

Aus der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Epidemiologie, Risikofaktoren und klinischer Verlauf gramnegativer  
Bakteriämien in der Hämatologie/Onkologie der Universitätsmedizin Mainz**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Susanne Sibylle Bredemann  
aus Hanau

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 06. Juli 2021

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	VI
Abbildungsverzeichnis .....	X
Tabellenverzeichnis .....	XI
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Literaturdiskussion.....</b>	<b>2</b>
2.1. Hämato-onkologische Patienten .....	2
2.1.1. Akute myeloische Leukämie.....	2
2.1.2. Maligne Lymphome.....	3
2.1.3. Multiples Myelom.....	5
2.1.4. Hämatopoetische Stammzelltransplantation.....	7
2.1.5. Fieber in der Neutropenie .....	8
2.1.6. BSI mit ESBL.....	10
2.1.7. BSI und Stammzelltransplantation.....	11
2.1.8. BSI und Kolonisation.....	12
2.2. Wichtigste gramnegative Erreger und deren Epidemiologie.....	14
2.2.1. <i>Escherichia coli</i> .....	14
2.2.2. <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	15
2.2.3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	16
2.3. Antibiotikaverbrauch und Antibiotikaresistenz.....	17
2.4. Resistenzmechanismen.....	18
2.4.1. Beta-Laktam-Antibiotika und Resistenz.....	19
2.4.2. Fluorchinolone und Resistenz.....	21
2.5. Klassifikation der Resistenzen gramnegativer Erreger .....	21
2.5.1. MRGN-Klassifikation der KRINKO.....	21
2.5.2. Internationale Klassifikation.....	24

<b>3. Material und Methoden.....</b>	<b>26</b>
3.1. Material.....	26
3.1.1. <i>Patientenkollektiv</i> .....	26
3.1.2. <i>Definitionen</i> .....	27
3.2. Methoden.....	27
3.2.1. <i>Klinischer Teil</i> .....	31
3.2.2. <i>Mikrobiologischer Teil</i> .....	36
3.3. Resistenzen und Erstlinientherapie.....	38
<b>4. Ergebnisse.....</b>	<b>39</b>
4.1. Klinischer Teil.....	39
4.1.1. <i>Patientencharakteristika</i> .....	39
4.1.2. <i>Risikofaktoren</i> .....	41
4.1.3. <i>Klinischer Verlauf</i> .....	43
4.2. Mikrobiologischer Teil.....	50
4.2.1. <i>Keimspektrum</i> .....	50
4.2.2. <i>Resistenzen der Keime</i> .....	51
4.2.3. <i>MRGN-Klassifikation der Keime</i> .....	51
4.3. Resistenzen und theoretische Wirksamkeit der Antibiotika.....	57
4.4. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	59
<b>5. Diskussion.....</b>	<b>61</b>
5.1. Multiresistente Erreger - Bedeutung für den klinischen Alltag.....	61
5.2. MRGN-Bakteriämie im Gesamtkollektiv.....	63
5.3. Klinischer Verlauf.....	64
5.4. Mikrobiologische Aspekte.....	66
5.4.1. <i>Keimspektrum</i> .....	66
5.4.2. <i>Klebsiella pneumoniae als Resistenzträger</i> .....	67
5.4.3. <i>MRGN-Klassifikation und Carbapenemresistenz</i> .....	68
5.5. Allogene HSCT als Risikofaktor für MRGN-BSI.....	69
5.5.1. <i>Fluorchinolon-Prophylaxe</i> .....	71
5.5.2. <i>GvHD und Kolonisation des Darms mit MDR</i> .....	74
5.5.3. <i>MDR und fäkaler Mikrobiomtransfer (FMT)</i> .....	75

5.6.	Kolonisation und Screening.....	76
5.7.	Kalkulierte Antibiotikatherapie.....	78
5.8.	Kritische Aspekte.....	80
5.9.	Ausblick.....	82
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>84</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>86</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ABVD	Chemotherapieschema bestehend aus Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin
AGIHO	Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie
AMC	Antimicrobial consumption, Antibiotikakonsum
AML	Akute Myeloische Leukämie
AMR	Antimikrobielle Resistenz
ARS	Antibiotika Resistenz Surveillance
BEACOPP	Chemotherapieschema bestehend aus Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednisolon
BK	Blutkultur
BLI	Beta-Laktamase-Inhibitor
BSI	Blutstrominfektion
CAR-T-Zellen	chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen
CDC	Center for Disease Control and Prevention (USA)
CHOP	Chemotherapieschema bestehend aus Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin, Prednisolon
CI	Confidence interval, Konfidenzintervall
CLL	Chronisch Lymphatische Leukämie
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CR	Complete remission, komplette Remission
CRAB-Kriterien	Hyper calcemia, renal insufficiency, anemia, bone lesions; Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenbefall;

## Kriterien zur Diagnostik und Therapieindikation des multiplen Myeloms

CTX-M	Cefotaxim-München-Beta-Laktamase
DDD	Defined Daily Dose, definierte Tagesdosis
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma, diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
DNA	Deoxyribonucleic acid, Desoxyribonukleinsäure
DRG	Diagnosis Related Groups, Fallpauschalensystem zur Abrechnung von Krankenhausbehandlungen
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
EBV	Eppstein-Barr-Virus
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
ECIL	European Conference on Infections in Leukemia
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
E. coli	<i>Escherichia coli</i>
ESBL	Extended-Spectrum-Beta-Laktamase
ESBL-PE	ESBL- produzierende <i>Enterobacteriaceae</i>
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FLIP-Index	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
FMT	fäkaler Mikrobiomtransfer
GIT	Gastrointestinaltrakt
GvHD	Graft-versus-Host Disease, Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozyten Antigen

HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation, hämatopoetische Stammzelltransplantation
ICU	Intensive Care Unit, Intensivstation
IMC	Intermediate Care, Überwachungsstation
IPI	Internationaler prognostischer Index
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention des RKI
MASCC-Score	Multinational Association of Supportive Care in Cancer Score
MALDI-TOF	Matrix-Assistierte Laser-Desorption-Ionisierung (MALDI) mit der Flugzeitanalyse (engl. time of flight, TOF)
MDR	Multidrug resistant, multiresistent
MDRGN	Multidrug resistant Gramnegative, multiresistente gramnegative Stäbchen
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MRGN	Multiresistente gramnegative Stäbchen
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylokokkus aureus</i>
NDM	New Delhi Metallo-Beta-Laktamase
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OMP	Outer Membrane Protein, Außenmembranprotein
OR	Odds Ratio
OXA	Oxacillinase
P. aeruginosa	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PCR	Polymerase chain reaction, Polymerase-Kettenreaktion
PDR	Pandrug resistant, hochresistent
PET	Positronenemissionstomografie
R-CHOP	CHOP-Schema mit Rituximab



RCT	Randomized Controlled Trial, randomisierte kontrollierte Studie
RKI	Robert-Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
Spp.	Species
VRE	Vancomycin-resistenter <i>Enterococcus</i>
WHO	World Health Organisation, Weltgesundheitsorganisation
XDR	Extensively drug resistant, höchstresistent

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Kolonisation mit ESBL-PE und Risiko für Infektion.....	13
Abbildung 2: Schema Entstehung von Antibiotikaresistenzen.....	19
Abbildung 3: MRGN-Klassifikation RKI.....	23
Abbildung 4: Algorithmus der durchgeführten Untersuchungen .....	30
Abbildung 5: Übersicht über die Risikofaktoren und den klinischen Verlauf.....	48
Abbildung 6: Analyse der Keime.....	53
Abbildung 7: Übersicht über die Anzahl der Patienten für 2015 und 2016 zusammen mit den Resistenzen der gramnegativen Erreger .....	58

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Beispiel einer Kreuztabelle.....	34
Tabelle 2: Verwendete Leitsubstanzen.....	37
Tabelle 3: Übersicht über Patientencharakteristika .....	44
Tabelle 4: Übersicht über die Häufigkeit von MRGN positiven Befunden in Abhängigkeit von Risikofaktoren.....	46
Tabelle 5: Resistenzen der Keime für 2015 und 2016.....	55

## 1. Einleitung

Hämato-onkologische Patienten gelten aufgrund ihrer Grunderkrankung und der daraus resultierenden Therapie als besondere Risikogruppe für schwerwiegende Infektionen. Vor allem Infektionen der Blutbahn (BSI) durch bakterielle Erreger kommen häufig in Phasen langer Neutropenie vor (1) und tragen erheblich zur Mortalität dieser Patienten bei (2). Eine frühzeitig begonnene und adäquate Antibiotikatherapie bei Verdacht auf eine Infektion ist essentiell, um die Sterblichkeit der Betroffenen zu minimieren. Deshalb ist eine wirksame kalkulierte Erstlinientherapie notwendig, um möglichst viele Erreger frühzeitig effektiv antibiotisch zu bekämpfen. Gleichzeitig sollen aber der häufige und flächendeckende Einsatz von breitwirksamen Wirkstoffen wie Carbapenemen vermieden werden, da dadurch zusätzliche Resistenzentwicklungen gegen diese getriggert werden können. Es gilt also abzuwägen, welche Patienten durch die aktuell empfohlenen und praktizierten Erstlinientherapien ausreichend profitieren und bei welchen es sinnvoll ist, primär eine breitere antiinfektive Therapie einzuleiten.

