporin resistenten Enterobakterien (3GCREB) bei Krankenhausaufnahme und deren Bedeutung für nosokomiale Infektionen	10
2.2 Spezies-spezifische Unterschiede und Risikofaktoren für nosokomiale Infektionen abhängig vom Besiedlungsstatus der Patient*innen mit rektalen ESBL-bildenden Escherichia coli oder Klebsiella pneumoniae	29
2.3 Die Kolonisation von Frühgeborenen mit ESBL-E und MRSA in der Charité und deren Assoziation zum ESBL-E und MRSA-Besiedlungsstatus der Mütter	37
2.4 Risikominimierung durch Verdrängung potenziell pathogener Erreger und MRE mit Probiotika auf neonatologischen Intensivstationen – Eine multizentrische geteilte Zeitreihenanalyse	47
2.5 Die Beeinflussung des Besiedlungsstatus von Intensivpatienten durch antiseptische Waschungen zur Prävention von ZVK-assoziierten Blutstrominfektionen – eine dreiarmlige Cluster- randomisierte Dekolonisationsstudie	69
3 Diskussion	78
4 Zusammenfassung und Ausblick	89
5 Referenzen	91
6 Danksagung	99
7 Erklärung / Eidesstattliche Versicherung	100

Abkürzungen

aIRR, adjustiertes Inzidenzratenverhältnis
AMR, Antimikrobielle Resistenz
ATHOS, Antibiotika-Therapie-Optimierungs-Studie
BSI, Blutstrominfektion
CBA, kontrollierte Vorher-Nachher-Studien (engl. Controlled Before-After-Studies)
CDI, *Clostridioides (C.) difficile*
CLINO, „Cleaning of intensive care units with probiotics and its effect on the acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in blood cultures and tracheal aspirates – an interrupted time-series analysis“
CLIP-ID, Climate and pathogens – impact of decolonization
cRCT, Cluster-randomisierte kontrollierte Studie
EbM, Evidenz-basierte Medizin
ELBW, extremely low birth weight
ESBL, Extended-Spektrum β -Laktamase
ESBL-E / -EC / -KP, ESBL bildende Enterobakterien
ESBL-EC, ESBL bildende *Escherichia coli*
ESBL-KP, ESBL *Klebsiella pneumoniae*
EU, Europäische Union
EWR, Europäischer Wirtschaftsraum
GEE, generalized estimated equation
HWI, Harnwegsinfektion
HWK, Harnwegkatheter
IfSG, Infektionsschutzgesetz
IRR, Inzidenzratenverhältnis
ITS, Intensivstation
ITS-KISS, Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System für Intensivstationen
KISS, Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
KPC, *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase
KRINKO, Kommission für Krankenhaushygiene des Robert Koch-Instituts
MRE, multiresistente Erreger
MRGN, multiresistente gramnegative Stäbchen
NEO-KISS, Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System für neonatologische Intensivstationen
NDM, New Delhi Metallo β -Laktamase
NI, nosokomiale Infektion
OXA, Oxacillinase
RCT, randomisierte kontrollierte klinische Studie
RESET2, ESBL- und (Fluoro-)Chinololonresistenz in Enterobacteriaceae
RTM, Regression to the mean
spp., subspecies
UI, Unsicherheitsintervall
UAI, untere Atemwegsinfektionen
VLBW, very low birth weight infant
VIM, Verona Integron-encoded Metallo β -Laktamase
WI, postoperative Wundinfektion
ZVK, zentraler Venenkatheter

1 Einleitung

1.1 Nosokomiale Infektionen und wichtige Risikofaktoren

Nosokomiale Infektionen (NI) bzw. „Krankenhausinfektionen“ stehen in zeitlichem, nicht jedoch zwingend in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung im Krankenhaus¹. Infolgedessen kommt es zu längeren Verweildauern, zusätzlichem Leid für Patient*innen, Angehörige und nicht zuletzt zu erhöhten Kosten für die Betroffenen und das Gesundheitssystem²⁻⁴.

Zu den häufigsten nosokomialen Infektionen in Deutschland gehören Infektionen der unteren Atemwege (UAI), postoperative Wundinfektionen (WI), Harnwegsinfektionen (HWI), *Clostridioides difficile* – Infektionen (CDI) sowie Blutstrominfektionen (BSI)⁵. Hochrechnungen zufolge erleiden in Deutschland jährlich zwischen 400.000 und 600.000 Patient*innen eine nosokomiale Infektion⁶. Der Anteil durch Optimierung der infektionspräventiven Maßnahmen vermeidbarer NI ist schwer zu beziffern, wird in Deutschland jedoch auf 30 % bzw. 13 bis 45 % geschätzt^{7 8}.

Die Überwachung (Surveillance) von nosokomialen Infektionen kann die Infektionsraten von NI effektiv reduzieren⁹⁻¹². Deshalb ist die Surveillance von NI und multiresistenten Erregern (MRE) nach §23 Infektionsschutzgesetz (IfSG) und Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene des Robert Koch-Instituts (KRINKO) für deutsche Krankenhäuser verpflichtend¹³. Mehr als 1.000 Krankenhäuser in ganz Deutschland nehmen aktuell am Krankenhausinfektions-Surveillance-System (KISS) teil. Dieses Surveillance-System für NI ist je nach Bereich (z.B. STATIONS-KISS für Normalstationen), Art der erfassten NI (z.B. OP-KISS für WI) oder Patientengruppe in verschiedene Module gegliedert^{12 13}. Zu besonders vulnerablen Patientengruppen gehören Intensivpatient*innen sowie Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g (so genannte VLBW (very low birth weight) Kinder). Für diese Patientengruppen existieren speziell angepasste Surveillancemodule: das patientenbezogene Modul für neonatologische Intensivstationen (NEO-KISS) sowie das stationsbezogene Modul für Intensivstationen (ITS-KISS)¹².

Der Großteil nosokomialer Infektionen wird von endogenen Erregern, also von patienteneigenen Mikroorganismen verursacht⁷. Potenziell pathogene Erreger können unter bestimmten Bedingungen in sterile Körperbereiche eindringen und Infektionen verursachen⁷. Wichtige bekannte Risikofaktoren für NI sind u.a. Patientenfaktoren (z.B. Alter, Geburtsgewicht bei Frühgeborenen, Grunderkrankungen, Besiedlungsstatus), Umweltfaktoren (z.B. Oberflächen in der Umgebung der Patient*innen), Erregerfaktoren (Virulenz der Erreger, Resistenzeigenschaften) sowie Behandlungsfaktoren (z.B. die Anwendung medizinischer Hilfsmittel, so genannte Devices wie Harnwegkatheter (HWK), mechanische Beatmung und der zentrale Venenkatheter (ZVK))¹⁴. Je besser diese Faktoren verstanden werden, desto wirksamer können Infektionspräventionsmaßnahmen entwickelt und umgesetzt werden, um NI zu vermeiden. Hierzu soll diese Habilitationsschrift beitragen.

1.2 Antimikrobielle Resistenzen (AMR) und wichtige multiresistente Erreger (MRE)

Die Problematik der antimikrobiellen Resistenzen (AMR) gehört laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) zu den 10 größten globalen Bedrohungen der Menschheit¹⁵. Die weltweit zunehmende Zahl von multiresistenten bakteriellen Erregern (MRE) wird auch als „schleichende Pandemie“ bezeichnet¹⁶. AMR schränken die Verfügbarkeit wirksamer antibakterieller Medikamente für die Behandlung von Infektionen mit MRE ein. Dies gefährdet auch die Erfolge der modernen Medizin, da die Prävention und Behandlung von Infektionen beispielsweise bei Organtransplantationen oder während der Therapie von Krebserkrankungen unverzichtbar sind¹⁷.

Modellierungen einer internationalen Forschungsgruppe zufolge waren 4,95 Millionen (95% Unsicherheitsintervall (UI) 3,62 – 6,57) der weltweiten Todesfälle im Jahr 2019 mit AMR assoziiert; 1,27 (95%UI 0,91-1,71) Millionen Todesfälle wurden auf bakterielle AMR zurückgeführt¹⁸. Zudem sind Infektionen durch MRE mit erheblichen Kosten für das Gesundheitssystem durch längere Krankenhausaufenthalte, höhere Behandlungskosten sowie erhöhte Morbidität und Mortalität assoziiert^{2 4 18-20}. Hochrechnungen zufolge gibt es in Deutschland jährlich zwischen 30.000 und 35.000 nosokomiale Infektion mit MRE⁶.

1.2.1 3GCREB / ESBL-E

Die größte Gruppe der multiresistenten gramnegativen Erreger bilden Drittgenerations-Cephalosporin resistente Enterobakterien (3GCREB)²⁰. Diese Darmbesiedler können unter bestimmten Bedingungen schwerwiegende Infektionen wie HWI, BSI und intraabdominale Infektionen verursachen^{20 21}. Die antimikrobiellen Resistenzen dieser Erreger werden am häufigsten durch die Produktion von Extended-Spectrum Beta-Laktamasen (ESBL) vermittelt²². Deshalb werden die Begriffe 3GCREB und ESBL-bildende Enterobakterien (ESBL-E) in dieser Arbeit weitestgehend synonym verwendet. Diese Enzyme werden meist auf mobilen genetischen Elementen (Plasmide) kodiert²³. Sie können viele Beta-Laktam-Antibiotika einschließlich Dritt-Generations-Cephalosporinen (3GC) abbauen und damit unwirksam machen²³. Im medizinischen Bereich gehören *Escherichia coli* (3GCR-EC) und *Klebsiella pneumoniae* (3GCR-KP) zu den wichtigsten Vertretern der 3GCREB⁴. Laut der oben zitierten prädiktiven Modellierungsstudie wurden im Jahr 2019 zwischen 100.000 und 200.000 Todesfälle weltweit durch 3GCR-EC oder 3GCR-KP verursacht¹⁸. Seit mehr als einem Jahrzehnt nimmt der Anteil von Personen und Patient*innen mit multiresistenten gramnegativen Erreger einschließlich ESBL-Bildnern weltweit zu^{24 25}. Auch in der Europäischen Union (EU) und im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) belegen 3GCR-EC und 3GCR-KP bereits Platz 1 und Platz 4 der multiresistenten Erreger mit der höchsten Krankheitslast und Mortalität²⁰. Zudem sind Infektionen durch 3GCREB einschließlich ESBL-Bildnern mit erheblichen Kosten für das Gesundheitssystem durch längere Krankenhausaufenthalte, höhere Behandlungskosten sowie erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert^{4 20}. Typische Risikofaktoren für den Erwerb von ESBL-E teilen sich auf in lebensstilassoziierte Risikofaktoren (z.B. Reisen nach

Südostasien)²⁶⁻²⁸ sowie Faktoren, die in Verbindung mit dem Gesundheitssystem stehen (z.B. Aufenthalt in einem Pflegeheim, Antibiotikaeinnahme).^{22 29}

Besonders besorgniserregend sind Erreger mit Resistenzen gegen Acylureidopenicilline (Leitsubstanz Piperacilin), Dritt-/Viert-Generations-Cephalosporine (Ceftaxim, Ceftazidim), Fluorchinolone (z.B. Ciprofloxacin) und Carbapeneme (z.B. Meropenem, Imipenem). Diese werden in Deutschland als 4MRGN (multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen) bezeichnet²¹. Viele Enterobakterien der 4MRGN besitzen mobile genetische Elemente (Plasmide) mit Carbapenemasen, die zwischen Bakterien und Bakterienspezies ausgetauscht werden können³⁰. Die 5 häufigsten Carbapenemasen bei Enterobakterien in Deutschland im Jahr 2021 waren OXA-48, VIM-1, KPC-2, NDM-1 und OXA-181³¹. Carbapenemase-bildende Enterobakterien treten derzeit (noch) selten in Deutschland auf und sind häufig mit Patient*innen aus Gebieten mit endemischer Verbreitung von Carbapenemase-Bildnern assoziiert³²⁻³⁴. Berichte über teilweise lang andauernde nosokomiale Ausbrüche mit diesen Erregern nehmen jedoch auch in Deutschland stetig zu³⁵⁻³⁷. Des Weiteren nimmt die Zahl der Bakterienisolate zu, die mehr als eine Carbapenemase produzieren³¹.

1.2.2 MRSA

Der wichtigste Vertreter von grampositiven multiresistenten Erregern ist der methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)²⁰. Dieser besiedelt den Nasen- und Rachenraum und kann unter bestimmten Umständen schwere Infektionen wie WI und BSI verursachen²⁰. In Deutschland und Europa ist nicht zuletzt durch erfolgreiche Infektionspräventionsmaßnahmen seit mehreren Jahren ein rückläufiger Trend für MRSA zu verzeichnen³⁸. Trotzdem ermittelten auch die jüngsten Studien, dass die größte Krankheitslast und Mortalität durch AMR (bezogen auf einzelne Erreger) innerhalb der EU / dem Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) sowie weltweit weiterhin durch MRSA-Infektionen verursacht werden^{19 20}. Die wichtigsten Risikofaktoren für MRSA-Kolonisation sind Aufenthalt im Krankenhaus / Pflegeeinrichtungen, Alter sowie Antibiotikaeinnahme^{39 40}.

1.3 Die bakterielle Besiedlung des Menschen – das Mikrobiom

Der Mensch wird Schätzungen zufolge von etwa genauso vielen Bakterienzellen besiedelt wie Körperzellen vorhanden sind⁴¹. Zu den wichtigsten Aufgaben des Mikrobioms zählt u.a. die Prävention der Invasion von pathogenen Mikroorganismen („Kolonisationsresistenz“), die Unterstützung der Verdauung sowie die Entwicklung und Regulation des Immunsystems⁴². Die Zusammensetzung der Bakterienbesiedlung ist dabei im gesunden Zustand spezifisch für jeden Körperbereich und wird z.B. in Darmmikrobiom, orales Mikrobiom, Hautmikrobiom sowie vaginales Mikrobiom eingeteilt⁴²⁻⁴⁵.

Das Mikrobiom bzw. der Besiedlungsstatus von Patient*innen spielt vermutlich eine wichtige Rolle bei der Pathogenese von nosokomialen Infektionen und der Übertragung von MRE. Ein Verlust an Diversität, gesundheitsfördernden Mikroorganismen und ein übermäßiges Wachstum potenziell pathogener Mikroorganismen (Dysbiose), kann die Anfälligkeit für NI erhöhen, insbesondere bei Intensivpatient*innen⁴⁶. Ein intaktes Mikrobiom verhindert das Eindringen potenziell krankmachender

Erreger in die Mukosa (Schleimhäute)⁴⁷. Es ist bereits bekannt, dass das Darmmikrobiom an der Pathogenese der NEC bei Frühgeborenen beteiligt ist ⁴⁸. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass schwer erkrankte Patient*innen auf Intensivstationen ihre normale gesundheitsfördernde Flora verlieren, was die Ausbreitung potenziell pathogener Erreger und / oder MRE ermöglicht ⁴⁶.

Es gibt verschiedene Strategien das Risiko für NI zu minimieren. Eine dieser Strategien zielt darauf ab, die Besiedlung des Darms vulnerabler Patientengruppen mit potenziell pathogenen und / oder multiresistenten Erregern, z.B. ESBL-Bildnern zu verdrängen. Hierfür werden gesundheitsfördernde Mikroorganismen (z.B. Probiotika) eingesetzt („Verdrängungsstrategie“). Ein weiteres Beispiel für die „Verdrängungsstrategie“ ist die Anwendung von Stuhlkapseln (z.B. Eigenstuhl und / oder Stuhl gesunder Spender*innen) zur Prävention bzw. zur Behandlung von CDI ⁴⁹.

Im Gegensatz dazu zielt die „Eliminierungsstrategie“ darauf ab, die Besiedlung der Haut vulnerabler Patient*innen mit jeglichen Mikroorganismen für die Dauer des Intensivstationsaufenthalts / der Vulnerabilität zu eliminieren bzw. zumindest zu reduzieren. Hierzu gehören beispielsweise antiseptische Waschungen von Intensivpatienten, antiseptische Mundspülungen bei Intensivpatient*innen und in manchen Regionen auch die selektive Dekontamination des Darmtrakts (SDD) ⁵⁰⁻⁵⁴. In den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) sind beispielsweise tägliche antiseptische Waschungen von Patient*innen mit Chlorhexidin bereits seit mehreren Jahren gängige Praxis auf Intensivstationen ⁵⁵. In Deutschland ist dies keine Routinemaßnahme für die Prävention von BSI bei Intensivpatient*innen ⁵⁶. Gründe hierfür sind u.a. Berichte über Allergien und Unverträglichkeiten gegen Chlorhexidin ⁵⁷, mögliche Resistenzentwicklungen gegen antiseptische Substanzen ⁵⁸⁻⁶², fehlende Evidenz für alternative antiseptische Substanzen (z.B. Octenidin) durch RCTs ⁶³ sowie der fragliche Nutzen für (Intensiv)-Stationen mit geringen Infektionsraten ^{64 65}.

1.4 Evidenzbasierte Strategien der Risikominimierung für nosokomiale Infektionen

Das Ziel von evidenzbasierter Medizin (EbM) ist die gewissenhafte, eindeutige und umsichtige Nutzung der besten aktuell verfügbaren externen wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der individuellen Patientenversorgung ⁶⁶. Die individuelle Erfahrung der Klinikerin / des Klinikers sollte hierbei mit der bestverfügbaren systematischen Forschung kombiniert werden ⁶⁶. Darüber hinaus sollte auch der Patientenwunsch Berücksichtigung finden.