Besonders gramnegative Erreger haben in der Vergangenheit an Bedeutung bei schwerwiegenden Infektionen, vor allem bei Patienten mit maligner Grunderkrankung, zugenommen. So ist der Anteil von gramnegativen im Vergleich zu grampositiven Bakterien als Erreger von Septikämien bei Patienten nach einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation in den vergangenen Jahren gestiegen (3). Gleichzeitig nimmt auch die Anzahl der Kolonisation und Infektion durch multiresistente gramnegative Bakterien (MRGN), beziehungsweise Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-produzierende Enterobakterien (ESBL-PE), stetig zu (4, 5). Diese sind gegen mindestens drei wichtige Antibiotikagruppen resistent, sodass die empfohlene empirische Erstlinientherapie oft unwirksam ist (6).

Ziel dieser Arbeit ist es daher, Risikofaktoren bei hämato-onkologischen Patienten mit gramnegativer Bakteriämie zu evaluieren, die mit einem erhöhten Risiko für eine Bakteriämie durch MRGN einhergehen und aus den Ergebnissen eine mögliche Konsequenz für die empirische Antibiotikatherapie zu ziehen. Außerdem soll die Prävalenz der Resistenzen gegen die meist gebrauchten Antibiotika in der Hämatologie/Onkologie der Universitätsmedizin Mainz ermittelt werden, um die Sensibilität der Bakterien gegenüber der bisher eingesetzten empirischen Antibiotikatherapie zu beurteilen und indirekt Rückschlüsse auf deren potentielle Wirksamkeit ziehen zu können.

## **2. Literaturdiskussion**

### **2.1. Hämato-onkologische Patienten**

Die häufigsten malignen hämatologischen Erkrankungen stellen die akuten Leukämien, chronische Leukämien, Lymphome und das multiple Myelom dar (7). Diese Erkrankungen sind zum Teil sehr heterogen, haben jedoch gemeinsam, dass sie aus entarteten Zellen des hämatopoetischen Systems entstehen und bei Befall des Knochenmarks die gesunden Zellen der Hämatopoese verdrängen. Es entstehen dadurch die typischen Komplikationen wie Anämie, Thrombozytopenie mit resultierender Blutungsneigung und eine Leukopenie, welche die Patienten anfällig für schwere und opportunistische Infektionen macht (7).

Zusätzlich durchleiden die Patienten durch die teils hochdosierte Therapie mit Chemotherapeutika zum Teil lange Phasen der Neutropenie, was ebenfalls eine schwere Prädisposition für schwerwiegende, potentiell letale Infektionen darstellt (8, 9).

#### ***2.1.1. Akute myeloische Leukämie***

##### ***a) Inzidenz und Prognose***

Im Jahr 2014 betrug die Anzahl der Neuerkrankungen aller Leukämieformen in Deutschland 13.700, mit einer höheren Inzidenz bei Männern als bei Frauen (10). Von 58 Männern erkrankt einer in seinem Leben an Leukämie, bei den Frauen beträgt die Zahl eine Person aus 64 (10). Die häufigste Leukämieform ist die chronische lymphatische Leukämie (CLL, 40% der neu diagnostizierten Fälle in 2014 in Deutschland), gefolgt von der akuten myeloischen Leukämie (AML) mit 21% (10). Die CLL ist jedoch laut Definition der WHO als Non-Hodgkin-Lymphom einzuordnen (7).

Die AML tritt vor allem bei Erwachsenen im Alter von etwa 60 Jahren auf (Median 67 Jahre (11)). Unbehandelt führt sie zum Tod. Die Inzidenz beträgt 3,7 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern im Jahr (12). Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 30%, eine Langzeitremission wird in 20% der Fälle erreicht. In der Vergangenheit hat sich die Prognose vor allem bei jüngeren Patienten stetig verbessert (13).

## **b) Therapie**

Die von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) empfohlene Therapie einer AML richtet sich nach dem Alter des Patienten, dessen Allgemeinzustand und dem individuellen Risiko (12).

Junge Patienten (unter 60 Jahre) und fitte ältere Patienten (wenig Komorbiditäten, ECOG <3) erhalten zunächst eine intensive Chemotherapie (Induktion) mit dem Ziel, eine vollständige Remission (CR) zu erreichen. Die Remissionsrate sinkt mit zunehmendem Alter, weshalb Patienten über 75 Jahre präferentiell keine Therapie mit kurativem Ansatz erhalten sollten (12).

Danach ist eine Konsolidierungstherapie notwendig, bei Patienten mit niedrigem Risiko wird hier eine intensive Chemotherapie empfohlen, bei allen anderen wird eine allogene Stammzelltransplantation (HSCT) angestrebt (12).

Bei einem Rezidiv wird je nach Zustand des Patienten eine Salvage-Therapie mit anschließender allogener HSCT, eine experimentelle Therapie oder eine palliative Therapie empfohlen (12).

Bei Patienten mit vielen Komorbiditäten, schlechtem Allgemeinzustand (ECOG  $\geq 3$ ) und schlechter Prognose sowie hohem Alter sollte als Erstlinientherapie eine palliative Therapie durchgeführt werden (12).

Zusammenfassend gesagt besteht die empfohlene Therapie bei kurativem Ansatz aus wiederholten intensiven Chemotherapiezyklen bis hin zur Konditionierung vor einer Stammzelltransplantation, welche, wie bei 2.1. schon beschrieben, das Risiko für schwerwiegende Infektionen erhöhen können (9, 14).

### **2.1.2. Maligne Lymphome**

#### **a) Inzidenz und Prognose**

Maligne Lymphome sind von den Lymphozyten ausgehende maligne Neoplasien der Lymphknoten. Dabei wird zunächst zwischen dem Hodgkin-Lymphom (Morbus Hodgkin) und den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) unterschieden. Die Stadieneinteilung erfolgt einheitlich nach Ann-Arbor.

Der M. Hodgkin ist histologisch definiert durch das Vorhandensein von sogenannten Sternberg-Reed-Zellen. Die Erkrankung tritt vor allem bei jungen Erwachsenen auf,

die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei etwa 85% (10). Jedoch wird die langfristige Prognose durch die Nebenwirkungen der Therapie bestimmt (Zytotoxizität, Zweitmalignome) (10).

Die NHL werden u.a. unterteilt nach Verlauf in indolent (z.B. folliculäres Lymphom) und aggressiv (z.B. diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, DLBCL). Auch die CLL wird laut WHO zu den NHL gezählt (7). Das folliculäre Lymphom hat eine 10-Jahres-Überlebensrate zwischen 34% und 71%, je nach vorhandenen Risikofaktoren wie Alter, Stadium, Anzahl befallener Lymphknotenregionen und Hämoglobinwert (nach FLIP-Index (15-17)). Das DLBCL zeichnet sich hingegen durch einen rascheren Progress aus und hat ein 3-Jahres-Überleben zwischen 59% und 91% je nach Risikoprofil (nach IPI (18)).

### ***b) Therapie***

Die Therapie des M. Hodgkin ist in der Regel kurativ. Bei Patienten zwischen 18 und 60 Jahren wird bei begrenzter Ausbreitung (Stadien I und II nach Ann-Arbor) eine Bestrahlung in Kombination mit einer intensiven Chemotherapie (ABVD, ggf. mit BEACOPP) von der Fachgesellschaft empfohlen (19). Bei fortgeschrittenen Stadien (III und IV nach Ann-Arbor) wird eine alleinige Chemotherapie nach dem BEACOPPEskaliert-Schema empfohlen, ggf. mit nachfolgender Bestrahlung von Restbefunden im PET (19). Patienten älter als 60 Jahre sollen aufgrund der hohen Toxizität keine Therapie nach dem BEACOPP-, sondern nach dem ABVD-Schema erhalten (19). Als Therapie eines Rezidivs sollen Patienten, die sich für eine myeloablative Hochdosis-Chemotherapie eignen, eine solche mit anschließender autologer HSCT erhalten (19).

Die indolenten Lymphome wie das folliculäre Lymphom zeichnen sich durch eine langsame Progredienz aus. Ein kurativer Therapieansatz besteht nur in lokal begrenzten Stadien (I und II nach Ann-Arbor), hier soll eine Bestrahlung der betroffenen Region(en) und eine Induktionschemotherapie in Kombination mit Rituximab (R-CHOP oder R-Bendamustin) erfolgen (15). Bei fortgeschrittener Erkrankung (Stadium III und IV nach Ann-Arbor) empfiehlt die Leitlinie bei fehlenden Symptomen (B-Symptomatik, hämatopoetische Insuffizienz, rasche Progression, Kompression vitaler Organe) zunächst eine „watch and wait“ Strategie, bei Auftreten der genannten Symptomatik wird eine Induktion mit einer Immunchemotherapie (z.B.

R-CHOP) mit folgender Erhaltungstherapie mit Rituximab empfohlen (15). Eine Hochdosis-Chemotherapie mit folgender autologer HSCT wird ausdrücklich nicht generell, sondern im Rahmen von klinischen Studien empfohlen (15). Bei einem Rezidiv kann der Phosphatidylinositol-3-Kinase-Inhibitor Idelalisib eingesetzt werden (15). Zur Immuntherapie steht neben Rituximab auch Obinutuzumab, ebenfalls ein CD20-Antikörper wie Rituximab, zur Verfügung (15).

Das DLBCL als aggressiv verlaufendes NHL kann kurativ therapiert werden, unbehandelt führt es jedoch rasch zum Tod (18). Die initiale Therapie besteht laut Empfehlungen der Leitlinie aus einer intensiven Immunchemotherapie nach dem R-CHOP-Schema, nur bei sehr alten Patienten wird eine Therapie mit Rituximab in Kombination mit Bendamustin oder eine reduzierte Therapie nach dem R-miniCHOP-Schema empfohlen (18). Die Therapie des Rezidivs besteht aus einer Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer HSCT, sofern das Alter und die Komorbiditäten des Patienten dies zulassen, alternativ wird eine erneute Immunchemotherapie empfohlen (18).

Als neuer Therapieansatz bei Lymphomen besteht seit einiger Zeit auch der Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren. Ibrutinib, ein Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase, spielt vor allem bei der Behandlung der chronisch-lymphatischen Leukämie (CLL) eine Rolle (20) und wird in der aktuellen Leitlinie der DGHO zur Therapie empfohlen (21). Die Bruton-Tyrosinkinase ist Bestandteil des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs und ist daher auch für andere maligne Neoplasien von Zellen der B-Zellreihe interessant (20). So zeigte sich in Phase-II-Studien neben einer guten Verträglichkeit auch eine Wirksamkeit beim folliculären Lymphom in Kombination mit Rituximab (22), beim EBV-positiven DLBCL in Kombination mit R-CHOP (23) sowie ganz allgemein bei therapierefraktären B-Zell-Lymphomen (24).

### **2.1.3. Multiples Myelom**

#### **a) Inzidenz und Prognose**

Das multiple Myelom ist eine maligne Vermehrung von Plasmazellen und wird deshalb von der WHO auch zu den B-Zell-Lymphomen gezählt. Meist befällt die Krankheit zunächst das Knochenmark und verursacht Osteolysen, und bildet dann multiple Herde in anderen Organen. Führende Symptome sind pathologische Knochenbrüche und Infektanfälligkeit. Im Verlauf kann es unter anderem zu einer renalen Insuffizienz



aufgrund der gebildeten Paraproteine (monoklonale Immunglobuline bzw. Leichtketten) und zu einer Panzytopenie aufgrund des verdrängenden Wachstums kommen.

In Deutschland erkrankten im Jahr 2014 3550 Männer und 2960 Frauen neu (10). Mit steigendem Alter nimmt auch das Erkrankungsrisiko zu, es gibt nahezu keine Erkrankungen vor dem 45. Lebensjahr (10). Die Prognose dieser Erkrankung ist eher ungünstig, das 5-Jahres-Überleben beträgt bei Männern 49% und bei Frauen 47%. Eine dauerhafte Heilung ist oft auch nach maximaler Therapie einschließlich allogener HSCT nicht möglich (10). Klinische Vorstufen des multiplen Myeloms stellen die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und das schwelende Myelom dar (25).

### ***b) Therapie***

Sowohl ein diagnostisches Kriterium als auch die Indikation zur Therapie stellen die CRAB-Kriterien (Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie und Knochenbefall) dar, die Zeichen einer Endorganschädigung sind (25). Diese wurden 2014 durch bestimmte Biomarker ergänzt („erweiterte CRAB-Kriterien“), da nachgewiesen werden konnte, dass Patienten, die diese Kriterien erfüllen, ein erhöhtes Risiko einer Krankheitsprogression mit Endorganschädigung besitzen und von einer frühen Therapie profitieren (25, 26). Diese erweiterten Kriterien beinhalten neben dem Anteil monoklonaler Plasmazellen im Knochenmark (>60%) auch den Nachweis fokaler Läsionen im MRT sowie ein Leichtketten-Quotient (betroffen:nicht betroffen) >100 (26). Schon das Auftreten von einem der erweiterten CRAB-Kriterien stellt eine Indikation zur Therapie dar, auch eine symptomatische Erkrankung wie B-Symptomatik, Myelom-assoziierte Schmerzen, Hyperviskositätssyndrom oder rezidivierende schwere Infektionen sind eine Indikation zur Therapie (25).

Es existieren zwei grundsätzliche Ansätze zur Erstlinientherapie, abhängig davon, ob der Patient für eine autologe HSCT geeignet ist (25). Dies ist wiederum abhängig vom biologischen Alter sowie von signifikanten Komorbiditäten mit eingeschränkter Organfunktion (25).

Wird der Patient als geeignet für eine Hochdosistherapie mit autologer HSCT eingeschätzt, dann erfolgt zunächst eine Induktionstherapie bestehend aus einer Tripeltherapie mit neueren Substanzen wie Bortezomib (Proteasom-Inhibitor),

Lenalidomid (Immunmodulator) sowie Dexamethason (25). Die Stammzellsammlung soll innerhalb von sechs Wochen nach Induktion erfolgen, darauf folgt eine Hochdosis-Therapie mit Melphalan zur Konditionierung vor der anschließenden Replantation der autologen Stammzellen (25). Als Erhaltung empfiehlt die Leitlinie eine Therapie mit Bortezomib oder Lenalidomid (25).

Bei Patienten, die nicht für eine autologe HSCT geeignet sind (vor allem ältere Patienten mit relevanten Komorbiditäten mit eingeschränkter Organfunktion) wird als Induktion eine Tripeltherapie bestehend aus einem Proteasominhibitor (Bortezomib), einem Immunmodulator (Lenalidomid) sowie Dexamethason empfohlen, alternativ kann bei diesen Patienten schon in der Induktionstherapie das stammzelltoxische Melphalan eingesetzt werden (25).

In der Therapie des Rezidivs sollen neuere Medikamente wie Carfilzomib, Daratumumab, Elotuzumab und Ixazomib in einer Zwei- oder Dreifachkombination mit Dexamethason und ggf. einem weiteren Chemotherapeutikum gegeben werden (25).

#### **2.1.4. Hämatopoetische Stammzelltransplantation**

Wie oben schon beschrieben, ist die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen bei manchen hämato-onkologischen Erkrankungen Bestandteil der Therapie, wie etwa der AML. Die Unterteilung erfolgt hierbei durch die Herkunft der Stammzellen: Sind Spender und Empfänger identisch, so handelt es sich um ein autologe HSCT, ist der Spender ein anderes (humanes) Individuum, spricht man von einer allogenen HSCT.

Bei der autologen HSCT werden die hämatopoetischen Stammzellen in der Remission nach einer Chemotherapie gewonnen. Nach einer Hochdosis-Chemotherapie werden diese wieder retransplantiert. Durch diese hochdosierte Chemotherapie durchlaufen die Patienten eine Phase der Neutropenie, die bis zu zwei Wochen anhalten kann (27). Fast 80% der Patienten entwickeln in dieser Zeit Fieber (27, 28), 20% erkranken an einer Sepsis beziehungsweise Bakteriämie (27, 29), welche zu einer gesteigerten Mortalität führt (2, 27).

Die allogene HSCT erfolgt mit Stammzellen eines HLA-kompatiblen Spenders nach einer Hochdosis-Chemotherapie. Sie geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität aufgrund von Infektion und Graft-versus-Host Disease (GvHD) einher (1). Wie auch bei der autologen HSCT durchlaufen die Patienten eine Phase der Neutropenie

(üblicherweise zwei bis drei Wochen), in deren Rahmen oftmals bakterielle Infektionen auftreten (1). 30% der Patienten entwickeln eine Bakteriämie (1, 2), welche mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (1, 30).

Neben Infektionen der Blutbahn ist außerdem die akute GvHD ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität bei Patienten, die eine allogene HSCT erhalten haben (2, 31). Bei der GvHD handelt es sich um eine Immunreaktion der Zellen des Spenders gegen Strukturen im Körper des Empfängers. Es wird unterschieden zwischen akuter und chronischer GvHD. Die akute GvHD befällt vor allem Haut, Gastrointestinaltrakt (GIT) und Leber (32, 33). Sie wird weiterhin unterteilt in die klassische akute GvHD (innerhalb von 100 Tagen nach Transplantation), „late-onset“ (nach 100 Tagen) und protrahiert oder rekurrend (33).

Die chronische GvHD ist hingegen definiert durch ihren protrahiert einsetzenden Verlauf und kann theoretisch jedes Gewebe befallen (34). Die Inzidenz bei allogenen transplantierten Patienten beträgt etwa 50%, sie ist mit etwa 50% der Todesfälle assoziiert (34). Sie führt zu einer eingeschränkten Lebensqualität und einer erhöhten nicht Rezidiv-assoziierten Mortalität (35). Unabhängige Risikofaktoren für die chronische GvHD sind unter anderem Alter, HLA-Diskrepanzen und zuvor stattgehabte akute GvHD (35).