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) und im Idealfall systematische Reviews, also Übersichtsarbeiten dieser RCTs, stellen den „Goldstandard“ dar für die Beurteilung der Frage, ob eine bestimmte Behandlung, Intervention oder Therapie mehr Nutzen oder mehr Schaden bringt ⁶⁶. Die Interventionen können hierbei in den Studienarmen zeitgleich und parallel (Paralleldesign), abwechselnd (Cross-Over-Design) oder schrittweise nacheinander (Stepped-Wedge-Design) eingeführt werden ^{67 68}. Sind für bestimmte klinische Fragestellungen keine systematischen Reviews von RCTs oder einzelne RCTs vorhanden, sollte die nächstbessere verfügbare Evidenz angewendet werden ⁶⁶.

Nur 40% (30 von 75) der aktuellen KRINKO-Empfehlungen für die „Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen“, sind evidenzbasiert, also den Kategorien IA („Diese Empfehlung basiert auf gut konzipierten systematischen Reviews oder einzelnen hochwertigen randomisierten kontrollierten Studien“⁶⁹) oder IB („Diese Empfehlung basiert auf klinischen oder hochwertigen epidemiologischen Studien und strengen, plausiblen und nachvollziehbaren theoretischen Ableitungen“⁶⁹) zuzuordnen ⁵⁶. Häufig fehlen qualitativ hochwertige Studien im Bereich der Infektionsprävention, um vorhandene Wissenslücken zu schließen. Die Durchführung von RCTs ist zeit-, kosten- und arbeitsintensiv. Zudem sind RCTs aus ethischen, zeitlichen oder praktischen Gründen nicht für jede Fragestellung, insbesondere im Bereich der Infektionsprävention geeignet. Deshalb sollten auch pragmatische und / oder adaptive Studiendesigns, Analysen oder Formen der Datenerhebung erwogen werden. Nicht jede Fragestellung erfordert eine RCT. So können beispielsweise Fragen zur Häufigkeit (Prävalenz) von NI, MRE oder Antibiotikaeinsatz am effektivsten mit Punktprävalenzstudien (Querschnittsstudien) beantwortet werden⁵. Forschungsfragen zu Krankheitslast und Risikofaktoren von NI und MRE lassen sich sehr gut mit Inzidenzstudien (Kohortenstudien) beantworten⁷⁰. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht von Studientypen (inklusive RCTs), die für Infektionspräventionsstudien im Krankenhaus Anwendung finden.

Tabelle 1: Studientypen für Infektionspräventionsstudien im Krankenhaus (modifiziert nach ⁷⁰⁻⁷²). Die fett gedruckten Studientypen / Studiendesigns wurden in Publikationen dieser Habilitationsschrift verwendet. ¹Ökologische Studien können sowohl beschreibend als auch analytisch sein.

	Nicht-interventionell (beobachtend)	Interventionell
Beschreibend	<ul style="list-style-type: none"> • Fallberichte • Fallserien • Ökologische Studien¹ • Querschnittsstudien (Prävalenz) 	
Analytisch	<ul style="list-style-type: none"> • Fall-Kontroll-Studien • Ökologische Studien¹ • Kohortenstudien (Inzidenz) 	<ul style="list-style-type: none"> • Vorher-Nachher-Studien (mit geteilten Zeitreihenanalysen, Interrupted Time series analyses) • Kontrollierte Vorher-Nachher Studien (Controlled Before After Studies, CBA) • Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) inklusive Cluster-randomisierte kontrollierte Studien (cRCT) <ul style="list-style-type: none"> ○ Parallel-Design ○ Stepped-Wedge-Design ○ Cross-Over-Design • „Platform Trials“ bzw. Interventionsstudien mit adaptiven Studiendesigns

Eine besondere Art von RCTs sind so genannte Cluster-randomisierte kontrollierte Studien (cRCTs). Hierbei werden nicht individuelle Patienten*innen, sondern Gruppen (Cluster) zufällig einem Studienarm zugeordnet ⁷³. Cluster können geografisch (z.B. Stadtbezirke oder Landkreise), institutionell

(z.B. Krankenhausstationen), netzwerk-basiert (z.B. Haushalte) oder innerhalb eines Individuums (z.B. Augen, Zähne) gebildet werden ⁷³. Im Bereich der Infektionsprävention können cRCTs aus folgenden Gründen geeignet sein: i) Die Intervention / Randomisierung und / oder Messung des Endpunkts kann nur auf Clusterebene durchgeführt werden (z.B. Standardhygienemaßnahmen *versus* Isolierung von Patient*innen mit ESBL-E-Besiedlung ⁷⁴), ii) um Kontaminationen der Intervention zwischen den Behandlungsarmen zu vermeiden (z.B. Wissensinterventionen für adäquaten Antibiotikaeinsatz ⁷⁵), iii) um indirekte Effekte der Intervention zu berücksichtigen (z.B. Herdenimmunität bei Studien zur Impfeffektivität) und / oder iv) aus logistischen / ethischen Gründen ⁷⁶. cRCTs bieten neue Möglichkeiten, stellen Forschende jedoch auch vor neue Herausforderungen im Bereich der Analyse und Ethik ^{73 77-82}.

1.5 Fragestellungen

Die vorliegende Habilitationsschrift thematisiert den Besiedlungsstatus von Patient*innen im Krankenhaus, das damit verbundene Risiko für NI sowie evidenzbasierte Strategien zur Risikominimierung. Im Einzelnen geht diese Habilitationsschrift auf die folgenden Fragestellungen einschließlich Besonderheiten und Limitationen der verwendeten Studiendesigns ein:

- Hat der Besiedlungsstatus von Patient*innen mit oder ohne rektaler 3GCREB-Kolonisation bei Krankenhausaufnahme einen signifikanten Einfluss auf die Inzidenz nosokomialer Infektionen während des aktuellen Krankenhausaufenthaltes? (Querschnittsstudie / Prävalenzstudie kombiniert mit Kohortenstudie)
- Existieren spezies-spezifische Unterschiede beim Risiko nosokomialer Infektionen zwischen Patient*innen mit rektaler ESBL-EC oder ESBL-KP Besiedlung? (Kohortenstudie)
- Gibt es eine Assoziation zwischen der rektalen ESBL-E bzw. nasalen MRSA-Kolonisation von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g und dem Besiedlungsstatus ihrer Mütter mit diesen MRE? (Kohortenstudie)
- Kann die Beeinflussung des rektalen Besiedlungsstatus durch die routinemäßige Gabe von probiotischen Bakterienspezies (*Lactobacillus acidophilus* und *Bifidobacterium spp.*, Infloran) einen protektiven Effekt auf frühgeburtliche Komplikationen wie die nekrotischen Enterokolitis und nosokomiale Blutstrominfektionen sowie die Mortalität bei Frühgeborenen auf deutschen neonatologischen Intensivstationen haben? (unkontrollierte Vorher-Nachher-Studie mit geteilter Zeitreihenanalyse).
- Kann die Eliminierung/Reduzierung der Hautbesiedlung von Intensivpatient*innen mit 2%-Chlorhexidin-haltigen Tüchern oder 0,08%-Octenidin-haltigen Waschhandschuhen das Risiko der ZVK-assoziierten Sepsis reduzieren? (Analyse 1: cRCT mit klassischem Gruppenvergleich sowie Analyse 2: cRCT mit Auswertung als kontrollierte-Vorher-Nachher-Studie).

2 Eigene Arbeiten

2.1 Der rektale Besiedlungsstatus von Patient*innen mit Drittgenerations-Cephalosporin resistenten Enterobakterien (3GCREB) bei Krankenhausaufnahme und deren Bedeutung für nosokomiale Infektionen

A.C. Boldt, F. Schwab, A.M. Rohde, A. Kola, M.T. Bui, N. Martin, M. Kipnis, C. Schröder, R. Leistner, M. Wiese-Posselt, J. Zweigner, P. Gastmeier, L.A. Denkel. Admission prevalence of colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae and subsequent infection rates in a German university hospital. PLoS One 2018; 13(8):e0201548. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201548> [published Online First: 20180801], Impact factor: 2.8

Diese Arbeit war Teil der multizentrischen Antibiotika-Therapie-Optimierungsstudie (ATHOS), die an sechs Universitätskliniken in Deutschland durchgeführt wurde ²². Die hier dargestellten Daten beziehen sich ausschließlich auf den Studienstandort Berlin. In zwei aufeinanderfolgenden Jahren (2014 – 2015) wurde u.a. die Prävalenz und mögliche Risikofaktoren von Patient*innen mit rektaler Kolonisation durch 3GCREB bei Krankenhausaufnahme erhoben ²². Wir kombinierten eine monozentrische prospektive Querschnittstudie zur Prävalenzerhebung mit einer retrospektiven Kohortenstudie für die Identifikation der Inzidenzen nosokomialer Infektionen bei Patient*innen abhängig von deren rektalen Besiedlungsstatus mit oder ohne 3GCREB. Der nachfolgende Text entspricht dem Abstract der Publikation mit dem Titel *“Admission prevalence of colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae and subsequent infection rates in a German university hospital”* von Boldt et al. 2018 (DOI: 10.1371/journal.pone.0201548):

“Background: *Many patients admitted to a hospital are already colonized with multi-drug resistant organisms (MDRO) including third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae (3GCREB). The aim of our study was to determine the prevalence of rectal 3GCREB colonization at admission to a large German university hospital and to estimate infection incidences. In addition, risk factors for 3GCREB colonization were identified.*

Materials/Methods: *In 2014 and 2015, patients were screened for rectal colonization with 3GCREB and filled out a questionnaire on potential risk factors at admission to a non-intensive care unit (non-ICU). All patients were retrospectively monitored for bacterial infections. Descriptive, univariable and multivariable logistic regression analyses were conducted to identify risk factors for 3GCREB colonization at admission.*

Results: *Of 4,013 patients included, 10.3% (n = 415) were rectally colonized with 3GCREB at admission. Incidence of nosocomial infections was 3.5 (95% CI 2.0-6.1) per 100 patients rectally*

colonized with 3GCREB compared to 2.3 (95% CI 1.8-3.0, $P = 0.213$) per 100 3GCREB negative patients. Independent risk factors for 3GCREB colonization were prior colonization / infection with MDRO (OR 2.30, 95% CI 1.59-3.32), prior antimicrobial treatment (OR 1.97, 95% CI 1.59-2.45), male sex (OR 1.38, 95% CI 1.12-1.70), prior travelling outside Europe (OR 2.39, 95% CI 1.77-3.22) and places of residence in the Berlin districts Charlottenburg-Wilmersdorf (OR 1.52, 95% CI 1.06-2.18), Friedrichshain-Kreuzberg (OR 2.32, 95% CI 1.44-3.74) and Mitte (OR 1.73, 95% CI 1.26-2.36).

Conclusions: Admission prevalence of rectal colonization with 3GCREB was high, while infection incidence did not significantly differ between patients rectally colonized or not with 3GCREB at hospital admission. In consequence, hospitals should prioritize improvement of standard precautions including hand hygiene to prevent infections among all patients irrespective of their 3GCREB status at hospital admission.”⁸³

Die folgenden Schlussfolgerungen können aus der vorliegenden Arbeit gezogen werden:

- Die Prävalenz der rektalen Kolonisation mit 3GCREB bei Aufnahme in die Charité Universitätsmedizin war hoch und lag bei mehr als 10 %.
- Der Besiedlungsstatus von Patient*innen mit oder ohne rektaler 3GCREB-Kolonisation hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Inzidenz von nosokomialen Infektionen während des aktuellen Krankenhausaufenthaltes.
- Neben medizinischen Risikofaktoren (vorherige Kolonisation / Infektion mit MRE, vorangegangene Antibiotika-Einnahme), konnten neue und bekannte lebensstilassoziierte Risikofaktoren für eine rektale Kolonisation mit 3GCREB identifiziert werden. Der Wohnort in bestimmten innerstädtischen Bezirken Berlins (Charlottenburg-Wilmersdorf, Friedrichshain-Kreuzberg und Mitte) wurde als neuer Risikofaktor identifiziert und stellt vermutlich ein Surrogat für häufigen Kontakt zu hochendemischen Gebieten dar. Bestätigt wurde der bekannte Risikofaktor „Reisen außerhalb Europas“.

Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass diese Studie ausschließlich auf Normalstationen durchgeführt wurde. Die Studienteilnehmenden mussten innerhalb der ersten 3 Tage ihres Krankenhausaufenthaltes aktiv in diese Studie einwilligen (informierte, individuelle Einwilligung) und einen Fragebogen beantworten. Dies setzt ein gewisses Mindestmaß an den Gesundheitszustand voraus. Intensivpatient*innen wurden nicht in diese Studie eingeschlossen. Hämatologische / onkologische Patient*innen machten weniger als 5 % der Studienteilnehmer*innen aus. Dieser Selektionsbias könnte die Generalisierbarkeit der Studie beeinflussen und die Ergebnisse nur eingeschränkt auf schwer erkrankte Studienpopulationen wie Intensivpatient*innen oder hämatologisch / onkologische Patient*innen übertragbar machen.

2.2 Spezies-spezifische Unterschiede und Risikofaktoren für nosokomiale Infektionen abhängig vom Besiedlungsstatus der Patient*innen mit rektalen ESBL-bildenden *Escherichia coli* oder *Klebsiella pneumoniae*

L.A. Denkel, F. Maechler, F. Schwab, A. Kola, A. Weber, P. Gastmeier, F. Pfäfflin, S. Weber, G. Werner, Y. Pfeifer, M. Pietsch, R. Leistner. Infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales after rectal colonization with ESBL-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. Clin Microbiol Infect 2020; 26(8):1046-51. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.11.025> [published Online First: 20191203], Impact factor: 8.1

Die oben beschriebene Prävalenzstudie zeigte, dass ein hoher Anteil von Patient*innen bereits bei Aufnahme ins Krankenhaus rektal mit 3GCREB einschließlich ESBL bildenden Enterobakterien (ESBL-E) kolonisiert ist⁸³. Kliniker*innen müssen im Fall des Auftretens einer Infektion bei diesen Patient*innen auch die Möglichkeit einer endogenen Infektion mit dem rektalen ESBL-E in Betracht ziehen. Aber wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit für Patient*innen mit rektaler ESBL-E Kolonisation eine nosokomiale Infektion mit dem rektalen Kolonisationserreger oder einem anderen Erreger zu erleiden? Existierten spezies-spezifische Unterschiede zwischen den beiden häufigsten Vertretern von ESBL-E: *Escherichia coli* (ESBL-EC) und *Klebsiella pneumoniae* (ESBL-KP)? Dies sind entscheidende Fragen für die adäquate Wahl der empirischen Antibiotikatherapie in der Klinik, die wir im Verbundprojekt „ESBL- und (Fluoro-)Chinolonresistenz in Enterobacteriaceae“ 2 (RESET2) untersuchten. Wir führten eine monozentrische prospektive Kohortenstudie durch, um die Inzidenzen für NI bei Patient*innen mit rektaler Besiedlung durch ESBL-EC und ESBL-KP zu ermitteln und mögliche Risikofaktoren für NI zu identifizieren. In der statistischen Analyse kamen neben klassischen Überlebenszeitanalysen (Cox Proportional Hazard Regression) auch Modelle zum Einsatz, welche konkurrierende Risiken (Infektion / Entlassung aus dem Krankenhaus bzw. Tod) berücksichtigten (FineGray Subdistribution Hazard Regression). Darüber hinaus wurden die Erreger mit Pulsfeld-Gel-Elektrophorese (PFGE) und / oder Next Generation Sequencing (NGS) untersucht. Diese molekularbiologischen Methoden ermöglichen die Klärung der Frage, ob die kolonisierenden Erreger (ESBL-EC und/oder ESBL-KP) klonal mit dem/den infizierenden Erreger(n) identisch waren. Der nachfolgende Text entspricht dem Abstract der Publikation mit dem Titel “Infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales after rectal colonization with ESBL-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*” von Denk et al. 2020 (DOI: 10.1016/j.cmi.2019.11.025):

“Objectives: Infections as a result of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales (ESBL-E) are considered infections with a high public health burden. In this study, we aimed to identify

incidences of and risk factors for healthcare-associated infections (HAIs) after rectal colonization with ESBL producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) or *Klebsiella pneumoniae* (ESBL-KP).

Methods: This prospective cohort study was performed in 2014 and 2015. Patients colonized with ESBL-EC or ESBL-KP were monitored for subsequent HAI with ESBL-E and other pathogens. In the case of an ESBL-E infection, rectal and clinical isolates were compared using pulsed-field gel electrophoresis (PFGE), and whole-genome sequencing (WGS) for ESBL-KP isolates. Proportional hazard models were applied to identify risk factors for HAIs, and to analyse competing risks.