Es wird angenommen, dass schon in der frühen Phase der allogenen HSCT die Bedingungen auftreten, die eine akute GvHD begünstigen (31, 32, 36). So wird durch die hochdosierte Chemotherapie unter anderem die Darmschleimhaut geschädigt, was den Eintritt von Bakterien über den Darm erleichtert. Diese wiederum lösen die Produktion von Cytokinen und eine gesteigerte Immunantwort aus (31). Außerdem konnten Poutsika et al zeigen, dass eine Sepsis, die innerhalb von zehn Tagen nach der HSCT auftritt, vermutlich mit dem späteren Auftreten einer akuten GvHD assoziiert ist (31).

### ***2.1.5. Fieber in der Neutropenie***

Eine häufige Komplikation und ein führender Grund für Morbidität und Mortalität bei Patienten mit malignen hämato-onkologischen Erkrankungen oder malignen soliden Tumoren, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, ist die neutropene Sepsis bzw. das Fieber in der Neutropenie durch Infektion (37-39). Dabei ist die Ursache für ein Fieber in der Neutropenie nicht zwangsläufig eine Infektion bzw. Bakteriämie. In

einer Studie aus Singapur konnte nur in 30% der Fälle eines Fiebers in der Neutropenie bei hämato-onkologischen Patienten ein Keim in der Blutbahn nachgewiesen werden (39). In den Leitlinien der AGIHO und DGHO wird ebenso angegeben, dass in Studien nur in etwa 30% der Fälle eines Fiebers in der Neutropenie ein Keim nachgewiesen werden konnte (40).

Die Daten der Inzidenz eines Fiebers in der Neutropenie variieren stark. Während einige Autoren von einer Rate des Fiebers in der Neutropenie von 10-40% bei Patienten mit einer soliden malignen Neoplasie berichten, soll die Rate bei hämato-onkologischen Patienten bei über 80% liegen (37, 41). Über die Hälfte dieser Patienten erfüllt die Konsensus-Kriterien für eine Sepsis (37). Dies ist durch die längere Dauer der Neutropenie und damit verbundenen erhöhten Infektanfälligkeit der Patienten mit einer hämato-onkologischen Grunderkrankung zu erklären. Vor allem Dauer und Schwere der Neutropenie stellen Risikofaktoren für Infektionen und Bakteriämien dar (42). Die teils deutlichen Unterschiede zwischen den publizierten Daten wird unter anderem erklärt durch uneinheitliche Definitionen von Fieber, Neutropenie und Sepsis, sowie starke Unterschiede zwischen dem Patientenkollektiv der teilnehmenden Zentren (42).

Bei Untersuchungen bestimmter Subgruppen ergaben sich folgende Häufigkeiten: Bei Patienten, die eine Chemotherapie mit moderatem Risiko für eine Neutropenie (10-20%) erhielten, lag die beobachtete Häufigkeit eines Fiebers in der Neutropenie bei 11,7%, es handelte sich hierbei um Patienten sowohl mit solider maligner als auch mit hämato-onkologischer Erkrankung (43). 9,1% der Patienten mit einem Morbus Hodgkin und einer Therapie nach dem R-CHOP Schema entwickelten noch während des ersten Zyklus ein Fieber in der Neutropenie, über alle Zyklen beobachtet betrug die Rate 12,4% (43). Bei Patienten mit einem NHL als zu therapierende Erkrankung, die eine Chemotherapie mit moderatem Risiko für ein Fieber in der Neutropenie erhielten, betrug die Rate 18% (43). Diese Beobachtungsstudie berücksichtigt jedoch nur Patienten, die eine Chemotherapie mit moderatem Risiko erhielten (43). Bei hämato-onkologischen Patienten werden jedoch auch Schemata eingesetzt, die mit einem höheren Risiko einhergehen können, da sowohl die Dauer der Neutropenie als auch die Schwere erhöht ist.

Lange Phasen in der Neutropenie wurden schon in vielen Untersuchungen als Risikofaktor für eine Bakteriämie bzw. Sepsis bei hämato-onkologischen Patienten

identifiziert, auch als Risikofaktor für eine durch ESBL-PE verursachte Bakteriämie (3, 39, 44).

### **2.1.6. BSI mit ESBL**

Alevizakos et al. führten 2017 ein systematisches Review durch, in dem sie die Daten von 22 Studien, die über die Prävalenz von BSI durch ESBL-PE bei Patienten mit solidem oder hämatologischem Malignom (Malignom= Neoplasie mit Metastasierung und invasivem/destruierendem Wachstum in gesundes Gewebe) berichteten und bis zum 30. April 2016 veröffentlicht wurden, zusammentrugen und metaanalysierten (5). Insgesamt wurden 5650 Fälle einer BSI berichtet, davon waren 11% durch ESBL-PE verursacht (5). In den Studien, die von gramnegativen BSI berichteten, betrug bei 1770 gramnegativen BSI die Prävalenz von ESBL-PE 21% (95% CI 16–27%) (5).

Außerdem wurde die Rate von ESBL-PE von allen BSI regional verglichen. Dies ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Südostasien und den übrigen Regionen (Europa, östliches Mittelmeer, Südamerika und westlicher Pazifik), mit einer Prävalenz von ESBL-PE von 30% in Südostasien und 7-10% in den anderen Regionen (5). Die Prävalenz in Europa betrug 7% (95% CI 5–11%) (5).

Weiterhin wurde eine statistisch signifikante Zunahme der Prävalenz von ESBL-PE BSI um jährlich 7,1% ( $p=0,004$ ) beobachtet (5). Eine Analyse von Unterpopulationen zeigte eine Prävalenz von 11% bei Kindern und 8% bei Erwachsenen (5).

13 der Studien untersuchten Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, es wurde von insgesamt 2921 Fällen einer BSI bei diesen Patienten berichtet (5). Die Prävalenz von ESBL-PE als Ursache der BSI betrug 11% (95% CI 8-15%), bei Patienten mit akuter Leukämie traten 1412 BSI auf, die Prävalenz von ESBL-PE betrug hier 7% (95% CI 2-14%) (5).

Eine weitere untersuchte Subgruppe waren Patienten mit Fieber in der Neutropenie. In 11 Studien wurde über 1401 Fälle einer BSI berichtet, von denen 14% (95% CI 8-21%) durch ESBL-PE verursacht waren.

### **2.1.7. BSI und Stammzelltransplantation**

Mehrere Studien beschäftigen sich mit dem Auftreten von BSI bei Patienten, die eine HSCT erhalten oder erhalten haben (45, 46). Wie bereits erwähnt, durchlaufen diese Patienten lange Phasen der Neutropenie, was sie anfällig für schwere, lebensbedrohliche Infektionen macht. Dies macht sie zu einer besonderen Risikogruppe auch für Infektionen mit multiresistenten Erregern.

Eine multizentrische Studie von Averbuch et al. aus dem Jahr 2017 untersuchte BSI durch gramnegative Erreger bei Patienten, die vom Beginn der Konditionierung bis zu sechs Monate nach der stattgefundenen Stammzelltransplantation auftraten (45). Es nahmen insgesamt 56 Zentren, die HSCT durchführen, aus 25 Ländern an dieser Studie teil (45). Insgesamt wurden 655 Episoden einer gramnegativen BSI bei 591 Patienten auf Erreger, Risikofaktoren, Mortalität und Resistenzen gegen häufig eingesetzte Antibiotika untersucht (45).

Die Resistenzen wurden erhoben für pseudomonaswirksame Beta-Laktam-Antibiotika (mit separater Betrachtung der Carbapeneme, bezeichnet als Nicht-Carbapeneme), außerdem für Fluorchinolone, Aminoglykoside und Carbapeneme (45). Als multiresistent (MDR) wurde ein Keim definiert, der gegen mindestens einen Wirkstoff einer Gruppe resistent war, und das in mindestens drei Kategorien (45).

Im Median entwickelten die Patienten 8 Tage nach der Transplantation eine BSI durch einen gramnegativen Erreger (45). 75,6% der Patienten mit allogener HSCT erhielten eine Fluorchinolon-Prophylaxe, bei den Patienten mit autologer HSCT betrug der Anteil 44,9% (45).

Die Hälfte aller nachgewiesenen Keime war resistent gegenüber Fluorchinolonen und/oder einem Nicht-Carbapenem, die Resistenzrate gegenüber Carbapenemen betrug 18,5%, 35,2% der Keime waren MDR (45).

Statistisch signifikant war der Unterschied in der Resistenzlage bei Patienten mit allogener HSCT vs. autologer HSCT: in allen Gruppen (Nicht-Carbapeneme, Fluorchinolone und Carbapeneme) war die Rate der Resistenzen in Patienten mit allogener HSCT signifikant höher, genauso wie der Anteil an MDR (43,7% vs. 20,2%) (45).

Außerdem konnte eine positive Korrelation zwischen der Verabreichung einer Antibiotikaprophylaxe mit Fluorchinolonen und dem Nachweis einer Resistenz gegen

Fluorchinolone nachgewiesen werden (79% vs. 50%,  $p = 0,001$  in allogener HSCT; 74% vs. 25%,  $p < 0,001$  in autologer HSCT), bei Patienten mit autologer HSCT korrelierte außerdem die Rate an MDR und Resistenzen gegen Nicht-Carbapeneme mit der Gabe einer Fluorchinolonprophylaxe (45).

Außerdem war die Mortalität bei Patienten mit resistenten Keimen als Erreger der BSI signifikant höher als mit sensiblen Keimen als Erreger der BSI (45). Als Grund wird von den Autoren angenommen, dass bei Patienten mit BSI durch einen multiresistenten Erreger, dieser nicht sensibel gegenüber der antibiotischen Erstlinientherapie war, und daher diese nicht oder nur eingeschränkt wirksam war (45). Dies hatte zur Folge, dass erst mit zeitlicher Verzögerung eine wirksame antibiotische Therapie begonnen werden konnte, was wiederum zu einer erhöhten Mortalität führte. In 21,1% der Fälle war die kalkulierte antibiotische Therapie nicht wirksam gegen den die BSI verursachenden Keim (45).

### **2.1.8. BSI und Kolonisation**

In einer weiteren Metaanalyse untersuchten Alevizakos et al. die Prävalenz einer Kolonisation des GIT mit ESBL-PE und deren Zusammenhang mit dem Auftreten von BSI oder anderen Infektionen durch diese resistenten Bakterien bei Patienten mit einer malignen Erkrankung (47). Bei 2211 Patienten betrug in Europa die gepoolte Prävalenz einer Kolonisation 15% (95% CI 10-21%), wohingegen in Asien 31% (95% CI 4-69%) der Patienten eine Besiedlung des Darms mit ESBL-PE aufwiesen (47). Insgesamt betrug der Anteil von mit ESBL-PE besiedelten Patienten 19% (47). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen nosokomialer und ambulanter Kolonisation (47). Bei den Patienten mit maligner hämatologischer Erkrankung betrug die Prävalenz von fäkalen ESBL-PE 15%, bei Patienten mit Fieber in der Neutropenie 16% (47). Eine statistisch signifikante Zunahme der Inzidenz der Kolonisation bei allen Patienten in dem erhobenen Zeitraum zwischen 2001 und 2015 wurde nicht beobachtet (47).

Drei Studien mit insgesamt 1164 Patienten verglichen das Auftreten von durch ESBL-PE verursachten BSI zwischen Patienten mit und ohne fäkale Kolonisation mit diesen Erregern, dies ergab ein um den Faktor 12,98 erhöhtes Risiko (95% CI 3,91-43,06) für kolonisierte Patienten, eine BSI durch ESBL-PE zu entwickeln (siehe Abbildung 1) (47).

Abbildung 1: Kolonisation mit ESBL-PE und Risiko für Infektion. Abb. 4 aus (47).

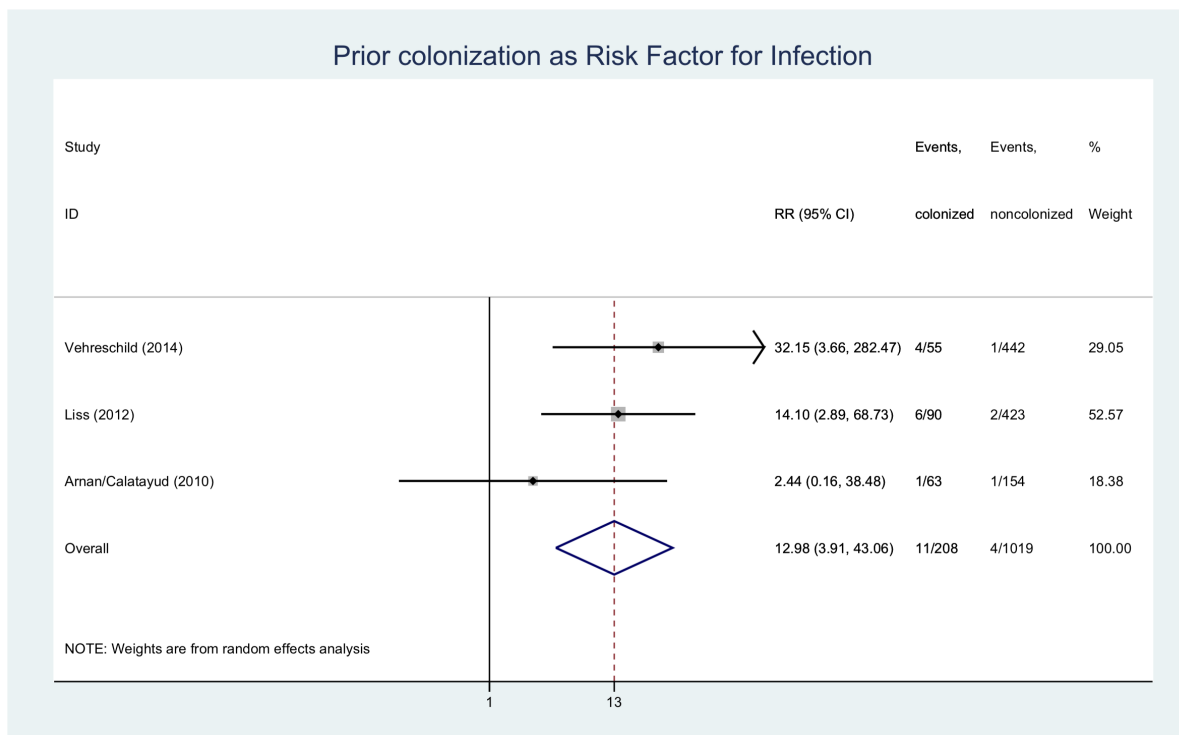


Fig. 4. Forest plot of included studies. Relative risk (RR) estimates of bloodstream infection with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-PE). CI, confidence interval.

Die Abbildung zeigt das relative Risiko für eine Infektion mit ESBL-PE in Abhängigkeit von der Kolonisation mit diesen. Dargestellt sind die 95%-Konfidenzintervalle der einzelnen Studien sowie deren Metaanalyse. Bei dieser beträgt das relative Risiko (RR) 12,98 mit einem Konfidenzintervall von 3,91-43,06. Der Zusammenhang ist in der Metaanalyse damit statistisch signifikant.



## **2.2. Wichtigste gramnegative Erreger und deren Epidemiologie**

Alle Mitgliedsstaaten der Europäischen Union (EU) sowie Island und Norwegen senden jährlich Daten über die antimikrobielle Resistenz (AMR-Surveillance) von Erregern an das European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) (48). Dabei werden die von den örtlichen Laboren bestimmten Ergebnisse über Resistenz oder Empfindlichkeit der Isolate gegenüber Antibiotika aus Blutkulturen oder Liquor erfasst und analysiert, und nach Bakterienspezies eingeteilt (48). Als nicht sensibel werden, nach der bis zum 31.12.2018 gültigen Definition, die auch dieser Untersuchung zu Grunde liegt, alle Bakterien bezeichnet, die intermediär sensibel oder resistent von den jeweiligen Laboren getestet wurden (48). Die Testung erfolgte durch die jeweiligen Labore der teilnehmenden Zentren, nach den jeweiligen örtlichen Kriterien zur Resistenztestung (48). In 88% der Labore erfolgte dies nach den zu dieser Zeit gültigen EUCAST-Breakpoints (48). Die Antibiotika Resistenz Surveillance (ARS) des Robert-Koch-Instituts (RKI) kooperiert mit dem EARS-Net, deshalb entsprechen die deutschen Daten des EARS-Net denen des RKI.

### **2.2.1. *Escherichia coli***

Das gramnegative Enterobakterium *Escherichia coli* (*E. coli*) ist sowohl Bestandteil der natürlichen Darmflora, kann aber auch Verursacher schwerer Infektionen sein. In Europa ist es laut den Daten des EARS-Net die häufigste Ursache für gramnegative Bakteriämien und Harnwegsinfekte (48). Sie sind in der Lage, ESBL zu produzieren, die zu einer Resistenz gegen fast alle Beta-Laktam-Antibiotika inklusive der Cephalosporine führen, dies häufig in Verbindung mit anderen Resistenzen, zum Beispiel gegen Fluorchinolone (48). Als einer der wenigen Therapieoptionen bleiben dann die Carbapeneme. Es wurde über Jahre ein hoher Anteil von ESBL-produzierenden *E. coli* berichtet (48). Genotypische Untersuchungen zeigten, dass die Verbreitung in bis zu 75% außerhalb von Einrichtungen der stationären Versorgung, nämlich im ambulanten Bereich, erfolgte (49).

2016 waren 58,6% der nachgewiesenen *E. coli* in Europa resistent gegen mindestens eine Antibiotikaklasse (Aminopenicilline, Cephalosporine der 3. Generation, Fluorchinolone, Aminoglykoside oder Carbapeneme) (48). Am häufigsten kamen Einzelresistenzen vor (35,6%, davon der überwiegende Anteil gegen Aminopenicilline).

Die Resistenzrate gegen Aminopenicilline betrug 57,4%, gegen Fluorchinolone 21,0%, gegen Cephalosporine der 3. Generation 12,4%, gegen Aminoglykoside waren 9,8% der Isolate resistent, die Carbapenem-Resistenzrate lag unter 0,1% (48). Es wurde eine geringfügige, aber dennoch statistisch signifikante Zunahme der Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation und gegen Aminoglykoside zwischen den Jahren 2013 und 2016 berichtet (48).