Results: Among all patients admitted to the hospital during the study period, 13.6% were rectally screened for third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriales (3GCRES). A total of 2386 rectal carriers of ESBL-EC and 585 of ESBL-KP were included in the study. Incidence density (ID) for HAI with ESBL-E was 2.74 per 1000 patient days at risk (95% confidence interval (CI) 2.16-3.43) among carriers of ESBL-EC, while it was 4.44 per 1000 patient days at risk (95% CI 3.17-6.04) among carriers of ESBL-KP. In contrast, ID for HAI with other pathogens was 4.36 per 1000 patient days at risk (95% CI 3.62-5.21) among carriers of ESBL-EC, and 5.00 per 1000 patient days at risk (95% CI 3.64-6.69) among carriers of ESBL-KP. Cox proportional hazard regression analyses identified colonization with ESBL-KP (HR = 1.58, 95% CI 1.068-2.325) compared with ESBL-EC as independent risk factor for HAI with ESBL-E. The results were consistent over all competing risk analyses.

Conclusions: Clinicians should be aware of the increased risk of ESBL-E infections among patients colonized with ESBL-KP compared with ESBL-EC that might be caused by underlying diseases, higher pathogenicity of ESBL-KP and other factors.⁸⁴

Aus dieser Publikation sind folgende Schlussfolgerungen ableitbar:

- Wir bestätigen die in der Literatur beschriebenen spezies-spezifischen Unterschiede zwischen ESBL-EC und ESBL-KP. Träger*innen von ESBL-KP hatten ein signifikant erhöhtes Risiko eine nosokomiale Infektion mit ihrem rektalen Kolonisationserreger zu erleiden im Vergleich zu Träger*innen von ESBL-EC.
- Andere Risikofaktoren wie Alter und Grunderkrankungen (kongestive Herzinsuffizienz, schwere Lebererkrankung, Magengeschwür) hatten jedoch einen größeren Einfluss auf das Risiko von nosokomialen Infektionen mit ESBL-E als der rektale Besiedlungsstatus. Dies sollte bei der Wahl der empirischen Antibiotikatherapie berücksichtigt werden.

Diese Arbeit untersuchte eine Kohorte von Patient*innen mit rektaler ESBL-E Besiedlung und dokumentiert in dieser Population die Inzidenz nosokomialer Infektionen mit dem rektalen ESBL-E und anderen Erregern sowie dessen Risikofaktoren. Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass in der Charité kein generelles Aufnahmescreening, sondern ein Risikofaktor-basiertes bzw. stationsspezifisches Screening auf rektale ESBL-E Besiedlung durchgeführt wird. Dies könnte zu einem Selektionsbias führen und die Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf anderen Populationen einschränken.

2.3 Die Kolonisation von Frühgeborenen mit ESBL-E und MRSA in der Charité und deren Assoziation zum ESBL-E und MRSA-Besiedlungsstatus der Mütter

L.A. Denkel, F. Schwab, A. Kola, R. Leistner, L. Garten, K. von Weizsäcker, C. Geffers, P. Gastmeier, B. Piening. The mother as most important risk factor for colonization of very low birth weight (VLBW) infants with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E). J Antimicrob Chemother 2014;69(8):2230-7. <https://doi.org/10.1093/jac/dku097> [published Online First: 20140411], Impact factor: 5.3

Der in den vorangegangenen Publikationen beschriebene Anstieg der multiresistenten Erreger, insbesondere der ESBL-E, betrifft auch besonders vulnerable Patientenpopulation^{83 84}. Hierzu gehören u.a. Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g (VLBW Kinder). Infektionen von Frühgeborenen mit multiresistenten Erregern wie MRSA oder ESBL-E sind mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert⁸⁵⁻⁸⁷. Bereits seit dem Jahr 2012 führen Geburtshilfestationen bzw. neonatologischen Intensivstationen der Charité bei Kindern und deren Müttern mit bestimmten Risikofaktoren (z.B. Krankenhausaufnahme wegen vorzeitiger Wehen) ein Aufnahmescreening auf MRSA und ESBL-E durch. Für die vorliegende Untersuchung wurden die Ergebnisse dieser Screeninguntersuchungen von März 2012 bis Juni 2013 mit Daten des Krankenhausinfektions-Surveillance-Systems für neonatologische Intensivstationen (NEO-KISS) verknüpft. NEO-KISS ist ein umfangreiches patientenbezogenes Dokumentationssystem für VLBW Kinder. Im Jahr 2006 beschloss der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA), dass die Teilnahme an NEO-KISS für alle Stationen in Deutschland, die VLBW Kinder versorgen, verpflichtend sei⁸⁸. Aktuell nehmen etwa 200 neonatologische Intensivstationen an NEO-KISS teil. Bis zum Erreichen des Gewichts von 1.500 g, zur Entlassung von der neonatologischen Intensivstation oder dem Tod werden für diese besonders vulnerablen Patient*innen u.a. folgende Risikofaktoren (z.B. Geburtsgewicht, Gestationsalter, Geschlecht, Entbindungsart, Anzahl der Tage mit Antibiotikagabe, Anzahl der Tage mit Devices) erhoben. Diese monozentrische retrospektive Kohortenstudie bestimmte die Prävalenz der Besiedlung mit MRSA und ESBL-E bei VLBW Kindern und deren Müttern und identifizierte mögliche Risikofaktoren hierfür. Mithilfe molekularbiologischer Methoden (Strain Typing) und epidemiologischer Daten wurden maternal-neonatale Transmissionen nachgewiesen. Der nachfolgende Text entspricht dem Abstract der Publikation mit dem Titel "The mother as most important risk factor for colonization of very low birth weight (VLBW) infants with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E)" von Denkel et al. 2014 (DOI: 10.1093/jac/dku097):

***Objectives:** This study aimed to determine the prevalence of and risk factors for colonization with extended spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E) and methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in very low birth weight (VLBW; 1500 g) infants and their mothers.*

Methods: This investigation was conducted in the perinatal centre at the Charité' Berlin between May 2012 and June 2013. VLBW infants and their mothers were screened for colonization with ESBL-E and MRSA. Demographic and clinical data were obtained from the German nationwide surveillance system for nosocomial infections in VLBW infants (NEO-KISS) and used to perform univariate and multivariate analyses.

Results: Of 209 VLBW infants, 12 (5.7%) were colonized with ESBL-E. Eighteen of 209 (8.6%) ESBL-E-tested neonates were related to an ESBL-E-positive mother. Univariate analysis, strain typing and multivariate analysis (OR 7.4, 95% CI 2.1–26.7, $P=0.002$) identified an ESBL-E-positive mother and maternal–neonatal transmission as a main source of colonization. The prevalence of MRSA was 2.3% (5 of 221) among VLBW infants. One of the 221 (0.5%) MRSA-tested neonates was related to an MRSA-positive mother. No risk factors for transmission of MRSA could be detected in this study.

Conclusions: Our study demonstrated that maternal–neonatal transmission of ESBL-E from mother to child is an important risk factor for colonization of VLBW infants. As a consequence, routine ESBL-E screening of neonates and mothers should be considered as a means of reducing neonatal morbidity and mortality.⁸⁹

Aus dieser Publikation können folgende Schlussfolgerungen abgeleitet werden:

- Zwischen der nasalen MRSA-Kolonisation von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g und dem MRSA-Besiedlungsstatus ihrer Mütter konnte in dieser Untersuchung keine signifikante Assoziation abgeleitet werden.
- Im Gegensatz dazu stellte der rektale ESBL-E-Besiedlungsstatus der Mutter neben der Liegedauer auf der neonatologischen Station den wichtigsten Risikofaktor für die rektale Kolonisation der VLBW Kinder mit ESBL-E dar.

Einschränkend muss an dieser Stelle auf die Generalisierbarkeit der Ergebnisse hingewiesen werden. In dieser Studie wurden VLBW Kinder und deren Mütter analysiert, für die ein ESBL-E und / oder MRSA-Screening vorlag. Ein solches Screening wird an der Charité ausschließlich bei Müttern mit erwarteten Komplikationen während Schwangerschaft oder Geburt durchgeführt. Diese Patientinnen werden häufig mit Antibiotika behandelt und repräsentieren daher nicht die Allgemeinbevölkerung, sondern eine Population mit hohem Risiko einer ESBL-E Besiedlung. Zudem war die Studienpopulation mit 221 (für MRSA) bzw. 209 VLBW Kindern (für ESBL-E) eher klein. Daher hatte diese Studie nicht genug statistische Power, um Risikofaktoren für eine Besiedlung mit MRSA oder weitere ESBL-E Risikofaktoren zu identifizieren.

2.4 Risikominimierung durch Verdrängung potenziell pathogener Erreger und MRE mit Probiotika auf neonatologischen Intensivstationen – Eine multizentrische geteilte Zeitreihenanalyse

L.A. Denkel, F. Schwab, L. Garten, C. Geffers, P. Gastmeier, B. Piening. Protective Effect of Dual-Strain Probiotics in Preterm Infants: A Multi-Center Time Series Analysis. PLoS One 2016;11(6):e0158136. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158136> [published Online First: 20160622], Impact factor: 2.8

Die oben beschriebenen Studien zeigen, dass Mikroorganismen auf der Haut oder im Darm von vulnerablen Patient*innen die Ursache für NI (einschließlich BSI) und die Transmission von MRE darstellen können. VLBW und insbesondere ELBW (extremely low birth weight) Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g bzw. unter 1.000 g haben ein besonders hohes Risiko lebensbedrohliche Komplikationen zu erleiden. Im NEO-KISS-Netzwerk werden neben der umfangreichen, patientenbasierten Dokumentation von nosokomialen Infektionen und deren Risikofaktoren auch unregelmäßig Umfragen zu einzelnen Faktoren der Prozessqualität auf den neonatologischen Intensivstationen (z.B. regelmäßige Anwendung von Probiotika) durchgeführt. Laut NEO-KISS gehören die nekrotische Enterokolitis (NEC) und nosokomiale Blutstrominfektionen (BSI) zu den häufigsten Komplikationen auf neonatologischen Intensivstationen, die zudem mit hoher Morbidität und Mortalität assoziiert sind ^{90 91}. Für die vorliegende Untersuchung nutzen wir Daten aus 11 Jahren Surveillance in NEO-KISS. Ausgewertet wurden ausschließlich Daten von neonatologischen Intensivstationen, die nach eigenen Angaben Probiotika für alle VLBW Kinder einsetzten und das Startdatum dieser Intervention monatsgenau angeben konnten. Wir führten eine retrospektive geteilte Zeitreihenanalyse durch und verwendeten Cox Proportional Hazard-Regressionsmodelle, um den Einfluss von Probiotika auf die Inzidenz von NEC, Mortalität nach NEC, nosokomiale Blutstrominfektionen und Letalität bei VLBW und ELBW Kindern zu untersuchen. Der nachfolgende Text entspricht dem Abstract der Publikation mit dem Titel “Protective Effect of Dual-Strain Probiotics in Preterm Infants: A Multi-Center Time Series Analysis “ von Denkel et al. 2016 (DOI: 10.1016/j.cmi.2019.11.025):

“Objective: To determine the effect of dual-strain probiotics on the development of necrotizing enterocolitis (NEC), mortality and nosocomial bloodstream infections (BSI) in preterm infants in German neonatal intensive care units (NICUs).

Design: A multi-center interrupted time series analysis.

Setting: 44 German NICUs with routine use of dual-strain probiotics on neonatal ward level. Patients: Preterm infants documented by NEO-KISS, the German surveillance system for nosocomial infections in preterm infants with birth weights below 1,500 g, between 2004 and 2014.

Intervention: Routine use of dual-strain probiotics containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium spp.* (Infloran) on the neonatal ward level.

Main outcome measures: Incidences of NEC, overall mortality, mortality following NEC and nosocomial BSI.

Results: Data from 10,890 preterm infants in 44 neonatal wards was included in this study. Incidences of NEC and BSI were 2.5% ($n = 274$) and 15.0%, ($n = 1631$), respectively. Mortality rate was 6.1% ($n = 665$). The use of dual-strain probiotics significantly reduced the risk of NEC (HR = 0.48; 95% CI = 0.38–0.62), overall mortality (HR = 0.60, 95% CI = 0.44–0.83), mortality after NEC (HR = 0.51, 95% CI = 0.26–0.999) and nosocomial BSI (HR = 0.89, 95% CI = 0.81–0.98). These effects were even more pronounced in the subgroup analysis of preterm infants with birth weights below 1,000 g.

Conclusion: In order to reduce NEC and mortality in preterm infants, it is advisable to add routine prophylaxis with dual-strain probiotics to clinical practice in neonatal wards.⁹²

Aus der vorliegenden, nicht kontrollierten Interventionsstudie mit geteilter Zeitreihenanalyse lassen sich folgende Schlussfolgerungen ableiten:

- Die routinemäßige Anwendung von Probiotika mit *Lactobacillus acidophilus* und *Bifidobacterium spp.* (Infloran) führte bei VLBW Kindern auf den teilnehmenden neonatologischen Intensivstationen zu einer signifikanten Reduktion von NEC um fast 50 %, der Gesamtletalität um 40 %, der Letalität nach NEC um fast 50 % und der nosokomialen BSI um mehr als 10 %. Diese Beobachtungen waren bei Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1.000 g (ELBW Kinder) besonders ausgeprägt.
- Eine auf den Besiedlungsstatus von Frühgeborenen abzielende Intervention mit den probiotischen Bakterienspezies *Lactobacillus acidophilus* und *Bifidobacterium spp.* (Infloran) hat einen präventiven Effekt auf frühgeburtliche Komplikationen.

Diese Interventionsstudie nutzte ein Vorher-Nachher-Design mit geteilter Zeitreihenanalyse, um den Effekt von Probiotika auf frühgeburtliche Komplikationen in neonatologischen Intensivstationen zu untersuchen. Einschränkend muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass das hier verwendete Studiendesign anfällig für Verzerrungen (Bias) und Störfaktoren (Confounder) ist. Wir führten keine RCT, sondern eine multizentrische, nicht kontrollierte Interventionsstudie mit geteilter Zeitreihenanalyse durch. Obwohl wir in den Cox Proportional Hazard Modellen auf bekannte Risikofaktoren für frühgeburtliche Komplikationen wie Geburtsgewicht, Gestationsalter, Geschlecht, Entbindungsart, Aufenthaltsdauer auf der neonatologischen Intensivstation, Anzahl der Tage mit Antibiotikagabe, Anzahl der Tage mit Devices (z.B. zentraler Venenkatheter) u.v.m. kontrollierten, besteht die Möglichkeit, dass die beobachteten Effekte durch andere Einflüsse, z.B. einer generellen Verbesserung der Versorgung von Frühgeborenen in Deutschland zustande kamen.

2.5 Die Beeinflussung des Besiedlungsstatus von Intensivpatienten durch antiseptische Waschungen zur Prävention von ZVK-assoziierten Blutstrominfektionen – eine dreiarmlige Cluster-randomisierte Dekolonisationsstudie

L.A. Denkel, F. Schwab, J. Clausmeyer, M. Behnke, J. Golembus, S. Wolke, P. Gastmeier, C. Geffers. Effect of antiseptic bathing with chlorhexidine or octenidine on central line-associated bloodstream infections in intensive care patients: a cluster-randomized controlled trial. Clin Microbiol Infect 2022. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.12.023> [published Online First: 20220111], Impact factor: 13.1

Im Gegensatz zur oben beschriebenen „Verdrängungsstrategie“ mit Probiotika, zielen antiseptische Waschungen darauf ab, die Besiedlung der Haut vulnerabler Patient*innen mit jeglichen Mikroorganismen für die Dauer des Intensivstationsaufenthalts zu eliminieren bzw. zumindest zu reduzieren („Eliminierungsstrategie“). Der präventive Effekt täglicher antiseptischer Waschungen von Intensivpatient*innen mit Chlorhexidin auf BSI einschließlich ZVK-assoziierte BSI wurde in zahlreichen Meta-Analysen und systematischen Reviews gezeigt^{50 53 93}. Dies ist auf deutschen Intensivstationen allerdings bisher keine empfohlene Routinemaßnahme für die Prävention von BSI⁵⁶. Wir führten eine Cluster-randomisierte kontrollierte Dekolonisationsstudie durch, um den Effekt antiseptischer Waschungen von Intensivpatient*innen mit 2% Chlorhexidin-haltigen Tüchern oder 0,08 % Octenidin-haltigen Waschlappen auf ZVK-assoziierte BSI im Vergleich zur Kontrolle (Seife und Wasser) innerhalb des ITS-KISS-Netzwerks zu untersuchen. ITS-KISS ist ein stationsbezogenes Surveillancesystem, das aggregiert für die gesamte Station NI und deren Risikofaktoren dokumentiert. Aktuell nehmen etwa 1.000 Intensivstationen freiwillig an ITS-KISS teil. Der nachfolgende Text entspricht dem Abstract der Publikation mit dem Titel “Effect of antiseptic bathing with chlorhexidine or octenidine on central line-associated bloodstream infections in intensive care patients: a cluster-randomized controlled trial“ von Denk et al. 2022 (DOI: 10.1016/j.cmi.2021.12.023):

“Objectives: *Our study aimed to compare the effect of daily bathing with chlorhexidine, octenidine, or water and soap (routine care = control) on central line (CL)-associated bloodstream infection (CLABSI) rates in intensive care units (ICUs).*

Methods: *A multicentre cluster-randomized controlled trial was done with a 12-month intervention period from February 1, 2017 to January 31, 2018 (octenidine and routine care group) or from June 1, 2017 to May 31, 2018 (chlorhexidine group). Wards were randomly assigned to one of two decolonization regimes or routine care (control). Intervention included daily bathing with 2% chlorhexidine impregnated cloths or 0.08% octenidine wash mitts for 12 months, whereas the control group used water and soap (routine care). The primary outcome was incidence density of CLABSI per 1000 CL days. Poisson regression and generalized estimating equation models were applied.*

Results: A total of 72 ICUs with 76 815 patients (22 897 patients in the chlorhexidine group, 25 127 in the octenidine group, and 28 791 in the routine care group) were included. Incidence densities were 0.90 CLABSI per 1000 CL days (95% CI 0.67-1.19) in the chlorhexidine group, 1.47 (95% CI 1.17-1.81) in the octenidine group, and 1.17 (95% CI 0.93-1.45) in the routine care group. Adjusted incidence rate ratios of CLABSI were 0.69 (95% CI 0.37-1.22, $p = 0.28$) in the chlorhexidine group and 1.22 (95% CI 0.54-2.75, $p = 0.65$) in the octenidine group (compared with routine care).