In Deutschland zeigte sich ein ähnliches Resistenzmuster, zu erwähnen ist lediglich die etwas niedrigere Resistenzrate gegen Aminopenicilline mit 49,3% (vs. 57,4%) (48). Es wurde keine signifikante Zunahme von Resistenzen gegen Cephalosporine der 3. Generation beobachtet. Die Produktion von ESBL wurde in dieser Untersuchung jedoch nicht erfasst.

Nicht nur der Nachweis der Keime mit Resistenzen ist steigend, auch die Inzidenz der durch sie verursachten Infektionen: In Frankreich wurde zwischen 2009 und 2013 ein Anstieg der Inzidenz des Nachweises von ESBL-bildenden Enterobakterien um 73% beobachtet, die Inzidenz der von diesen Erregern verursachten Bakteriämien stieg im gleichen Zeitraum um 76% (50).

### **2.2.2. *Klebsiella pneumoniae***

Das gramnegative Bakterium *Klebsiella pneumoniae* besiedelt im Menschen hauptsächlich die Haut, den Gastrointestinaltrakt und die Atemwege, vor allem bei hospitalisierten Patienten (48, 51). Vor allem nosokomiale Infektionen werden von diesem Keim verursacht, die Verbreitung erfolgt schnell und führt gelegentlich zu Ausbrüchen innerhalb einer Klinik (48). Bei den Infektionen handelt es sich hauptsächlich um Harnwegsinfektionen, abdominale Infektionen und Infektionen der Blutbahn. Der Keim gehört zu den fünf häufigsten Erregern der bakteriellen Sepsis und der nosokomialen Pneumonie (49). Laut RKI erfolgte in den Jahren vor 2012 eine Zunahme der Klebsiellen mit einer Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation (entspricht ungefähr 3 MRGN) (49).

Wie *E. coli* kann *Klebsiella pneumoniae* multiple Resistenzen aufweisen. Diese sind häufig plasmidcodiert und können deshalb zwischen den Bakterien durch Konjugation übertragen werden (48). Sie besitzen darüberhinaus eine intrinsische chromosomale Klasse-A-Beta-Laktamase, was sie per se resistent gegenüber Aminopenicillinen

macht. Des Weiteren ist eine steigende Anzahl von Carbapenemase-bildenden *Klebsiella* spp. zu beobachten (48).

Die europäische Surveillance für 2016 ergab folgenden Daten (48):

34,5% der *Klebsiella pneumoniae* Isolate waren gegen mindestens eines der oben aufgelisteten Antibiotikaklassen resistent. Der Anteil der Resistenzen gegen die Cephalosporine der 3. Generation betrug 25,7% und war damit die häufigste nachgewiesene Resistenz. Darauf folgten die Fluorchinolone mit 24,9%, Aminoglykoside mit 19,0% und die Carbapeneme mit 6,1%.

Das häufigste nachgewiesene Resistenzmuster war eine dreifache Resistenz (16,9% der Isolate), hier vor allem die Kombination aus Fluorchinolon-, Cephalosporin-, und Aminoglykosid-Resistenz. (14,6% der Isolate). Allerdings sank die Rate dieser Koresistenz zwischen den Jahren 2013 und 2016 statistisch signifikant bezogen auf ganz Europa (48). Von den Isolaten mit einer Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation waren der Hauptteil ESBL-Bildner.

Für Deutschland wurden in dem Report folgende Daten veröffentlicht (48):

Die Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation betrug 13,7% und war damit deutlich unter dem europäischen Durchschnitt, genauso wie die Fluorchinolon-Resistenzen (12,2%) und Carbapenem-Resistenzen (0,5%). Auch die Resistenzrate gegen Aminoglykoside war deutlich niedriger (7,8%). Der Anteil der oben erwähnten häufigsten Kombination der drei Antibiotikaklassen lag, ebenfalls niedriger, bei 5,4%.

### **2.2.3. *Pseudomonas aeruginosa***

*Pseudomonas* spp. zählt zu den Nonfermentern unter den gramnegativen Bakterien. *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) ist ein häufiger Erreger nosokomialer Infektionen, vor allem von nosokomialen Pneumonien (zweithäufigster Erreger, inklusive der beatmungsassoziierten Pneumonien), Harnwegsinfekten und Sepsis (48, 49).

*P. aeruginosa* besitzt eine hohe intrinsische Resistenz und ist nur gegen wenige Antibiotikagruppen noch sensibel, unter anderem Fluorchinolone, Aminoglykoside und einige Beta-Laktam-Antibiotika (48). Der Keim ist in der Lage, durch verschiedene Mechanismen (Beta-Laktamasen, Carbapenemasen, Effluxpumpen etc., siehe auch 2.4.) Resistenzen gegen diese Antibiotika zu entwickeln (48).

In Europa waren im Jahr 2016 33,9% der *P. aeruginosa* Isolate resistent gegen mindestens ein Antibiotikum wie Piperacillin +/- Tazobactam, Ceftazidim, oder eines aus der Gruppe der Aminoglykoside oder Carbapeneme. 16,3% waren resistent gegen Piperacillin +/- Tazobactam, 15,0% gegen Fluorchinolone, ebenso viele gegen Carbapeneme (15,0%), 13,0% der Isolate waren gegen Ceftazidim resistent und 10,0% gegen Aminoglykoside (48).

Zwischen 2013 und 2016 stieg die Resistenzrate gegen Ceftazidim statistisch signifikant, die Resistenzrate gegen Carbapeneme, Fluorchinolone und Aminoglykoside sank hingegen, während bei den Resistenzen gegen Piperacillin +/- Tazobactam keine Veränderungen festgestellt wurden (48).

Am häufigsten lagen Einzelresistenzen vor, eine Resistenz gegen mindestens drei Antibiotikagruppen wurde in 10,3% der Fälle nachgewiesen (48).

Weitere Daten des RKI aus Deutschland zeigen, dass hier die Resistenzrate sowohl gegen Ceftazidim als auch gegen Carbapeneme im stationären Bereich höher liegt als im ambulanten Bereich (49). Untersuchungen von 53 Intensivstationen in Deutschland in den Jahren 2001 bis 2008 zeigten, dass dort die Resistenzrate von *P. aeruginosa* gegen Imipenem bei 25,0% lag und gegen Ciprofloxacin bei 16% (52).

### **2.3. Antibiotikaverbrauch und Antibiotikaresistenz**

Das ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) untersucht neben dem Antibiotikakonsum (AMC) von Menschen und Tieren, die zur Lebensmittelherstellung gehalten werden, in ganz Europa eine mögliche Korrelation zwischen dem Konsum und der Resistenzrate der konsumierten Antibiotika (53). Die Daten stammen aus dem EU-weiten Surveillance Netzwerk aus den Jahren 2013-2015 (53). Als Messgröße für den Antibiotikaverbrauch wurde bei Menschen die definierte Tagesdosis (DDD) pro Einwohner pro Tag primär erhoben und durch das ECDC in die Konzentration der aktiven Substanz in der Biomasse umgerechnet, in der Veterinärmedizin diente die Konzentration der aktiven Substanz pro kg der geschätzten Biomasse pro Jahr als Kenngröße (53).

Die Untersuchungen zeigten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahme von Fluorchinolonen durch Menschen und der Antibiotikaresistenz

gegen Fluorchinolone, genauso wie für Cephalosporine der 3. und 4. Generation. Außerdem zeigte sich eine statistisch signifikante Assoziation zwischen AMC und AMR gegen Carbapeneme in *Klebsiella pneumoniae* beim Menschen (53). Ähnliche Zusammenhänge wurden auch bei den Tieren gefunden. Hier zeigte sich unter anderem ein signifikanter Zusammenhang zwischen der AMC von Makroliden in den Nutztieren und der AMR gegen Makrolide im Menschen (53).

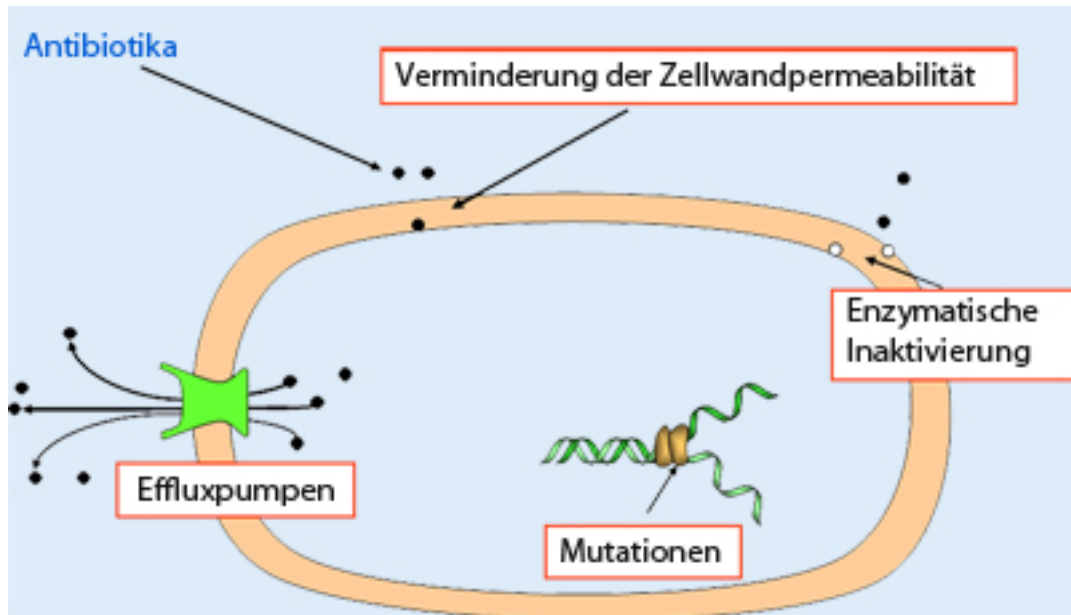
Diese Daten lassen darauf schließen, dass die Einnahme von Antibiotika einen Einfluss auf die Entwicklung von Resistenzen von Bakterien zu haben scheint. Das ECDC formuliert auf Grundlage dieser Untersuchung das Ziel, sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin den Gebrauch von Antibiotika auf das Nötigste zu reduzieren, um dadurch die Entstehung von Resistenzen zu vermeiden (53).