Discussion: Antiseptic bathing with 2% chlorhexidine-impregnated cloths and 0.08% octenidine wash mitts lacks a significant preventive effect on CLABSI rates in ICUs. However, our trial has a high likelihood of being underpowered because CLABSI rates in the routine care group were approximately 40% lower than initially assumed.⁹⁴

Zusammenfassend lässt sich aus dieser Publikation schlussfolgern:

- Die Beeinflussung des Besiedlungsstatus der Haut von Intensivpatient*innen mit 2% Chlorhexidin-haltigen Tüchern oder 0.08% Octenidin-haltigen Waschlappen zeigte in der *a priori* Analyse dieser cRCT keinen signifikanten präventiven Effekt von antiseptischen Waschungen auf ZVK-assoziierte BSI im Vergleich zur Kontrolle (Seife und Wasser).
- Für die 2% Chlorhexidin-haltigen Tücher konnte eine präventive Tendenz, für die 0.08% Octenidin-haltigen Waschlappen eine ansteigende Tendenz der ZVK-assoziierten BSI-Rate im Vergleich zur Kontrolle (Seife und Wasser) beobachtet werden. Diese Tendenzen waren im finalen Regressionsmodell unter Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren jedoch nicht statistisch signifikant.

Diese cRCT analysierte die Daten von mehr als 75.000 Patient*innen, um einen präventiven Effekt antiseptischer Waschungen von Intensivpatient*innen mit Chlorhexidin oder Octenidin im Vergleich zu Wasser und Seife (Kontrolle) auf die ZVK-assoziierte Sepsisrate zu untersuchen. Trotzdem besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass diese Studie nicht genug statistische Power hatte, um eine 40%-ige Reduktion der ZVK-assoziierten BSI-Rate durch antiseptische Waschungen im Vergleich zur Kontrolle zu zeigen. Abweichend von den Annahmen der Fallzahlberechnung im Jahr 2016 (0.5 CLABSI pro 100 Patient*innen), entsprach die Inzidenz der ZVK-assoziierten BSI in der Kontrollgruppe während der Interventionsphase nur 60% dieser angenommenen Rate (0.3 CLABSI pro 100 Patient*innen). Zudem beobachteten wir statistisch nicht signifikante, möglicherweise jedoch relevante Unterschiede zwischen den Ausgangsraten der drei Studiengruppen. Dies sollte in einer *post hoc* Analyse der cRCT mit einem kontrollierten Vorher-Nachher (CBA) Design überprüft werden, um den Effekt täglicher antiseptischer Waschungen mit 2% Chlorhexidin-imprägnierten Tüchern, 0,08%igen Octenidin-Waschhandschuhen oder Wasser und Seife auf die ZVK-assoziierte BSI-Rate der Intensivstationen im Vergleich zur Ausgangssituation zu untersuchen⁹⁵.

3 Diskussion

Die dargestellten Arbeiten untersuchen den Besiedlungsstatus von Patient*innen im Krankenhaus, identifizierten daraus hervorgehende Risiken für NI und MRE und zeigen die Effekte verschiedener Strategien zur Beeinflussung des Besiedlungsstatus zur Prävention von NI bei besonders vulnerablen Patient*innen im Krankenhaus. In diesem Zusammenhang werden methodische Aspekte der verwendeten Studiendesigns für Infektionspräventionsstudien im Krankenhaus näher beleuchtet.

Mithilfe einer prospektiven Querschnittstudie mit mehr als 4.000 Teilnehmenden wurde eine hohe Prävalenz (10,3%) für die 3GCREB Besiedlung von Patient*innen bei Aufnahme in die Charité festgestellt⁸³. Dies war Teil einer multizentrischen Prävalenzstudie, die in zwei aufeinanderfolgenden Jahren (2014 und 2015) an sechs deutschen Universitätskliniken in Berlin, Heidelberg, Köln, Lübeck, München und Tübingen durchgeführt wurde. Die Prävalenzen in der gesamten Studienpopulation (n = 8.753) aller Studienzentren lag bei 9,5 % und waren damit vergleichbar mit der Charité²⁹. Mehr als 90% der 3GCREB in Publikation 1 waren ESBL-Bildner.⁸³ Relevanter als eine Kolonisation ist für Patient*innen jedoch eine 3GCREB-Infektion. Für die Charité führten wir deshalb zusätzlich eine Kohortenstudie durch, um die Inzidenzen nosokomialer Infektionen für Studienteilnehmer*innen mit einer Liegedauer von mindestens 3 Tagen (n = 2.931) zu identifizieren. NI waren sowohl in der gesamten Kohorte (2,5 NI / 100 Patient*innen; 95%KI 2,0 – 3,1) als auch stratifiziert nach Patient*innen mit 3GCREB-Kolonisation (3,5 NI / 100 Patient*innen; 95%KI 2,0 – 6,1) oder ohne 3GCREB-Kolonisation (2,3 NI / 100 Patient*innen; 95%KI 1,8 – 3,0) selten.

Im Gegensatz zur oben zitierten ATHOS-Studie (Publikation 1) analysierten wir in der RESET2-Studie (Publikation 2) ausschließlich Patient*innen mit rektaler ESBL-E Besiedlung und mindestens 3 Tagen Verweildauer im Krankenhaus⁸⁴. Die Inzidenz nosokomialer Infektionen betrug 9,0 NI / 100 Patienten. Diese höhere Inzidenz der NI im Vergleich zur vorherigen Untersuchung lässt sich anhand der unterschiedlichen Rekrutierungsstrategien der Studienteilnehmenden und deren Folge erklären. In die ATHOS-Studie mussten die Patient*innen aktiv in die Studienteilnahme einwilligen und in der Lage sein einen Fragebogen zu beantworten. In der RESET2-Studie wurden ausschließlich Routinedaten und Patientenakten analysiert, wofür laut Votum der Ethikkommission der Charité (EA1/384/13) keine individuelle Einwilligung durch die Patient*innen erforderlich war. So war es möglich, in die RESET2-Studie auch schwer erkrankte Patient*innen einschließlich Risikopatient*innen einzuschließen. Mehr als 20% der Studienteilnehmer*innen waren Intensivpatient*innen. Dies zeigt, dass die Art der Datenerhebung (Routinedaten ohne individuelle Patienteneinwilligung *versus* neu erhobene Daten mit individueller Patienteneinwilligung) die Studienpopulation und damit ggf. die Ergebnisse von Studien beeinflusst. Dessen sollten sich Forscher*innen bei der Studienplanung bewusst sein und je nach Forschungsfrage berücksichtigen.

Die Ergebnisse der RESET2-Studie waren insbesondere für Kliniker*innen von großem Interesse, die im Falle einer Infektion bei Patient*innen mit bekannter ESBL-EC oder ESBL-KP Besiedlung eine Wahl für die empirische Antibiotikatherapie treffen müssen. Wir konnten zeigen, dass es für

Patient*innen mit ESBL-EC wahrscheinlicher ist, eine Infektion mit einem anderen Erreger als dem rektalen ESBL-E zu erleiden. Für Patient*innen mit rektaler ESBL-KP Besiedlung hingegen, sahen wir keinen signifikanten Unterschied zwischen der Inzidenzdichte von Infektionen mit dem rektalen ESBL-KP im Vergleich zur Inzidenzdichte von Infektionen mit einem anderen Infektionserreger. In unseren multivariablen Cox Regressions-Modellen sowie in den Fine-Gray-Modellen (zur Kontrolle der konkurrierenden Risiken) fanden wir heraus, dass Patienten mit rektaler ESBL-KP Besiedlung signifikant häufiger eine nosokomiale Infektion dem rektalen ESBL-E erleiden im Vergleich zu ESBL-EC. Ob dies durch eine höhere Pathogenität von ESBL-KP im Vergleich zu ESBL-EC (Erregerfaktor) zu begründen ist, ob Träger*innen von ESBL-KP generell mehr relevante Grunderkrankungen haben, die zu ESBL-E-Infektionen führen können im Vergleich zu Patient*innen mit ESBL-EC Kolonisation (patienteneigene Faktoren) und / oder ob bisher noch unbekannte Faktoren eine Rolle spielen, gilt es in zukünftigen Studien herauszufinden. Des Weiteren konnte Publikation 2 zeigen, dass Grunderkrankungen wie z.B. schwere Lebererkrankungen, peptisches Ulkus oder Herzinsuffizienz einen stärkeren Einfluss auf das Risiko nosokomialer Infektionen haben als der rektale Besiedlungsstatus der Patient*innen. Ein bekannter Besiedlungsstatus mit ESBL-E stellt demnach für Erwachsene keinen ausreichenden Grund für eine empirische Antibiotikatherapie mit unkritischem Einsatz von Zweit- und Drittlinien-Antibiotika (z.B. Carbapenemen) im Falle einer Infektion dar. Patient*innen mit rektaler ESBL-KP Besiedlung haben jedoch ein erhöhtes Risiko einer ESBL-E Infektion im Vergleich zu Patient*innen mit ESBL-EC-Besiedlung. Diese spezies-spezifischen Unterschiede sollten insbesondere bei vulnerable Patient*innen (z.B. Intensivpatient*innen, Patient*innen mit Herzinsuffizienz, schweren Lebererkrankungen) beachtet werden.

VLBW Kinder sind eine besonders vulnerable Patientenkohorte, die wir in Publikation 3 näher untersuchten. Forschungsgegenstand war eine mögliche Assoziationen zwischen der rektalen ESBL-E bzw. der nasalen MRSA-Kolonisation von VLBW Kindern und dem MRE-Besiedlungsstatus ihrer Mütter auf neonatologischen Stationen der Charité⁸⁹. Wir identifizierten die ESBL-E Kolonisation der Mutter als wichtigsten Risikofaktor für die ESBL-E Kolonisation von VLBW Kindern. Diese Erkenntnis sollte jedoch weder zu Barrieremaßnahmen zwischen Mutter und Kind noch zu einem unkritischen Einsatz von Zweit- und Drittlinien-Antibiotika (z.B. Carbapenemen) führen. Vielmehr könnte ein bekannter positiver Besiedlungsstatus der Mutter im Falle von systemischen Infektionen bei Frühgeborenen zu einer möglichst frühzeitigen adäquaten Antibiotikatherapie verhelfen. Dies setzt eine gute Kommunikation zwischen Geburtshilfe- und neonatologischen Stationen voraus⁹⁶. Für Publikation 3 nutzen wir Daten aus NEO-KISS und verknüpften diese mit den Ergebnissen der ESBL-E und MRSA-Screening-Untersuchungen von VLBW Kindern und deren Mütter. Die Teilnahme an NEO-KISS ist in Deutschland für alle neonatologischen Intensivstationen verpflichtend⁸⁸. Das ESBL-E- bzw. MRSA-Screening von VLBW Kindern und deren Mütter auf den Geburtshilfestationen und neonatologischen Intensivstationen erfolgte im Rahmen der Qualitätssicherung. Auch in Publikation 3 wurden ausschließlich routinemäßig erhobene Daten analysiert. Zu beachten ist jedoch, dass ein ESBL-E bzw.

MRSA-Screening auf den Geburtshilfestationen der Charité zum Zeitpunkt der Studie ausschließlich bei Müttern mit erwarteten Komplikationen während Schwangerschaft oder Geburt durchgeführt wurde. Dies hat Einfluss auf die Generalisierbarkeit unserer Ergebnisse und schränkt die Übertragbarkeit auf andere Studienpopulationen ein (zum Beispiel reife Neugeborene, Neugeborene von Müttern ohne erwartete Komplikationen während Schwangerschaft oder Geburt).

Publikation 4 und 5 untersuchten Interventionen, die auf die Darm- und Hautflora vulnerabler Patient*innen gerichtet waren, um das Risiko nosokomialer Infektionen zu reduzieren⁹⁴⁻⁹⁷. Mit Publikation 4 konnten wir zeigen, dass die Beeinflussung des Darmmikrobioms durch die routinemäßige Gabe von probiotischen Bakterienspezies (*Lactobacillus acidophilus* und *Bifidobacterium spp.*, Inflanor) einen protektiven Effekt auf NEC, Letalität und nosokomiale BSI bei Frühgeborenen auf deutschen neonatologischen Intensivstationen hatte. Zahlreiche systematische Reviews und Meta-Analysen zeigten bereits diesen und ähnliche Effekte⁹⁸⁻⁹⁹. Als wirksamer erwiesen sich Probiotika mit einer Kombination aus zwei oder mehr (Bakterien)-Spezies im Vergleich zu Probiotika mit nur einer Spezies¹⁰⁰. Trotz der starken Evidenz für einen reduzierenden Effekt von Probiotika mit mindestens 2 Bakterienspezies auf NEC, Letalität und sogar nosokomialen BSI bei Frühgeborenen, ist der Einsatz von Probiotika häufig keine gängige Praxis auf vielen neonatologischen Intensivstationen. Dies ist hauptsächlich mit Bedenken hinsichtlich Probiotika-assoziierten Infektionen (z.B. BSI) bei Frühgeborenen zu begründen¹⁰¹. Zweifelsohne existieren Berichte über BSI mit probiotischen Bakterienspezies bei Frühgeborenen¹⁰². Diese traten jedoch sehr selten auf und waren bis auf eine Ausnahme (mit unklarer Diagnose) behandelbar¹⁰². Zudem sollten bei dieser Intervention für VLBW Kinder ausschließlich Probiotika eingesetzt werden, die unter Arzneimittelbedingungen produziert wurden oder deren Qualität in einem mikrobiologischen Labor überprüft wurde. Die Ätiologie von NEC ist nicht vollständig verstanden. Bekannt ist jedoch, dass die Darmflora der Frühgeborenen eine wichtige Rolle spielt⁴⁸. Eine Beobachtungsstudie zeigte, dass das Darmmikrobiom von Frühgeborenen mit NEC etwa 30% weniger Bakterien der Familie *Firmicutes* aufwies, zu denen auch die Probiotika-Spezies *Lactobacillus acidophilus* gehört, als im Zustand ohne NEC¹⁰³. Dies bestätigt unsere Hypothese, dass ein gesundes Darmmikrobiom durch die Verabreichung von geeigneten Probiotika, schwere Komplikationen bei Frühgeborenen reduzieren kann. Neben den bereits im Hauptteil diskutierten Limitationen der quasi-experimentellen Probiotika-Studie (nicht kontrolliertes Studiendesign), existieren weitere Einschränkungen durch dieses Studiendesign. In dieser Studie verknüpften wir routinemäßig erhobene Daten aus NEO-KISS mit den Ergebnissen einer Umfrage im NEO-KISS-Netzwerk, die im Jahr 2011 durchgeführt und im Jahr 2014 evaluiert wurde. In dieser Analyse wurden ausschließlich Daten von neonatologischen Intensivstationen ausgewertet, die an beiden Umfragen teilnahmen und mindestens 36 Monate vor und 36 Monate nach dem selbst berichteten Start der Probiotika-Anwendung die Surveillance in NEO-KISS durchführten. Alle Stationen, die nach 2011 mit der routinemäßigen Gabe von Probiotika begannen, konnten nicht berücksichtigt werden. Dieses

Vorgehen könnte zu einem Selektionsbias, die Selbstangabe zu Probiotika und Startdatum pro Station zu einem Informationsbias geführt haben.

RCTs mit vulnerablen Patientenpopulationen wie Kinder oder Frühgeborene müssen besonders hohe ethische und medizinische Standards erfüllen. Die Überprüfung einer Forschungsfrage mit routinemäßig erhobenen Daten ist daher eine sehr gute Alternative Hypothesen zu prüfen und nur für bereits geprüfte, erfolgsversprechende Forschungsfragen aufwendige, teure und zeitintensive RCTs durchzuführen.