Diese Erkenntnisse werden auch durch weitere Untersuchungen bestätigt. Eine von Bell et al. durchgeführte Metaanalyse ergab einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahme von Antibiotika und dem Auftreten von Resistenzen gegen diese (54). Eingeschlossen wurden nur Studien, bei denen die Einnahme und der Nachweis der Resistenz mehr als einen Monat auseinanderlagen, um kurzfristige Effekte auszuschließen (54). Das Odds Ratio betrug 2,33 (95% CI 2,19-2,49;  $p < 0,01$ ), einen Unterschied der Ergebnisse in Abhängigkeit vom Studiendesign der inkludierten Studien wurde nicht festgestellt (54). Ausgeschlossen aus dieser Metaanalyse waren allerdings Patienten mit schwerer Grunderkrankung wie HIV oder einem Malignom.

## **2.4. Resistenzmechanismen**

Bakterien sind auf zellulärer Ebene durch verschiedene Mechanismen in der Lage, Resistenzen gegen Antibiotika zu entwickeln. Das Prinzip dieser Resistenzen beruht unter anderem auf Veränderungen im Zielprotein, sodass das Antibiotikum nicht mehr oder nur abgeschwächt angreifen kann, sowie auf Veränderungen der Zellwandpermeabilität. Auch die enzymatische Inaktivierung des Antibiotikums und der Transport des Antibiotikums aus der Zelle hinaus spielen eine wichtige Rolle. Je nach Antibiotikaklasse existieren spezifische Abwehrstrategien, die in dem folgenden Abschnitt beschrieben werden. In Abbildung 2 ist schematisch die Entstehung von Resistenzen zu sehen.

Abbildung 2: Schema Entstehung von Antibiotikaresistenzen, entnommen aus (55)



Schematisch dargestellt ist ein Bakterium mit den verschiedenen Resistenzmechanismen auf zellulärer Ebene. Dargestellt sind die Resistenz durch Effluxpumpen, Mutationen in Zielproteinen, eine verminderte Zellwandpermeabilität für das Antibiotikum, sowie dessen enzymatische Inaktivierung. Alle diese Mechanismen können zur Resistenz gegen Antibiotika führen.

#### **2.4.1. Beta-Laktam-Antibiotika und Resistenz**

Zu den Beta-Laktam-Antibiotika zählen die Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme. Charakteristisch ist der Beta-Laktam-Ring in ihrer chemischen Struktur. Ihre Wirkung entfalten sie durch die Hemmung der Zellwandsynthese der Bakterien. Hier hemmen sie das Penicillin-bindende Protein, welches für die Quervernetzung bei der Zellwandsynthese zuständig ist. Sie wirken auf sich teilende Bakterien sekundär bakterizid, auf ruhende Bakterien wirken sie bakteriostatisch.

##### **a) Beta-Laktamasen**

Eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Resistenzen gegenüber Beta-Laktam-Antibiotika spielen die Beta-Laktamasen (56). Diese Enzyme hydrolysieren den Beta-Laktam-Ring der Beta-Laktam-Antibiotika im periplasmatischen Raum und machen diese so unwirksam (57). Während viele dieser Enzyme gut durch Beta-Laktamase-

Inhibitoren (BLI) oder stabile Beta-Laktam-Antibiotika (z.B. Cephalosporine der 3. Generation) zu beherrschen sind, führen Punktmutationen im Genom mancher Bakterien zur Bildung von Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen (ESBL). Diese können auch die stabilen Beta-Laktam-Antibiotika wie Cephalosporine der 3. Generation hydrolysieren. ESBL sind durch BLI wie Sulbactam und Clavulansäure inhibierbar (57). Auch AmpC-Beta-Laktamasen können stabile Beta-Laktam-Antibiotika hydrolysieren. Zusätzlich sind sie sich nicht durch BLI hemmbar (57). Enterobakterien besitzen oft von Natur aus ein chromosomales AmpC-Gen, das jedoch beim Wildtyp nur in geringen Mengen exprimiert wird (57). Die Expression des Gens kann unter anderem durch Cephalosporine induziert werden (56), sodass unter Therapie ein Wirkverlust möglich ist.

Außerdem kommen Metallo-Beta-Laktamasen vor, die eine Resistenz gegen Carbapeneme verursachen, die normalerweise stabil gegenüber Beta-Laktamasen sind (57). Als Beispiele sind hier zu nennen die New Delhi Metallo-Beta-Laktamase (NDM) und die *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC) (58).

Die Resistenzgene können durch Konjugation zwischen den Bakterien (auch zwischen verschiedenen Spezies) übertragen werden. Auf einer Übertragungseinheit (Transposon) im Genom können mehrere Gene für unterschiedliche Resistenzen codiert sein, was die Entstehung von mehrfach-resistenten Stämmen fördert (57). Vor allem fällt die Kopplung von Resistenzen gegen Beta-Laktam-Antibiotika und Fluorchinolone auf, welche wahrscheinlich durch den häufigen Einsatz dieser Medikamente im klinischen Alltag zu erklären ist (57).

#### **b) Outer membrane proteins**

Outer membrane proteins (OMP), auch Porine genannt, sind Voraussetzung dafür, dass die Antibiotika in den periplasmatischen Raum des Bakteriums gelangen und ihre Wirkung entfalten können. Bei hohem Selektionsdruck (d.h. die häufige Gabe von Carbapenemen) kann es bei *Pseudomonas aeruginosa* zu einer Mutation des Gens und dadurch verminderte Bildung dieses OMP kommen, wodurch Carbapeneme nicht mehr an ihren Wirkort, den periplasmatischen Raum, gelangen können, was zu einer Resistenz des Bakteriums gegen Carbapeneme führt (56).

## **2.4.2. Fluorchinolone und Resistenz**

Fluorchinolone stammen von der Ausgangssubstanz Nalidixinsäure ab. Sie wirken primär bakterizid, indem sie direkt die DNA-Synthese der Bakterien beeinflussen. Diese Toxizität wird vermittelt durch die Hemmung der für die Replikation essenziellen Enzyme Topoisomerase II (=Gyrase) und IV. Während bei gramnegativen Erregern eher die Beeinflussung der Gyrase den Hauptmechanismus der Wirkung darstellt, ist bei grampositiven Bakterien der führende Mechanismus die Hemmung der Topoisomerase IV (59).

Häufig wird eine Fluorchinolon-Resistenz durch eine Mutation mit damit einhergehender veränderter Zielstruktur, also mit einer veränderten Topoisomerase, verursacht (59, 60). Eine Mutation in der Bindungsstelle des Chinolons führt zu einer verminderten Bindung des Antibiotikums und daraus resultierend zu einer verminderten Wirkung (59, 60). Zu klinischer Resistenz führt jedoch nicht nur eine einzelne Mutation, sondern deren Häufung in mehreren Bereichen der Zielstruktur (59, 60). Außerdem werden Resistenzen gegenüber Fluorchinolonen durch Veränderungen der Membranpermeabilität analog der OMP verursacht, des Weiteren über Effluxpumpen, die einen aktiven Transport des Antibiotikums aus dem Bakterium heraus vermitteln (59).

## **2.5. Klassifikation der Resistenzen gramnegativer Erreger**

### **2.5.1. MRGN-Klassifikation der KRINKO**

Die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) des RKI führte im Jahr 2012 die MRGN-Klassifikation für Antibiotikaresistenzen unter gramnegativen Keimen ein, da die Resistenzlage unter nosokomialen gramnegativen Erregern in den Jahren zuvor stetig zugenommen hatte (49). Ziel war es, eine Grundlage für Hygiene- und Präventionsempfehlungen zu schaffen.

Aus diesem Grund erarbeitete die KRINKO eine eigene Definition, die sich an den phänotypischen Resistenzen gegen die klinisch relevanten Antibiotikaklassen orientiert, die bei schweren Infektionen primär als Monotherapeutika verwendet werden (49). Für die Gruppen wurden jeweils bestimmte Leitsubstanzen definiert (49):

- Acylureidopenicilline (Leitsubstanz Piperacillin)



- Cephalosporine der 3. oder 4. Generation (Leitsubstanz Ceftazidim und/oder Cefotaxim)
- Fluorchinolone (Leitsubstanz Ciprofloxacin)
- Carbapeneme (Leitsubstanz Imipenem oder Meropenem)

Andere Antibiotika, die nur in Kombination verabreicht werden oder als Reservemedikamente gelten, werden nicht berücksichtigt. Auch wird der Resistenz verursachende Mechanismus aufgrund der zuvor schon erwähnten Vielfalt nicht betrachtet. Die hieraus resultierende Klassifikation erfolgt also rein phänotypisch (49).