Lässt sich die präventive Wirkung von Probiotika, die für Komplikationen bei Frühgeborenen bekannt ist, auch auf weitere Anwendungsgebiete übertragen? Es existieren bereits systematische Reviews und Meta-Analysen, die einen präventiven Effekt von Probiotika bei adulten Intensivpatient*innen u.a. für beatmungsassoziierte Pneumonien (VAP) demonstrierten ¹⁰⁴⁻¹⁰⁷. Die Ursachen für die Dysbiose kurz nach Aufnahme auf die Intensivstation sind noch nicht vollständig geklärt. Neben den vielen teilweise invasiven Maßnahmen auf der ITS (z.B. Antibiotikagabe, antiseptische Waschungen, Medikamente, Anwendung von Devices, mechanische Beatmung) stellen auch Umweltfaktoren wie beispielsweise das Krankenhausmikrobiom mögliche Risikofaktoren dar. Eine longitudinale mikrobiologische Studie auf einer neu eröffneten Station der Charité zeigte, dass die Zusammensetzung des Krankenhausmikrobioms eng mit der Patientenflora assoziiert ist ¹⁰⁸. Über einen Zeitraum von 30 Wochen nahmen die Antibiotikaresistenz-Determinanten auf dem Fußboden der Patientenzimmer signifikant zu ¹⁰⁸. Dies weist darauf hin, dass auch das Patientenumfeld einen relevanten Risikofaktor für den Erwerb nosokomialen Infektionen und MRE im Krankenhaus darstellt. Trotz umfangreicher Hygienemaßnahmen wie Schlussdesinfektionen der betroffenen Bereiche und der Installation von Wasserfiltern kommt es in manchen Intensivstationen der Charité immer wieder zu Häufungen und Übertragungen von gramnegativen Erregern wie *Pseudomonas aeruginosa* (PAE), *Klebsiella pneumoniae* (KP) oder deren Plasmiden mit Antibiotikaresistenzen. Eine alternative Infektionspräventionsmaßnahme könnte der Einsatz von probiotischen Reinigungsmitteln sein. Hierbei handelt es sich um Reinigungsmittel, die neben Detergenzien auch Präbiotika (Inulin) und probiotische Bakterienspezies (z.B. *Bacillus subtilis*, *Bacillus megaterium*, *Bacillus licheniformis*, *Bacillus pumilus*, *Bacillus amyloliquefaciens*) enthalten. Zwei nicht randomisierte kontrollierte Studien zeigten bereits einen präventiven Effekt von probiotischen Reinigungsmitteln mit *Bacillus*-Species auf NI und MRE ^{109 110}. Zudem existieren Hinweise einer Pilotstudie in 9 Patientenzimmern einer Normalstation der Charité, dass während der routinemäßigen Standardreinigung einer Charité-Station mit probiotischen Reinigungsmitteln weniger potenziell krankmachende Erreger wie *Pseudomonas* spp. und weniger Antibiotikaresistenzgene im Vergleich zur Reinigungsperiode mit Desinfektionsmitteln (Incidin) gefunden wurden ¹¹¹. Dies könnte ein alternatives Konzept für die Reinigung von Hochrisikobereichen darstellen, um nachhaltig und langfristig NI und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen zu vermeiden.

Seit dem 01.11.2022 werden alle Intensivstationen der Charité im Rahmen der „Cleaning of intensive care units with probiotics and its effect on the acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in blood cultures

and tracheal aspirates – an interrupted time-series analysis“ (CLINO)-Studie für die Dauer von 9 Monaten mit dem oben beschriebenen Probiotikaputzmittel gereinigt.

Publikation 5 untersuchte eine Intervention der Eliminierungsstrategie, bei der die gesamte Hautflora von Intensivpatient*innen durch antiseptische Waschungen mit Chlorhexidin oder Octenidin für die Dauer des Intensivstationsaufenthalts täglich reduziert wird⁹⁴. Auch die Hypothese zur Wirksamkeit von antiseptischen Waschungen mit Octenidin wurde zunächst in einer Vorher-Nachher-Analyse mit geteilter Zeitreihenanalyse überprüft⁶³. In dieser Studie führte die tägliche Waschung von Intensivpatient*innen mit Octenidin sowie die Anwendung von Octenidin-Nasensalbe zu einer Reduktion der auf ITS-erworbenen BSI um 21% auf medizinischen, nicht jedoch auf chirurgischen Intensivstationen⁶³. Dieser beobachtete Effekt wurde in einer multizentrischen cRCT mit 72 Intensivstationen des ITS-KISS-Netzwerks überprüft⁹⁴. Die *a priori* Analyse der cRCT im CLIP-ID-Projekt zeigte keinen präventiven Effekt antiseptischer Waschungen von Intensivpatient*innen mit Chlorhexidin oder Octenidin auf ZVK-assoziierte BSI im Vergleich zur Kontrollgruppe (Wasser und Seife)⁹⁴. Für die 2% Chlorhexidin-haltigen Tücher konnte eine präventive Tendenz, für die 0,08% Octenidin-haltigen Waschlappen sogar eine ansteigende Tendenz der ZVK-assoziierten BSI-Rate im Vergleich zur Kontrolle (Seife und Wasser) beobachtet werden. Die Vorher-Nachher (*post hoc*) Analyse der CLIP-ID Studie zeigte einen signifikanten präventiven Effekt für 2% Chlorhexidin-haltige Tücher, nicht jedoch für 0,08% Octenidin-haltige Waschlappen⁹⁵. Über mögliche Gründe dieser überraschenden Ergebnisse für Octenidin kann an dieser Stelle nur spekuliert werden: Die präventive Wirkung in der Vorher-Nachher-Analyse von Gastmeier *et al.* kam möglicherweise nicht durch die 0,08%-Octenidin-haltigen Waschhandschuhe, sondern die ebenfalls verwendeten Octenidin-Nasensalbe zustande⁶³, die in der CLIP-ID Studie nicht eingesetzt wurde. Zudem waren die Ergebnisse der monozentrischen Charité-Studie mit meist schwer erkrankten Patient*innen möglicherweise nicht auf andere Krankenhäuser übertragbar. Die Endpunkte der beiden Studien waren nicht identisch, was sich möglicherweise auf das Studienergebnis auswirkte (auf ITS-erworbene BSI, d.h. primäre und sekundäre *versus* ZVK-assoziierte BSI).

In vitro und klinische Beobachtungsstudien zeigten, dass die regelmäßige Anwendung von Chlorhexidin und Octenidin zu verringerten Empfindlichkeiten bakterieller Isolate gegenüber antiseptischen Substanzen führen kann⁵⁸⁻⁶². Es gibt sogar bereits Berichte zu Kreuzresistenzen bakterieller Isolate gegen Desinfektionsmittel und Antibiotika⁵⁹. Zwei Publikationen zeigten, dass antiseptische Waschungen nicht zu einem vermehrten Auftreten bakterieller Isolate führten, die unempfindlich gegen antiseptische Substanzen (z.B. Chlorhexidin, Octenidin) waren^{112 113}. Diese Studien untersuchten allerdings nur eine kleine Anzahl von bakteriellen Isolaten und es ist unklar, ob der Beobachtungszeitraum lang genug war, um langfristige Effekte der antiseptischen Waschungen zu detektieren^{112 113}. Der dauerhafte und häufige Einsatz von Desinfektionsmitteln hat das Potenzial zu Resistenzentwicklungen von Bakterien gegen Antibiotika und Desinfektionsmittel, zum langfristigen Versagen von Dekolonisationsstrategien oder zu nachteiligen Veränderungen des Hautmikrobioms von

Patient*innen beizutragen⁵⁸⁻⁶². Dies kann langfristig die „schleichende“ AMR-Pandemie verstärken. Neben der ungezielten Eliminierung aller Mikroorganismen auf der Haut oder im Darm vulnerabler Patient*innen sollte der Fokus zukünftig mehr auf eine Modulation des Patientenmikrobioms sowie des Patientenumfelds gelegt werden. Die Forschung und der technische Fortschritt auf dem Gebiet der Mikrobiomforschung haben sich in den vergangenen Jahren rasant weiterentwickelt⁴². Dieses Wissen und diese Methodik sollten genutzt werden, um neue evidenzbasierte Strategien für die Reduktion des Risikos nosokomialer Infektionen, individualisierte Ansätze für vulnerable Patient*innen zu entwickeln (z.B. Vorhersage von schwerwiegenden Komplikationen wie NEC / VAP anhand von Mikrobiomuntersuchungen, individualisierte Modulationen des Mikrobioms) und / oder um bereits verwendete Strategien auf bisher unerforschte unerwünschte Nebeneffekte zu untersuchen. Dazu gehören beispielsweise langfristige Beeinträchtigungen des Mikrobioms durch antiseptische Waschungen von Patient*innen.

Das in Publikation 5 verwendete Studiendesign der cRCT hat viele Vorteile, stellt Forschende jedoch auch vor neue methodische, praktische und ethische Herausforderungen, die im Folgenden mit möglichen Lösungsansätzen am Beispiel der CLIP-ID-Studie näher betrachtet werden.

In cRCTs sind die Beobachtungen bzw. Studienteilnehmenden innerhalb eines Clusters nicht unabhängig voneinander. Im Rahmen der CLIP-ID-Studie bedeutete dies, dass sich Patient*innen derselben Intensivstation die Ausstattung, das Personal sowie Verfahrensanweisungen teilten. Infolgedessen waren sie zueinander meist ähnlicher als zu Individuen anderer Studienstationen (Korrelation innerhalb eines Clusters versus Variabilität zwischen einzelnen Clustern). Dies muss bei der statistischen Analyse durch Cluster-Level-Analysen, zufällige Effekt Modelle (Random Effect Models) oder generalisierte Schätzungsgleichungen (GEE) berücksichtigt werden^{73 114}. Für die Analyse der CLIP-ID Ergebnisse nutzten wir verschiedene GEE Modelle, um den Clustereffekt zu berücksichtigen⁷⁸. Eine hohe Variabilität zwischen den Clustern kann auch mithilfe besonderer Studiendesigns (Stepped-Wegde- oder Cross-Over-Design) reduziert werden^{67 68}. Aus praktischen und logistischen Gründen kam für die CLIP-ID Studie allerdings ausschließlich das Parallel-Design in Frage. Wir untersuchten drei verschiedene Waschstrategien unter möglichst realitätsnahen Bedingungen. Aus diesen Gründen wurden alle Produkte so verwendet und geschult wie sie auf dem Markt verfügbar und vom Hersteller empfohlen wurden. Das schrittweise Einführen der Interventionen (Stepped-Wedge-Design) oder ein Wechsel der Intervention (Cross-Over) wäre aufgrund der erforderlichen Schulungen für die Anwendung zu aufwendig und damit praktisch nicht umsetzbar gewesen. Eine cRCT erfordert aufgrund der Cluster einen größeren Stichprobenumfang als eine individuelle RCT. Dieser wurde in der Stichprobenumfangsberechnung der CLIP-ID-Studie durch den Designeffekt bzw. Intraclusterkorrelationskoeffizienten berücksichtigt¹¹⁵. Die CLIP-ID-Studie verfügte mit 24 Intensivstationen (Clustern) pro Studienarm und fast 77.000 Patient*innen während der Interventionsphase über eine vergleichsweise hohe Anzahl von Clustern (insgesamt 72 Cluster) und Individuen. Trotzdem hat unsere cRCT eine hohe Wahrscheinlichkeit unterpowert zu sein. Die ZVK-

assoziierte BSI-Rate in der Kontrollgruppe war 40 % geringer als bei der Stichprobenumfangsberechnung angenommen. Zwischenanalysen am Start oder zu Beginn der Intervention hätten dies bereits zu einem frühen Zeitpunkt detektieren können. Eine Anpassung des Studiendesigns durch die Erhöhung der Clusteranzahl pro Studiengruppe und damit des gesamten Stichprobenumfangs hätte die statistische Power verbessern können. Die CLIP-ID Studie hatte jedoch kein adaptives Studiendesign und sah keine Zwischenanalysen vor. Allerdings ermöglichte die fortlaufende Surveillance der ZVK-assoziierten BSI in ITS-KISS auf allen 72 teilnehmenden Intensivstationen während des Interventionszeitraums sowie 12 Monate zuvor eine alternative Analyse. Wir re-analysierten die Ergebnisse der CLIP-ID Studie mit einem kontrollierten Vorher-Nachher Design, welches folgende Vorteile hatte: Erstens, Prätests erhöhen in der Regel die Power und Präzision von statistischen Tests¹¹⁶. Zusätzlich zu den fast 77.000 Patient*innen während der Interventionsphase wurden nun Daten von mehr als 76.000 weiteren Patient*innen analysiert, die 12 Monate vor der Intervention erfasst wurden. In diesem Zeitraum verwendeten alle Stationen unabhängig von der Zuordnung zu einer Studiengruppe, Wasser und Seife für die täglichen Patientenwaschungen. Zweitens, wir beobachteten, dass die Ausgangsrate der ZVK-assoziierten BSI in der Chlorhexidingruppe zwar nicht-signifikant, aber dennoch erhöht war im Vergleich zur Octenidin- und Kontrollgruppe. Deshalb führten wir eine *post-hoc* Analyse der cRCT mit einem kontrollierten Vorher-Nachher (CBA) Design durch, um den Effekt täglicher antiseptischer Waschungen mit 2% Chlorhexidin-imprägnierten Tüchern, 0,08%igen Octenidin-Waschhandschuhen oder Wasser und Seife auf die ZVK-assoziierte BSI-Rate der Intensivstationen im Vergleich zur Ausgangssituation zu untersuchen⁹⁵. In der Chlorhexidingruppe beobachteten wir zwischen der Ausgangssituation (12 Monate vor der Intervention) und der 12-monatigen Interventionsphase eine signifikante Reduktion der Inzidenzdichte von 1,48 auf 0,90 ZVK-assoziierte BSI / 1000 ZVK-Tage ($p = 0,0085$). In der Octenidin- und Kontrollgruppe wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Ausgangssituation und Interventionsphase festgestellt: 1,26 versus 1,47 ZVK-assoziierte BSI / 1000 ZVK-Tage in der Octenidin-Gruppe ($p = 0,8735$) und 1,20 versus 1,17 ZVK-assoziierte BSI / 1000 ZVK-Tage ($p = 0,3298$) in der Kontrollgruppe. Die multivariablen Analysen unter Anwendung je eines GEE-Modells pro Studiengruppe bestätigten diese Beobachtungen. Die adjustierten Inzidenzratenverhältnisse (aIRR) betragen 0,63 (95% Konfidenzintervall (KI) 0,46 - 0,87, $p=0,0172$) in der Chlorhexidin-, 1,17 (95%KI 0,79 - 1,72, $p=0,5111$) in der Octenidin- und 0,98 (95%KI 0,60 - 1,58, $p=0,9190$) in der Kontrollgruppe. Damit konnte eine signifikante präventive Wirkung der 2% Chlorhexidin-imprägnierten Tücher auf ZVK-assoziierte BSI gezeigt werden. Diese war auf Intensivstationen mit hohen Ausgangsraten ($\geq 0,8$ ZVK-assoziierten BSI pro ZVK-Tagen) besonders ausgeprägt. Antiseptische Waschungen mit Chlorhexidin reduzierten insbesondere ZVK-assoziierte BSI mit grampositiven (z.B. koagulasenegative Staphylokokken (KNS), aIRR = 0,38; 95%KI 0,19 – 0,74), nicht jedoch mit gramnegativen Erregern (aIRR = 0,79; 95%KI 0,34 – 1,84).

Ungleichgewichte zwischen den Studiengruppen sind weitere Herausforderungen von cRCTs. In der CLIP-ID-Studie erfolgte die Randomisierung auf der Ebene der begrenzten Clusteranzahl (hier: 72 Cluster). Dadurch ist es möglich, dass die Randomisierung zufällig nicht optimal verlief und Störfaktoren zwischen den Studiengruppen ungleich verteilt wurden. Dieser Limitation kann auf drei Ebenen begegnet werden, die auch in der CLIP-ID-Analyse in Betracht gezogen und wenn möglich, umgesetzt wurden: Auf Designebene könnten mehr Cluster eingeschlossen werden (dies ist jedoch *post hoc* nicht möglich). Die Randomisierung erfolgte in der CLIP-ID-Studie stratifiziert nach Intensivstationsart (internistisch, chirurgisch, interdisziplinär ≥ 400 Betten, interdisziplinär < 400 Betten), nicht jedoch nach Ausgangsraten zum Zeitpunkt des Interventionsstarts (diese lagen zum Zeitpunkt der Randomisierung noch nicht vor). Eine weitere Möglichkeit Ungleichgewichte zwischen den Studiengruppen zu berücksichtigen, ist die Adjustierung der statistischen Analysen nach potenziellen Confoundern. In der *a priori* Analyse der CLIP-ID-Studie wurden die potenziellen Confounder mechanische Beatmung und Liegedauer, nicht jedoch die hohe oder geringe Ausgangsrate, berücksichtigt. Das in der *post hoc* Analyse verwendete kontrollierte Vorher-Nachher-Studiendesign schätzte die Effekte der antiseptischen Waschungen trotz Ungleichheit der Studiengruppen, in dem die verschiedenen Ausgangsraten und Störgrößen berücksichtigt wurden^{95 116}. Ein dritter Vorteil des CBA-Designs ist die Möglichkeit stratifizierte Subanalysen durchzuführen. Dies ermöglichte uns folgende Erkenntnis, die wir mit dem klassischen Gruppenvergleich der cRCT nicht identifiziert hätten: Der signifikante präventive Effekt von 2% Chlorhexidin-haltigen Tüchern auf die ZVK-assoziierte BSI-Rate trifft auf Intensivstationen mit hohen ($\geq 0,8$ ZVK-assoziierte BSI / 1000 ZVK-Tage), nicht jedoch mit geringen ($< 0,8$ ZVK-assoziierte BSI / 1000 ZVK-Tage) Ausgangsraten zu. Zeitgleich gab es keine Veränderung der ZVK-assoziierten BSI-Rate zwischen Ausgangssituation und Interventionsphase in der Kontrollgruppe¹¹⁷. Dies legt nahe, dass die Reduktion der BSI-Rate in der Chlorhexidingruppe auf einen Effekt der Intervention und nicht auf systematische oder strukturelle Änderungen der Infektionspräventionsmaßnahmen der teilnehmenden ITS in dieser Zeit zurückzuführen sind. Wir halten das CBA-Design für geeignet, um cRCTs wie die CLIP-ID Studie auszuwerten. Andere qualitativ hochwertige cluster-randomisierte Dekolonisationsstudien aus den USA verwendeten ebenfalls CBA-Studiendesigns^{64 118 119}.

Eine dritte Art möglicher Limitationen von cRCTs sind Verzerrungen aufgrund des Studiendesigns. In der CLIP-ID Studie generierten wir möglicherweise bereits durch die Rekrutierung ein Selektionsbias. Wir kontaktierten Intensivstationen aus dem ITS-KISS-Netzwerk, wiesen die Stationen auf ihre hohen BSI-Raten in den vergangenen 1,5 Jahren hin und luden sie ein, an der CLIP-ID Studie teilzunehmen. Dies könnte jedoch auch bereits als Intervention interpretiert werden und damit zu Selektionsbias und Informationsbias geführt haben, was u.a. durch Verblindung reduziert werden kann. Da diese Studie jedoch möglichst praxisnah durchgeführt werden sollte, wurde ausschließlich der Statistiker, nicht jedoch das Stationspersonal oder die Hygienefachkräfte verblindet. Dennoch schätzen wir das Risiko für Informationsbias in dieser Studie als gering ein. Die Intervention (Waschung der Patient*innen)

wurde vom Stationspersonal unabhängig von der Messung des Endpunkts durchgeführt. Die Erfassung der ZVK-assoziierten BSI erfolgte weitestgehend unabhängig von der CLIP-ID Studie durch das hierfür geschulte Personal (meist die Hygienefachkräfte) in ITS-KISS. Bestätigt wird unser Vorgehen durch eine Auswertung von 142 Cochrane-Metaanalysen, die zeigten, dass die Verblindung oder Nicht-Verblindung von Patient*innen, Gesundheitspersonal, oder Studienpersonal für die Datenerhebung durchschnittlich keinen signifikanten Einfluss auf die Effektschätzer von RCTs hatten¹²⁰. Die Autoren schlussfolgerten, dass das Instrument der Verblindung weniger wichtig sein könnte als ursprünglich angenommen, weisen jedoch auch darauf hin, dass weitere Analysen notwendig sind, um dies zu bestätigen¹²⁰. Die verschiedenen Ausgangsraten der drei Studiengruppen in der CLIP-ID-Studie könnten jedoch auch durch „regression to the mean“ (RTM) entstanden sein. RTM ist ein statistisches Phänomen, bei dem für wiederholte Messungen (z.B. BSI-Raten) die natürliche Variation als tatsächliche Veränderung durch eine Intervention (z.B. tägliche Waschungen mit Chlorhexidin-Tüchern) fehlinterpretiert wird¹²¹. Wir versuchten den RTM zu minimieren, indem wir die ITS randomisiert zu einer der drei Studiengruppen zuordneten. Außerdem wählten wir Studienstationen, die in den vergangenen 18 Monaten (und nicht nur 12 Monaten) erhöhte BSI-Raten hatten, um Ausreißer und Verzerrungen durch Ausbrüche zu vermeiden.

Besonders herausfordernd für die ethische Durchführung einer cRCT ist die Notwendigkeit eines Verzichts auf die individuelle Patienteneinwilligung („Waiver of informed consent“). Die Intervention und die Messung des Endpunkts (ZVK-assoziierten BSI-Rate) erfolgten in der CLIP-ID Dekolonisationsstudie auf der Ebene der Station und nicht auf individueller Patientenebene, da diese Studie durch eine individuelle Einverständniserklärung jeder Patientin / jedes Patienten praktisch nicht durchführbar gewesen wäre. Laut Deklaration von Helsinki und der ärztlichen Berufsordnung erfordert die Forschung am Menschen die Einwilligung von Studienteilnehmenden nach Aufklärung¹²². Unter bestimmten Bedingungen, die im Ottawa Statement festgehalten wurden, räumen Expert*innen jedoch Ausnahmen zu dieser Regel ein⁷⁷. Unsere Argumentation im Ethikantrag belegt, dass die CLIP-ID Studie die Bedingungen des Ottawa-Statements für einen „Waiver of informed consent“, also den Verzicht auf die individuelle Patienteneinwilligung, erfüllte⁷⁷. Erstens, die Studie wäre ohne einen „Waiver of informed consent“ nicht durchführbar gewesen. Zweitens, die Studienintervention und Datenerhebung stellten für die Patient*innen kein höheres als ein minimales Risiko dar, da es sich um die äußerliche Anwendung von auf dem Markt zugelassenen und gut verträglichen Produkten für die Waschung von Patient*innen handelte^{63 77 79-82 119}. Zudem erfüllten wir unsere Informationspflicht, indem wir Aufklärungsbögen und Informationsposter bereitstellten, welche Patient*innen und Angehörige über die Teilnahme der sie behandelnden Intensivstation an der CLIP-ID Studie aufklärten. Im Idealfall sollte die zuständige Ethikkommission bereits Erfahrung mit der Begutachtung von cRCTs haben. In jedem Fall erfordern cRCTs eine engmaschige und gute Kommunikation der Forscher*innen mit der zuständigen Ethikkommission. Wir erhielten ein positives Ethikvotum inklusive eines „Waivers of informed consent“ durch die Ethikkommissionen der Charité (EA1/093/16). Dieses Votum wurde

von den Ethikkommissionen der Technischen Universität München, des Universitätsklinikums Heidelberg, sowie der Landesärztekammern von Baden-Württemberg, Brandenburg, Rheinland-Pfalz und Thüringen bestätigt (verschiedene Intensivstationen hatten zusätzlich ihre lokalen Ethikkommissionen um Stellungnahme gebeten).

Die wichtige *post hoc* Analyse der CLIP-ID-Studie zeigte, dass klassische cRCTs von inhaltlich begründeten alternativen Analyse-Strategien profitieren können. Diese können typische Limitationen von cRCTs wie fehlende Power oder nicht optimale Randomisierung berücksichtigen. Dadurch kann die Aussagefähigkeit von meist zeit-, arbeits- und kostenintensiven cRCTs enorm verbessert werden. Dieses Vorgehen sollte jedoch nicht dazu führen, Endpunkte, Studiendesigns und Analysen beliebig oft anzupassen bis das Ergebnis den Vorstellungen der Forscherinnen und Forschern entspricht. Qualitativ hochwertige klinische Studien müssen weiterhin vorab in öffentlichen Registern (z.B. dem Deutschen Register für klinische Studien, DRKS oder dem Studienregister der „United States National Library of Medicine“ clinicaltrials.gov) angemeldet werden, damit jegliche Änderungen im Studienprotokoll für die Öffentlichkeit nachvollziehbar, inhaltlich begründet und transparent sind^{123 124}.

Neue Möglichkeiten von klinischen Studien stellen so genannte „Plattform-Studien (engl. *Platform trials*) dar. Hierbei handelt es sich um randomisierte kontrollierte klinische Studien mit adaptiven Studiendesigns^{125 126}. Mehrere Interventionen können gleichzeitig gegen eine gemeinsame Kontrollgruppe untersucht werden. Neue wissenschaftliche Erkenntnisse lassen sich so schnell innerhalb einer laufenden Studie umsetzen; neue Interventionen können hinzugefügt, als nicht wirksam erwiesene Interventionen vorzeitig beendet werden. Voraussetzungen für qualitativ hochwertige Plattform-Studien sind vorab erarbeitete allgemeine Protokolle (s.g. „Masterprotokolle“ oder „Kernprotokolle“), um Studienprozesse und Logistik zu vereinheitlichen. Darüber hinaus werden statistische Analysepläne für Zwischenanalysen benötigt^{125 126}. In einem solchen adaptiven Studiendesign können Ressourcen durch die Nutzung gemeinsamer Strukturen geschont werden, der erforderliche Stichprobenumfang ist insgesamt kleiner und weniger Patient*innen müssen der Kontrollgruppe zugeordnet werden^{125 126}. Klinische Studien wären so besser auf die Patientin / den Patienten ausgerichtet¹²⁶. Die Studie „Randomized, Embedded, Multifactorial, Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia“ (REMAP-CAP) ist eine multizentrische Plattform-Studie, die aktuell in 15 Ländern Europas durchgeführt wird¹²⁶. REMAP-CAP wurde nach der Pandemie durch die Schweinegrippe (Influenza A H1N1) im Jahr 2009 initiiert und von der Europäischen Union (EU) finanziert. Ziel dieser Studie ist die Identifikation der besten Behandlung für Patient*innen mit schwerer Lungenentzündung in pandemischen und nicht pandemischen Situationen¹²⁶. Während der COVID-19 Pandemie konnte durch die vorhandenen REMAP-CAP Strukturen in nur wenigen Monaten Evidenz aus einer hochwertigen, multizentrischen RCT für wirksame Behandlungsoptionen bei schweren COVID-19-Pneumonien identifiziert werden, welche das Risiko für Mortalität und Organschäden signifikant reduzierten¹²⁷. Ein solcher Ansatz ist auch für Infektionspräventionsstudien denkbar. Insbesondere patientenbezogene Infektions-Surveillance-Module des KISS-Netzwerks (z.B. NEO-

KISS, OP-KISS) bieten eine optimale Struktur, um für Infektionsprävention-Interventionen mit hohen Erfolgsaussichten qualitativ hochwertige multizentrische RCTs durchzuführen. Dies ist essentiell, um Lücken der evidenzbasierten Empfehlungen innerhalb der KRINKO-Empfehlungen zu schließen. Vorhandene und erhobene Informationen wie Surveillance-Daten aus KISS, aber auch weitere Routinedaten im Krankenhaus (z.B. Patientenakten, mikrobiologische Befunde, Controlling-Daten) sollten umfassend genutzt und ausgeschöpft werden. Die Erhebung von Daten ist nicht selten der aufwendigste Teil klinischer Studien und häufig stellt sich anschließend die Frage der Interpretierbarkeit und klinischen Relevanz von Endpunkten, die nur zu einem bestimmten Studienzweck erhoben wurden. Qualitativ hochwertige Routinedaten stellen ein robustes und unverzichtbares Messwerkzeug für Infektionspräventionsstudien dar. Beispiele hierfür sind die RESET-2 Studie (Routinedaten der Charité), die ESBL-E-Screening Studie von VLBW Kindern und deren Mütter (ESBL-E-Screening, NEO-KISS), die Probiotika-Zeitreihenanalyse (NEO-KISS-Daten) sowie die CLIP-ID-Studie (ITS-KISS-Daten)^{84 89 94 95 97}. Die pragmatische Nutzung von Routine- und Surveillance-Daten ist auch in Anbetracht des Fachkräftemangels im Gesundheitswesen essenziell, um weiterhin überhaupt in der Lage zu sein, Studien durchführen zu können. Zeitgleich müssen Methoden der Surveillance und zur Datenerhebung weiterentwickelt und so weit wie möglich digitalisiert und automatisiert werden. Die Nutzung von Routine- und Surveillance-Daten für die Forschung sollte stets im Bewusstsein ihrer Vorteile und Limitationen erfolgen. Daten aus nicht patienten-, sondern stationsbezogenen Infektionssurveillance-Modulen wie ITS-KISS haben beispielsweise den Nachteil, dass sie ausschließlich aggregiert für die gesamte Station vorliegen. Das KISS-Netzwerk könnte dazu genutzt werden, um in Deutschland Plattform-Studien bzw. Interventionsstudien mit adaptiven Studiendesigns im Bereich der Prävention nosokomialer Infektionen zu etablieren. Dies erfordert auch die Weiterentwicklung statistischer Analysemethoden, die verfügbar werdende Evidenz berücksichtigen kann (z.B. Bayessche Statistik)¹²⁸. Hierfür sind enge Zusammenarbeit und Kommunikation mit der zuständigen Ethikkommission sowie den verantwortlichen Datenschutzbeauftragten für eine verantwortungsvolle und pragmatische Umsetzung der Deklaration von Helsinki sowie der europäischen Datenschutzgrundverordnung (2016/679) unverzichtbar. Eine mögliche Fragestellung für die Nutzung von Surveillance-Daten mit adaptiven Studiendesigns und Zwischenanalysen wäre die Überprüfung des Effekts von probiotischen Reinigungsmitteln im Vergleich zur Desinfektion auf NI und / oder nosokomiale MRE. Sollte die oben beschriebene CLINO-Studie präventive Effekte von Probiotika-Putzmitteln auf NI und / oder nosokomiale MRE an der Charité nachweisen, könnte dies mit einer qualitativ hochwertigen multizentrischen cRCT mit ausreichend statistischer Power im ITS-KISS-Netzwerk überprüft werden. Für diese Studie ist ein adaptives Studiendesign inklusive Zwischenanalysen denkbar, um nicht wirksame Interventionen so schnell wie möglich zu beenden und ggf. neue Erkenntnisse einbringen zu können. Dies könnte sogar Auswirkungen auf die aktuellen Empfehlungen der KRINKO haben, die derzeit für Bereiche mit besonderem Infektionsrisiko wie Intensivstationen die routinemäßige Desinfektion vorsieht¹²⁹.

4 Zusammenfassung und Ausblick

Die Prävalenz der rektalen Kolonisation von Patient*innen mit multiresistenten gramnegativen Erregern einschließlich ESBL-Bildern im Krankenhaus ist in Deutschland bereits hoch (>10%). Dies ist sowohl auf medizinische Risikofaktoren wie Aufenthalt im Pflegeheim und Antibiotikaeinnahme zurückzuführen als auch auf lebensstilassoziierte Faktoren wie Reisen in hochendemische Gebiete oder Surrogatparameter für häufigen Kontakt zu hochendemischen Gebieten (z.B. Wohnort in bestimmten Bezirken Berlins). Der Besiedlungsstatus von Patient*innen mit ESBL-E bei Krankenhausaufnahme hatte jedoch keinen Einfluss auf die Inzidenz nosokomialer Infektionen bei diesen Patient*innen. Patientenbezogene Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht und Grunderkrankungen hatten einen größeren Einfluss auf das Risiko von nosokomialen Infektionen mit ESBL-E als der rektale Besiedlungsstatus. Demnach sollte die rektale Besiedlung mit ESBL-E keine alleinige Indikation für die Wahl von Zweit- und Drittlinien-Antibiotika wie Carbapenemen für die empirische Antibiotikatherapie im Fall einer Infektion dieser Patient*innen sein. Im Vergleich zu Träger*innen von ESBL-EC hatten Patient*innen mit rektaler Besiedlung durch ESBL-KP jedoch ein signifikant erhöhtes Risiko eine nosokomiale Infektion mit ihrem rektalen Kolonisationserreger zu erleiden. Diese spezies-spezifischen Unterschiede sollten bei der Wahl der empirischen Antibiotikatherapie berücksichtigt werden. Des Weiteren stellt der rektale ESBL-E-Besiedlungsstatus der Mutter den wichtigsten Risikofaktor für die rektale Kolonisation von Frühgeborenen mit ESBL-E dar. Diese Erkenntnis kann den Klinikern helfen im Fall einer Infektion dieser besonders vulnerablen Patient*innen möglichst frühzeitig eine adäquate Antibiotikatherapie einzuleiten. Infektionspräventionsmaßnahmen können den Besiedlungsstatus von Patient*innen beeinflussen und das Risiko nosokomialer Infektionen reduzieren. Gesundheitsfördernde Mikroorganismen in Form von Probiotika verdrängen potenziell krankmachende Erreger und können das Risiko für NEC, Letalität sowie nosokomiale BSI bei Frühgeborenen minimieren. Eine Intervention der „Eliminierungsstrategie“ stellt die antiseptische Waschung von Intensivpatient*innen dar. Die tägliche Anwendung von 2% Chlorhexidin-haltigen Tüchern, nicht jedoch von 0,08% Octenidin-haltigen Waschlappen führte zu einer reduzierten Rate der ZVK-assoziierten BSI auf Intensivstationen. Neben der ungezielten Eliminierung aller Mikroorganismen auf der Haut oder im Darm vulnerabler Patient*innen sollte der Fokus zukünftig mehr auf eine Modulation des Patientenmikrobioms sowie des Patientenumfelds gelegt werden. Zukünftige Studien sollten die Fortschritte von NGS und Mikrobiomforschung nutzen, um alternative Konzepte für Infektionspräventionsstrategien im Krankenhaus zu entwickeln sowie nachhaltig und langfristig NI und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen zu vermeiden.

Die dargestellten Arbeiten zeigen, dass auch nicht randomisierte kontrollierte Studien wichtige Evidenz im Gebiet der Infektionsprävention liefern können. Zudem bildeten Routine- und Surveillancedaten die Datengrundlage für wichtige Erkenntnisse dieser Arbeit. Auch RCTs und cRCTs haben Limitationen,

denen durch Anpassungen des Studiendesigns, geeignete Analysen und Randomisierungsstrategien entgegengewirkt werden kann.

Zukünftige Studien sollten verstärkt Routine- und Surveillancedaten unter Beachtung ihrer Limitationen nutzen, um Ressourcen im Gesundheitssystem zu schonen. Darüber hinaus werden praxisnahe, „realistische“ Studien bzw. Studien mit adaptiven Designs und Zwischenanalysen benötigt, die auf neue Erkenntnisse reagieren und nicht wirksame Interventionen vorzeitig beenden können.

5 Referenzen

1. Nationales Referenzzentrum (NRZ) für die Surveillance von nosokomialen Infektionen. Definitionen nosokomialer Infektionen für die Surveillance im Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS-Definitionen) 2017 [Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Nosokomiale_Infektionen/Downloads/RKI_Definitionen_nosokomialer_Infektionen_E-Book.html] accessed 06/01/2023.
2. Cassini A, Plachouras D, Eckmanns T, et al. Burden of Six Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years through a Population Prevalence-Based Modelling Study. *PLoS Med* 2016;13(10):e1002150. doi: 10.1371/journal.pmed.1002150 [published Online First: 2016/10/19]
3. Gastmeier P, Brandt C, Sohr D, et al. [Surgical site infections in hospitals and outpatient settings. Results of the German nosocomial infection surveillance system (KISS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2004;47(4):339-44. doi: 10.1007/s00103-004-0805-8 [published Online First: 2004/06/19]
4. Leistner R, Gürntke S, Sakellariou C, et al. Bloodstream infection due to extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-positive *K. pneumoniae* and *E. coli*: an analysis of the disease burden in a large cohort. *Infection* 2014;42(6):991-7. doi: 10.1007/s15010-014-0670-9 [published Online First: 20140807]
5. Behnke M, Aghdassi SJ, Hansen S, et al. The Prevalence of Nosocomial Infection and Antibiotic Use in German Hospitals. *Dtsch Arztebl Int* 2017;114(50):851-57. doi: 10.3238/arztebl.2017.0851 [published Online First: 2017/12/23]
6. Gastmeier P, Geffers C, Herrmann M, et al. [Nosocomial infections and infections with multidrug-resistant pathogens - frequency and mortality]. *Dtsch Med Wochenschr* 2016;141(6):421-6. doi: 10.1055/s-0041-106299 [published Online First: 2016/03/18]
7. Gastmeier P, Brunkhorst F, Schrappe M, et al. [How many nosocomial infections are avoidable?]. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135(3):91-3. doi: 10.1055/s-0029-1244823 [published Online First: 2010/01/16]
8. Geffers C, Gastmeier P. Häufigkeit und Vermeidbarkeit nosokomialer Infektionen – Eine Hochrechnung für Deutschland. *Krankenhaus-Hygiene + Infektionsverhütung* 2010;32(5):140-43. doi: <https://doi.org/10.1016/j.khinf.2010.09.001>
9. Brandt C, Sohr D, Behnke M, et al. Reduction of surgical site infection rates associated with active surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27(12):1347-51. doi: 10.1086/509843 [published Online First: 2006/12/08]
10. Zuschneid I, Schwab F, Geffers C, et al. Reducing central venous catheter-associated primary bloodstream infections in intensive care units is possible: data from the German nosocomial infection surveillance system. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24(7):501-5. doi: 10.1086/502236 [published Online First: 2003/07/31]
11. Gastmeier P, Geffers C, Brandt C, et al. Effectiveness of a nationwide nosocomial infection surveillance system for reducing nosocomial infections. *J Hosp Infect* 2006;64(1):16-22. doi: 10.1016/j.jhin.2006.04.017 [published Online First: 2006/07/06]
12. Schroder C, Schwab F, Behnke M, et al. Epidemiology of healthcare associated infections in Germany: Nearly 20 years of surveillance. *Int J Med Microbiol* 2015;305(7):799-806. doi: 10.1016/j.ijmm.2015.08.034 [published Online First: 2015/09/12]
13. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). Surveillance von nosokomialen Infektionen : Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2020;63(2):228-41. doi: 10.1007/s00103-019-03077-8 [published Online First: 2020/02/01]
14. Geffers CR, H; Gastmeier, P. Nosokomiale Infektionen. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes* 2002;Heft 8, URL: <https://www.gbe-bund.de/pdf/Noso.pdf>
15. EclinicalMedicine. Antimicrobial resistance: a top ten global public health threat. *EclinicalMedicine* 2021;41:101221. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101221 [published Online First: 2021/12/09]
16. Wieler L. Antibiotikaresistenzen, eine schleichende Pandemie: Einweihung des WHO-Kooperationszentrums für Antibiotikaresistenz am RKI *Pressemitteilung des Robert-Koch Instituts (RKI)* 2022 doi:

<https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/10348/PM%20WHO%20CC%20AMR.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

17. WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 – 2020 data. . *Official Website of the European Centre for Disease Prevention and Control* 2022 doi: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2022-2020-data>
18. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022;399(10325):629-55. doi: 10.1016/s0140-6736(21)02724-0 [published Online First: 2022/01/24]
19. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2022 doi: 10.1016/s0140-6736(22)02185-7 [published Online First: 2022/11/25]
20. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2019;19(1):56-66. doi: 10.1016/s1473-3099(18)30605-4 [published Online First: 2018/11/10]
21. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). [Hygiene measures for infection or colonization with multidrug-resistant gram-negative bacilli. Commission recommendation for hospital hygiene and infection prevention (KRINKO) at the Robert Koch Institute (RKI)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012;55(10):1311-54. doi: 10.1007/s00103-012-1549-5 [published Online First: 2012/09/27]
22. Hamprecht A, Rohde AM, Behnke M, et al. Colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae on hospital admission: prevalence and risk factors. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(10):2957-63. doi: 10.1093/jac/dkw216 [published Online First: 2016/06/19]
23. Castanheira M, Simner PJ, Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. *JAC Antimicrob Resist* 2021;3(3):dlab092. doi: 10.1093/jacamr/dlab092 [published Online First: 2021/07/22]
24. Bertrand X, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among gram-negative isolates collected from intensive care units in North America, Europe, the Asia-Pacific Rim, Latin America, the Middle East, and Africa between 2004 and 2009 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *Clin Ther* 2012;34(1):124-37. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.11.023 [published Online First: 2011/12/14]
25. Woerther PL, Andremont A, Kantele A. Travel-acquired ESBL-producing Enterobacteriaceae: impact of colonization at individual and community level. *J Travel Med* 2017;24(suppl_1):S29-S34. doi: 10.1093/jtm/taw101 [published Online First: 2017/05/19]
26. Leistner R, Meyer E, Gastmeier P, et al. Risk factors associated with the community-acquired colonization of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) positive Escherichia Coli. an exploratory case-control study. *PLoS One* 2013;8(9):e74323. doi: 10.1371/journal.pone.0074323 [published Online First: 2013/09/17]
27. Lübbert C, Straube L, Stein C, et al. Colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in international travelers returning to Germany. *Int J Med Microbiol* 2015;305(1):148-56. doi: 10.1016/j.ijmm.2014.12.001 [published Online First: 2014/12/31]
28. Meurs L, Lempp FS, Lippmann N, et al. Intestinal colonization with extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriales (ESBL-PE) during long distance travel: A cohort study in a German travel clinic (2016-2017). *Travel Med Infect Dis* 2020;33:101521. doi: 10.1016/j.tmaid.2019.101521 [published Online First: 2019/11/27]
29. Rohde AM, Zweigler J, Wiese-Posselt M, et al. Prevalence of third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriales colonization on hospital admission and ESBL genotype-specific risk factors: a cross-sectional study in six German university hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2020;75(6):1631-38. doi: 10.1093/jac/dkaa052 [published Online First: 2020/03/17]
30. Frost LS, Leplae R, Summers AO, et al. Mobile genetic elements: the agents of open source evolution. *Nat Rev Microbiol* 2005;3(9):722-32. doi: 10.1038/nrmicro1235 [published Online First: 2005/09/03]
31. Pfennigwerth N, Schauer J. Bericht des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger Zeitraum 1. Januar 2021 bis 31. Dezember 2021. *Epidemiologisches Bulletin* 2022(19):3--9. doi: 10.25646/10034

32. Leistner R, Denkel LA, Gastmeier P, et al. Prevalence of MRSA and Gram-negative bacteria with ESBLs and carbapenemases in patients from Northern Africa at a German hospital. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(11):3161-4. doi: 10.1093/jac/dkv219 [published Online First: 20150727]
33. Sandfort M, Hans JB, Fischer MA, et al. Increase in NDM-1 and NDM-1/OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in Germany associated with the war in Ukraine, 2022. *Eurosurveillance* 2022;27(50):2200926.
34. Brolund A, Lagerqvist N, Byfors S, et al. Worsening epidemiological situation of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe, assessment by national experts from 37 countries, July 2018. *Euro Surveill* 2019;24(9) doi: 10.2807/1560-7917.Es.2019.24.9.1900123 [published Online First: 2019/03/14]
35. Brunke MS, Konrat K, Schaudinn C, et al. Tolerance of biofilm of a carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* involved in a duodenoscopy-associated outbreak to the disinfectant used in reprocessing. *Antimicrob Resist Infect Control* 2022;11(1):81. doi: 10.1186/s13756-022-01112-z [published Online First: 2022/06/07]
36. Kola A, Piening B, Pape UF, et al. An outbreak of carbapenem-resistant OXA-48 - producing *Klebsiella pneumoniae* associated to duodenoscopy. *Antimicrob Resist Infect Control* 2015;4:8. doi: 10.1186/s13756-015-0049-4 [published Online First: 2015/03/31]
37. Schweizer C, Bischoff P, Bender J, et al. Plasmid-Mediated Transmission of KPC-2 Carbapenemase in Enterobacteriaceae in Critically Ill Patients. *Front Microbiol* 2019;10:276. doi: 10.3389/fmicb.2019.00276 [published Online First: 2019/03/07]
38. Kramer TS, Schröder C, Behnke M, et al. Decrease of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* in nosocomial infections in Germany-a prospective analysis over 10 years. *J Infect* 2019;78(3):215-19. doi: 10.1016/j.jinf.2018.12.005 [published Online First: 2019/01/19]
39. Forster AJ, Oake N, Roth V, et al. Patient-level factors associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage at hospital admission: a systematic review. *Am J Infect Control* 2013;41(3):214-20. doi: 10.1016/j.ajic.2012.03.026 [published Online First: 2012/09/25]
40. McKinnell JA, Miller LG, Eells SJ, et al. A systematic literature review and meta-analysis of factors associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization at time of hospital or intensive care unit admission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34(10):1077-86. doi: 10.1086/673157 [published Online First: 2013/09/11]
41. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol* 2016;14(8):e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533 [published Online First: 2016/08/20]
42. Kilian M, Chapple IL, Hannig M, et al. The oral microbiome - an update for oral healthcare professionals. *Br Dent J* 2016;221(10):657-66. doi: 10.1038/sj.bdj.2016.865 [published Online First: 2016/11/20]
43. Belkaid Y, Segre JA. Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science* 2014;346(6212):954-9. doi: 10.1126/science.1260144 [published Online First: 2014/11/22]
44. Dickson RP, Singer BH, Newstead MW, et al. Enrichment of the lung microbiome with gut bacteria in sepsis and the acute respiratory distress syndrome. *Nat Microbiol* 2016;1(10):16113. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.113 [published Online First: 2016/09/28]
45. Akrami K, Sweeney DA. The microbiome of the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care* 2018;24(1):49-54. doi: 10.1097/mcc.0000000000000469 [published Online First: 2017/12/20]
46. McDonald D, Ackermann G, Khailova L, et al. Extreme Dysbiosis of the Microbiome in Critical Illness. *mSphere* 2016;1(4) doi: 10.1128/mSphere.00199-16 [published Online First: 2016/09/08]
47. Wolff NS, Hugenholtz F, Wiersinga WJ. The emerging role of the microbiota in the ICU. *Crit Care* 2018;22(1):78. doi: 10.1186/s13054-018-1999-8 [published Online First: 2018/03/22]
48. Embleton ND, Berrington JE, Dorling J, et al. Mechanisms Affecting the Gut of Preterm Infants in Enteral Feeding Trials. *Front Nutr* 2017;4:14. doi: 10.3389/fnut.2017.00014 [published Online First: 2017/05/24]
49. Du C, Luo Y, Walsh S, et al. Oral Fecal Microbiota Transplant Capsules Are Safe and Effective for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2021;55(4):300-08. doi: 10.1097/mcg.0000000000001495 [published Online First: 2021/01/21]
50. Frost SA, Alogso MC, Metcalfe L, et al. Chlorhexidine bathing and health care-associated infections among adult intensive care patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2016;20(1):379. doi: 10.1186/s13054-016-1553-5 [published Online First: 2016/11/24]
51. Hammond NE, Myburgh J, Seppelt I, et al. Association Between Selective Decontamination of the Digestive Tract and In-Hospital Mortality in Intensive Care Unit Patients Receiving Mechanical

- Ventilation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama* 2022;328(19):1922-34. doi: 10.1001/jama.2022.19709 [published Online First: 2022/10/27]
52. Myburgh JA, Seppelt IM, Goodman F, et al. Effect of Selective Decontamination of the Digestive Tract on Hospital Mortality in Critically Ill Patients Receiving Mechanical Ventilation: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2022;328(19):1911-21. doi: 10.1001/jama.2022.17927 [published Online First: 2022/10/27]
 53. O'Horo JC, Silva GL, Munoz-Price LS, et al. The efficacy of daily bathing with chlorhexidine for reducing healthcare-associated bloodstream infections: a meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33(3):257-67. doi: 10.1086/664496 [published Online First: 2012/02/09]
 54. Zhao T, Wu X, Zhang Q, et al. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;12(12):Cd008367. doi: 10.1002/14651858.CD008367.pub4 [published Online First: 2020/12/29]
 55. Russell D, Beekmann SE, Polgreen PM, et al. Routine Use of Contact Precautions for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Vancomycin-Resistant *Enterococcus*: Which Way Is the Pendulum Swinging? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016;37(1):36-40. doi: 10.1017/ice.2015.246 [published Online First: 2015/10/22]
 56. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen : Teil 1 – Nichtgetunnelte zentralvenöse Katheter Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2017;60(2):171-206. doi: 10.1007/s00103-016-2487-4 [published Online First: 2017/01/17]
 57. Toletone A, Dini G, Massa E, et al. Chlorhexidine-induced anaphylaxis occurring in the workplace in a health-care worker: case report and review of the literature. *Med Lav* 2018;109(1):68-76. doi: 10.23749/mdl.v109i1.6618 [published Online First: 2018/02/08]
 58. Hardy K, Sunnucks K, Gil H, et al. Increased Usage of Antiseptics Is Associated with Reduced Susceptibility in Clinical Isolates of *Staphylococcus aureus*. *mBio* 2018;9(3) doi: 10.1128/mBio.00894-18 [published Online First: 2018/05/31]
 59. Htun HL, Hon PY, Holden MTG, et al. Chlorhexidine and octenidine use, carriage of qac genes, and reduced antiseptic susceptibility in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from a healthcare network. *Clin Microbiol Infect* 2019;25(9):1154.e1-54.e7. doi: 10.1016/j.cmi.2018.12.036 [published Online First: 2019/01/10]
 60. Kampf G. Acquired resistance to chlorhexidine - is it time to establish an 'antiseptic stewardship' initiative? *J Hosp Infect* 2016;94(3):213-27. doi: 10.1016/j.jhin.2016.08.018 [published Online First: 2016/09/28]
 61. Suwantarant N, Carroll KC, Tekle T, et al. High prevalence of reduced chlorhexidine susceptibility in organisms causing central line-associated bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35(9):1183-6. doi: 10.1086/677628 [published Online First: 2014/08/12]
 62. Babiker A, Lutgring JD, Fridkin S, et al. Assessing the Potential for Unintended Microbial Consequences of Routine Chlorhexidine Bathing for Prevention of Healthcare-associated Infections. *Clin Infect Dis* 2021;72(5):891-98. doi: 10.1093/cid/ciaa1103 [published Online First: 2020/08/09]
 63. Gastmeier P, Kämpf KP, Behnke M, et al. An observational study of the universal use of octenidine to decrease nosocomial bloodstream infections and MDR organisms. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(9):2569-76. doi: 10.1093/jac/dkw170 [published Online First: 2016/05/29]
 64. Huang SS, Septimus E, Kleinman K, et al. Chlorhexidine versus routine bathing to prevent multidrug-resistant organisms and all-cause bloodstream infections in general medical and surgical units (ABATE Infection trial): a cluster-randomised trial. *Lancet* 2019;393(10177):1205-15. doi: 10.1016/s0140-6736(18)32593-5 [published Online First: 2019/03/10]
 65. Noto MJ, Domenico HJ, Byrne DW, et al. Chlorhexidine bathing and health care-associated infections: a randomized clinical trial. *Jama* 2015;313(4):369-78. doi: 10.1001/jama.2014.18400 [published Online First: 2015/01/21]
 66. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Bmj* 1996;312(7023):71-2. doi: 10.1136/bmj.312.7023.71 [published Online First: 1996/01/13]
 67. Hemming K, Haines TP, Chilton PJ, et al. The stepped wedge cluster randomised trial: rationale, design, analysis, and reporting. *Bmj* 2015;350:h391. doi: 10.1136/bmj.h391 [published Online First: 2015/02/11]

68. Hemming K, Kasza J, Hooper R, et al. A tutorial on sample size calculation for multiple-period cluster randomized parallel, cross-over and stepped-wedge trials using the Shiny CRT Calculator. *International Journal of Epidemiology* 2020;49(3):979-95. doi: 10.1093/ije/dyz237
69. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). [Categories in the guideline for hospital hygiene and infection control - updating the definitions. Report of the Committee of Hospital Hygiene and Infection Control]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2010;53(7):754-6. doi: 10.1007/s00103-010-1106-z [published Online First: 2010/07/24]
70. Gastmeier P, Harbarth S. Studien zur Infektionsprävention: richtig analysieren und bewerten: mhp-Verlag 2008.
71. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Modern epidemiology: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia 2008.
72. Osterholm M, Hedberg C, Moore K. The epidemiology of infectious diseases. *GL M, Jr DRG, JE B, eds Principles and Practice of Infectious Diseases 5th ed ed Philadelphia: Churchill Livingstone* 2000:161-3.
73. Hayes RJ, Moulton LH. Cluster randomised trials. Chapman and Hall/CRC2017.
74. Maechler F, Schwab F, Hansen S, et al. Contact isolation versus standard precautions to decrease acquisition of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales in non-critical care wards: a cluster-randomised crossover trial. *Lancet Infect Dis* 2020;20(5):575-84. doi: 10.1016/s1473-3099(19)30626-7 [published Online First: 2020/02/23]
75. Llewelyn MJ, Budgell EP, Laskawiec-Szkonter M, et al. Antibiotic review kit for hospitals (ARK-Hospital): a stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2022 doi: 10.1016/s1473-3099(22)00508-4 [published Online First: 2022/10/08]
76. Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJ, et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372(14):1312-23. doi: 10.1056/NEJMoa1406330 [published Online First: 2015/04/02]
77. Weijer C, Grimshaw JM, Eccles MP, et al. The Ottawa Statement on the Ethical Design and Conduct of Cluster Randomized Trials. *PLoS Med* 2012;9(11):e1001346. doi: 10.1371/journal.pmed.1001346 [published Online First: 2012/11/28]
78. Zeger SL, Liang KY, Albert PS. Models for longitudinal data: a generalized estimating equation approach. *Biometrics* 1988;44(4):1049-60. [published Online First: 1988/12/01]
79. Sabin JE, Mazor K, Meterko V, et al. Comparing drug effectiveness at health plans: the ethics of cluster randomized trials. *The Hastings Center report* 2008;38(5):39-48. [published Online First: 2008/10/25]
80. Donner A, Klar N. Pitfalls of and controversies in cluster randomization trials. *American journal of public health* 2004;94(3):416-22. doi: 10.2105/ajph.94.3.416. [published Online First: 2004/03/05]
81. McRae AD, Weijer C, Binik A, et al. When is informed consent required in cluster randomized trials in health research? *Trials* 2011;12:202. doi: 10.1186/1745-6215-12-202 [published Online First: 2011/09/13]
82. Sim J, Dawson A. Informed consent and cluster-randomized trials. *American journal of public health* 2012;102(3):480-5. doi: 10.2105/ajph.2011.300389 [published Online First: 2012/03/07]
83. Boldt AC, Schwab F, Rohde AM, et al. Admission prevalence of colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae and subsequent infection rates in a German university hospital. *PLoS One* 2018;13(8):e0201548. doi: 10.1371/journal.pone.0201548 [published Online First: 20180801]
84. Denkelt LA, Maechler F, Schwab F, et al. Infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales after rectal colonization with ESBL-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* 2020;26(8):1046-51. doi: 10.1016/j.cmi.2019.11.025 [published Online First: 20191203]
85. Denkelt LA, Gastmeier P, Leistner R. Predictive factors for extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae causing infection among intensive care unit patients with prior colonization. *Infection* 2014;42(5):945-6. doi: 10.1007/s15010-014-0680-7 [published Online First: 20140827]
86. Giuffrè M, Bonura C, Cipolla D, et al. MRSA infection in the neonatal intensive care unit. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013;11(5):499-509. doi: 10.1586/eri.13.28 [published Online First: 2013/05/01]
87. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002;347(4):240-7. doi: 10.1056/NEJMoa012657 [published Online First: 2002/07/26]

88. Schwab F, Gastmeier P, Piening B, et al. The step from a voluntary to a mandatory national nosocomial infection surveillance system: the influence on infection rates and surveillance effect. *Antimicrob Resist Infect Control* 2012;1(1):24. doi: 10.1186/2047-2994-1-24 [published Online First: 2012/09/11]
89. Denkel LA, Schwab F, Kola A, et al. The mother as most important risk factor for colonization of very low birth weight (VLBW) infants with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E). *J Antimicrob Chemother* 2014;69(8):2230-7. doi: 10.1093/jac/dku097 [published Online First: 20140411]
90. Leistner R, Piening B, Gastmeier P, et al. Nosocomial infections in very low birthweight infants in Germany: current data from the National Surveillance System NEO-KISS. *Klin Padiatr* 2013;225(2):75-80. doi: 10.1055/s-0033-1334886 [published Online First: 2013/03/26]
91. Schwab F, Zibell R, Piening B, et al. Mortality due to bloodstream infections and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(3):235-40. doi: 10.1097/INF.0000000000000532 [published Online First: 2015/03/06]
92. Denkel LA, Schwab F, Garten L, et al. Dual-strain probiotics reduce NEC, mortality and neonatal bloodstream infections among extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102(6):F559-f60. doi: 10.1136/archdischild-2017-313897 [published Online First: 20170918]
93. Afonso E, Blot K, Blot S. Prevention of hospital-acquired bloodstream infections through chlorhexidine gluconate-impregnated washcloth bathing in intensive care units: a systematic review and meta-analysis of randomised crossover trials. *Euro Surveill* 2016;21(46) doi: 10.2807/1560-7917.Es.2016.21.46.30400 [published Online First: 2016/12/06]
94. Denkel LA, Schwab F, Clausmeyer J, et al. Effect of antiseptic bathing with chlorhexidine or octenidine on central line-associated bloodstream infections in intensive care patients: a cluster-randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect* 2022 doi: 10.1016/j.cmi.2021.12.023 [published Online First: 20220111]
95. Denkel LA, Schwab F, Clausmeyer J, et al. Central-line associated bloodstream infections in intensive care units before and after implementation of daily antiseptic bathing with chlorhexidine or octenidine - A post-hoc analysis of a cluster-randomised controlled trial. *Preprint at Research Square* 2022 doi: 10.21203/rs.3.rs-1644513/v1
96. Denkel LA, Gastmeier P, Piening B. To screen or not to screen mothers of preterm infants for extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E). *J Perinatol* 2015;35(11):893-4. doi: 10.1038/jp.2015.100
97. Denkel LA, Schwab F, Garten L, et al. Protective Effect of Dual-Strain Probiotics in Preterm Infants: A Multi-Center Time Series Analysis. *PLoS One* 2016;11(6):e0158136. doi: 10.1371/journal.pone.0158136 [published Online First: 20160622]
98. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(4):Cd005496. doi: 10.1002/14651858.CD005496.pub4 [published Online First: 2014/04/12]
99. Sharif S, Meader N, Oddie SJ, et al. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;10(10):Cd005496. doi: 10.1002/14651858.CD005496.pub5 [published Online First: 2020/10/16]
100. Morgan RL, Preidis GA, Kashyap PC, et al. Probiotics Reduce Mortality and Morbidity in Preterm, Low-Birth-Weight Infants: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Gastroenterology* 2020;159(2):467-80. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.096 [published Online First: 2020/06/28]
101. Ofek Shlomai N, Deshpande G, Rao S, et al. Probiotics for preterm neonates: what will it take to change clinical practice? *Neonatology* 2014;105(1):64-70. doi: 10.1159/000354891 [published Online First: 2013/11/28]
102. Kulkarni T, Majarikar S, Deshmukh M, et al. Probiotic sepsis in preterm neonates-a systematic review. *Eur J Pediatr* 2022;181(6):2249-62. doi: 10.1007/s00431-022-04452-5 [published Online First: 2022/03/30]
103. Mai V, Young CM, Ukhanova M, et al. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PLoS One* 2011;6(6):e20647. doi: 10.1371/journal.pone.0020647 [published Online First: 2011/06/16]
104. Araújo MM, Montalvão-Sousa TM, Teixeira PDC, et al. The effect of probiotics on postsurgical complications in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2022 doi: 10.1093/nutrit/nuac069 [published Online First: 2022/09/16]

105. Cheema HA, Shahid A, Ayyan M, et al. Probiotics for the Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Nutrients* 2022;14(8) doi: 10.3390/nu14081600 [published Online First: 2022/04/24]
106. Sharif S, Greer A, Skorupski C, et al. Probiotics in Critical Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Crit Care Med* 2022;50(8):1175-86. doi: 10.1097/ccm.0000000000005580 [published Online First: 2022/05/25]
107. Bo L, Li J, Tao T, et al. Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10(10):Cd009066. doi: 10.1002/14651858.CD009066.pub2 [published Online First: 2014/10/26]
108. Klassert TE, Leistner R, Zubiria-Barrera C, et al. Bacterial colonization dynamics and antibiotic resistance gene dissemination in the hospital environment after first patient occupancy: a longitudinal metagenetic study. *Microbiome* 2021;9(1):169. doi: 10.1186/s40168-021-01109-7 [published Online First: 2021/08/13]
109. Caselli E, D'Accolti M, Vandini A, et al. Impact of a Probiotic-Based Cleaning Intervention on the Microbiota Ecosystem of the Hospital Surfaces: Focus on the Resistome Remodulation. *PLoS One* 2016;11(2):e0148857. doi: 10.1371/journal.pone.0148857 [published Online First: 2016/02/18]
110. Vandini A, Temmerman R, Frabetti A, et al. Hard surface biocontrol in hospitals using microbial-based cleaning products. *PLoS One* 2014;9(9):e108598. doi: 10.1371/journal.pone.0108598 [published Online First: 2014/09/27]
111. Klassert TE, Zubiria-Barrera C, Neubert R, et al. Comparative analysis of surface sanitization protocols on the bacterial community structures in the hospital environment. *Clin Microbiol Infect* 2022;28(8):1105-12. doi: 10.1016/j.cmi.2022.02.032 [published Online First: 2022/03/11]
112. Denkel LA, Kramer TS, Schwab F, et al. Chlorhexidine and octenidine susceptibility of bacterial isolates from clinical samples in a three-armed cluster randomised decolonisation trial. *PLoS One* 2022;17(12):e0278569. doi: 10.1371/journal.pone.0278569 [published Online First: 2022/12/15]
113. Hayden MK, Lolans K, Haffenreffer K, et al. Chlorhexidine and Mupirocin Susceptibility of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Isolates in the REDUCE-MRSA Trial. *J Clin Microbiol* 2016;54(11):2735-42. doi: 10.1128/jcm.01444-16 [published Online First: 2016/08/26]
114. Rutterford C, Copas A, Eldridge S. Methods for sample size determination in cluster randomized trials. *Int J Epidemiol* 2015;44(3):1051-67. doi: 10.1093/ije/dyv113 [published Online First: 2015/07/16]
115. Gulliford MC, Ukoumunne OC, Chinn S. Components of variance and intraclass correlations for the design of community-based surveys and intervention studies: data from the Health Survey for England 1994. *American journal of epidemiology* 1999;149(9):876-83. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009904 [published Online First: 1999/04/30]
116. Morris SB. Estimating Effect Sizes From Pretest-Posttest-Control Group Designs. *Organizational research methods* 2008;11(2):364-86. doi: 10.1177/1094428106291059
117. Denkel LA, Schwab F, Clausmeyer J, et al. Effect of antiseptic bathing with chlorhexidine or octenidine on central-line associated bloodstream infections in intensive care patients: a cluster-randomised controlled trial. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2022 doi: 10.1016/j.cmi.2021.12.023 [published Online First: 2022/01/16]
118. Septimus E, Hickok J, Moody J, et al. Closing the Translation Gap: Toolkit-based Implementation of Universal Decolonization in Adult Intensive Care Units Reduces Central Line-associated Bloodstream Infections in 95 Community Hospitals. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2016;63(2):172-7. doi: 10.1093/cid/ciw282 [published Online First: 2016/05/05]
119. Huang SS, Septimus E, Kleinman K, et al. Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *N Engl J Med* 2013;368(24):2255-65. doi: 10.1056/NEJMoa1207290 [published Online First: 2013/05/31]
120. Moustgaard H, Clayton GL, Jones HE, et al. Impact of blinding on estimated treatment effects in randomised clinical trials: meta-epidemiological study. *Bmj* 2020;368:l6802. doi: 10.1136/bmj.l6802 [published Online First: 2020/01/23]
121. Barnett AG, van der Pols JC, Dobson AJ. Regression to the mean: what it is and how to deal with it. *International Journal of Epidemiology* 2004;34(1):215-20. doi: 10.1093/ije/dyh299
122. World Medical Association (WMA). WMA DECLARATION OF HELSINKI – ETHICAL PRINCIPLES FOR MEDICAL RESEARCH INVOLVING HUMAN SUBJECTS [updated 06/09/2022. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>, accessed 21/12/2022.

123. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Deutsches Register für Klinische Studien [Available from: https://www.bfarm.de/DE/Das-BfArM/Aufgaben/Deutsches-Register-Klinischer-Studien/_node.html, accessed 21/12/2022.
124. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov 2022 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/> accessed 21/12/2022.
125. Gold SM, Bofill Roig M, Miranda JJ, et al. Platform trials and the future of evaluating therapeutic behavioural interventions. *Nature Reviews Psychology* 2022;1(1):7-8. doi: 10.1038/s44159-021-00012-0
126. Park JJH, Detry MA, Murthy S, et al. How to Use and Interpret the Results of a Platform Trial: Users' Guide to the Medical Literature. *JAMA* 2022;327(1):67-74. doi: 10.1001/jama.2021.22507
127. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *Jama* 2020;324(13):1317-29. doi: 10.1001/jama.2020.17022 [published Online First: 2020/09/03]
128. Wang C, Lin M, Rosner GL, et al. A Bayesian model with application for adaptive platform trials having temporal changes. *Biometrics* 2022 doi: 10.1111/biom.13680 [published Online First: 2022/04/28]
129. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). [Responsibilities of public health in cleaning and disinfection of surfaces. Recommendation by the Committee of Hospital Hygiene and Infection Control by the Robert Koch Institute]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2004;47(1):51-61. doi: 10.1007/s00103-003-0752-9 [published Online First: 2004/06/19]

6 Danksagung

Ganz besonders möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. med. Petra Gastmeier bedanken, die mich stets unterstützt, ermutigt und bestärkt hat meinen Weg im Bereich der Krankenhaushygiene und Infektionsprävention zu gehen. Ihre exzellente fachliche Expertise, ihr Führungsstil, ihre offene Tür und ihre wertschätzende Art sind für mich ein großes Vorbild.

Mein Dank gilt meinen Kolleginnen und Kollegen im Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin für das angenehme, offene und unterstützende Arbeitsklima. Besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Christine Geffers, von der ich während der CLIP-ID Studie und darüber hinaus so viel lernen konnte. Vielen Dank an PD Dr. med. Rasmus Leistner, der mich bei fachlichen und persönlichen Herausforderungen stets unterstützt und gefördert hat. Vielen Dank an das Studienbüro mit Elke Lemke, Jennifer Golembus und Solvy Wolke für die großartige Unterstützung bei der Durchführung von epidemiologischen Studien und darüber hinaus. Vielen Dank an Dr. rer. medic. Frank Schwab für seine mathematische Expertise und seine Geduld und an Dr. med. Miriam Wiese-Posselt für den wertvollen Austausch in Sachen Vereinbarkeit von Familie und Beruf und die Rolle von Frauen in der Forschung. Nicht zuletzt danke ich Dr. med. Friederike Maechler für ihre ansteckende Neugier und ihren Enthusiasmus.

Vielen Dank an meine ehemaligen Kollegen im Robert-Koch Institut Alexander Ullrich und insbesondere Auss Abbood für ihre unermüdliche Hartnäckigkeit.

Herzlichen Dank auch an meinen Doktorvater Prof. Dr. med. Franz-Christoph Bange, der meine Entscheidung für die Krankenhaushygiene und Infektionsprävention entscheidend mitgeprägt hat.

Ich danke Ursula Gebhardt und Amelie Kreusel für die großartige Kinderbetreuung.

Ich danke Dr. Susann Ludwig und Dr. Juliane Menzel für ihren Rat, ihre Unterstützung und die aufmunternden Worte und Gesten, wenn es mal Zweifel gab.

Ich danke meinen lieben Biolog*innen für ihre Freundschaft und die alljährlichen Ausflüge.

Ich danke meinen Eltern, Christina und Hans-Jörg Denkel, dafür, dass sie immer an uns glauben und für uns da sind. Ich danke meiner Schwester Franziska Denkel dafür, dass sie die beste Schwester ist, die ich mir wünschen kann.

Ich danke meinem Ehemann Dr. rer. nat. Dominik Schäuble für unser Lebenskonzept, seine große Unterstützung und sein Verständnis.

7 Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Unterschrift