Als klinisch relevant wurde die Resistenz gegen mehr als 2 der Antibiotikahauptgruppen definiert (49). Daraus folgt die Eingruppierung in „3 MRGN“ (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen) und „4 MRGN“ (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen) (49). Die Virulenzeigenschaften des Erregers spielen hierbei keine Rolle.

Auf folgende gramnegative Keime wird diese Klassifikation angewandt (49):

- Enterobakterien (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter cloacae* Komplex, u.a.)
- *Acinetobacter baumannii* spp.
- *Pseudomonas aeruginosa*

Nicht berücksichtigt wird beispielsweise *Stenotrophomonas maltophilia*, da dieser Keim per se eine intrinsische Resistenz gegenüber vielen Antibiotika besitzt und nur bei stark immunsupprimierten Patienten klinische Relevanz hat (61).

Außerdem sind für einige Keimspezies Besonderheiten zu beachten, auf die hier nicht weiter eingegangen wird, für Details siehe Abbildung 3. (49).

Die diagnostischen Labore werden dazu angehalten, bei Nachweis eines MRGN auf ihren Befunden die Klassifikation des Erregers anzugeben, und bei 4 MRGN den Befund telefonisch mitzuteilen.

Abbildung 3: MRGN-Klassifikation RKI, Tab. 2 aus (49).

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	Enterobakterien	
		3MRGN <sup>1</sup>	4MRGN <sup>2</sup>
Acylureidopenicilline	Piperacillin	R	R
3./4. Generations-Cephalosporine	Cefotaxim und/oder Ceftazidim	R	R
Carbapeneme	Imipenem und/oder Meropenem	S	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R	R

<sup>1</sup> 3MRGN (**M**ultiresistente **g**ramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen **3** der 4 Antibiotikagruppen)  
<sup>2</sup> 4MRGN (**M**ultiresistente **g**ramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen **4** der 4 Antibiotikagruppen)

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter baumannii</i>	
3MRGN <sup>1</sup>	4MRGN <sup>2</sup>	3MRGN <sup>1</sup>	4MRGN <sup>2</sup>
Nur eine der 4 Antibiotikagruppen wirksam (sensibel)	R	R	R
	R	R	R
	R	S	R
	R	R	R

Die Tabelle stellt die verschiedenen MRGN-Definitionen für Enterobakterien sowie *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii* dar. S=sensibel, R=resistent. Aufgeführt sind die Leitsubstanzen der Antibiotikagruppen, die für die Klassifikation ausschlaggebend sind, sowie die Kriterien für 3 und 4 MRGN.

## **2.5.2. Internationale Klassifikation**

Schon in der Vergangenheit wurde versucht, eine einheitliche internationale Definition für multiresistente Erreger zu finden, um Untersuchungen und Studien über diese vergleichbar zu machen.

1995 schlugen Bush et al. eine Klassifizierung multiresistenter Erreger anhand der Eigenschaften von Beta-Laktamasen vor (62). Diese wurden anhand ihres Wirkspektrums gegenüber der Beta-Laktam-Antibiotika und zusätzlich anhand ihres molekularen Aufbaus eingeteilt (62).

Eine Vielzahl anderer Autoren beziehen sich jedoch in ihren Arbeiten auf die Bezeichnung ESBL-PE (5, 63, 64). Wie oben aber schon erwähnt, sind bei weitem nicht alle Resistenzen nur durch ESBL-PE zu erklären. Fluorchinolone beispielsweise zählen nicht zu den Beta-Laktam-Antibiotika und besitzen auch keinen Beta-Laktamring. Deswegen spielen Beta-Laktamasen keine Rolle in der Entstehung von Resistenzen gegen diese Antibiotika. Gleichzeitig sind Fluorchinolone wichtige Substanzen zur Behandlung von schweren Infektionen und werden deshalb auch in der MRGN-Klassifikation berücksichtigt (49, 57). Allerdings empfiehlt das RKI, um eine gewisse Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Studien möglich zu machen, Enterobakterien wie *Klebsiella pneumoniae* und *E. coli* mit der Klassifikation 3 MRGN mit jenen Enterobakterien, die in den Studien als resistent gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation oder als ESBL-bildend bezeichnet wurden, gleichzusetzen. Enterobakterien der Klassifikation 4 MRGN können laut RKI im Vergleich mit in den Studien als Carbapenem-resistente Enterobakterien bezeichnete Keime als äquivalent angenommen werden (49). Dies sei zu vertreten, da diese Resistenzen oft mit einer Resistenz gegen Fluorchinolone gekoppelt sind (49, 65-67). Aufgrund dieser Empfehlung des RKI werden in dieser Arbeit auch die Erkenntnisse aus Studien über ESBL-PE diskutiert.

Hinzu kommt, dass bei weitem nicht alle gramnegativen Infektionen nur durch Enterobakterien verursacht sind. Wie auch in dieser Arbeit spielen unter anderem Nonfermenter wie *Pseudomonas aeruginosa* eine wichtige Rolle bei nosokomialen Infektionen. Von 1986 bis 2003 stand *P. aeruginosa* in den USA als Erreger von nosokomialen Infektionen an zweiter Stelle, bei Harnwegsinfektionen auf Platz drei und als Erreger einer Sepsis auf Platz acht (49). Es zeigt sich zudem eine signifikante

Zunahme von antibiotikaresistenten Isolaten (49). Diese Infektionen fallen daher bei den Untersuchungen zu ESBL-PE durch das Raster.

Im Gegensatz dazu wurden weitere Definitionen multiresistenter gramnegativer Stäbchen in der Literatur vorgeschlagen, die alle gemeinsam haben, dass der Resistenzmechanismus keine Rolle mehr spielt, sondern nur noch das Resistenzmuster (68-71).

2011 wurde durch eine Initiative des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) und des Centers for Disease Control and Prevention (CDC, USA) eine internationale Terminologie vorgeschlagen, um Resistenzmuster von unter anderem Enterobakterien (außer *Shigellen* und *Salmonellen*), *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter* spp. zu beschreiben (72). Diese Klassifikation ist jedoch ausdrücklich nur für epidemiologische Zwecke gedacht und sollte laut den Autoren nicht Grundlage für Behandlungsentscheidungen sein (49, 72). Sie ist aber Grundlage einiger Untersuchungen über gramnegative Keime.

Für jede Bakteriengruppe wurden dafür antimikrobielle Kategorien definiert (72). Es wird zwischen „multidrug resistant“ (MDR), „extensively drug resistant“ (XDR) und „Pandrug resistant“ (PDR) unterschieden (72). Es werden jedoch neben den in der KRINKO-Klassifikation verwendeten Hauptklassen der Antibiotika auch andere Klassen wie Aminoglykoside (z.B. Gentamicin), Monobactame, Phenicolle etc. aufgeführt, sodass es zum Teil zu erheblichen Unterschieden in der Klassifikation gegenüber der KRINKO kommen kann (49, 72).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich bisher keine internationale Klassifikation von Resistenzen unter gramnegativen Erregern durchgesetzt hat, die wie die KRINKO-Klassifikation das Ziel hat, außer epidemiologischen Zwecken Grundlage für klinische Studien oder hygienische Empfehlungen zu sein (49). Aus diesem Grund ist die Vergleichbarkeit nationaler Studien eingeschränkt, da viele Nationen ihre eigene Definition von multiresistenten Erregern besitzen, die mitunter stark variieren. Ein entsprechend der angewandten Klassifikation als multiresistent bezeichnetes Bakterium kann unter Anwendung einer anderen Definition folglich als sensibel gelten.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Material**

##### **3.1.1. *Patientenkollektiv***

Untersucht wurden die Daten aller Patienten, bei denen während ihres stationären Aufenthaltes in den Jahren 2015 und 2016 in der III. Medizinischen Klinik (M3) der Universitätsmedizin Mainz ein Keimnachweis mit gramnegativen Bakterien in mindestens einer Blutkultur erfolgte, bei denen also eine gramnegative Bakteriämie nachgewiesen wurde. Auch eingeschlossen wurden alle Patienten, bei denen auf einer der Intensivstationen im Hause ein positiver Keimnachweis von gramnegativen Bakterien in der Blutkultur erfolgte, und die während des betreffenden Aufenthaltes entweder von einer Normalstation der III. Medizinischen Klinik auf diese Intensivstation verlegt oder rückverlegt wurden. Dies ergab insgesamt ein Kollektiv von 192 Patienten. Nicht eingeschlossen waren ambulante Patienten.

Die M3 beinhaltet die Schwerpunkte Hämatologie, Stammzelltransplantation, CAR-T-Zell- und Immuntherapie, Medizinische Onkologie, Hämostaseologie, Pneumologie und interdisziplinäre Palliativmedizin. Außerdem ist sie mit dem Schwerpunkt „Lymphom, Leukämie und Hämatologische Systemerkrankungen“ ein Bestandteil des Universitären Centrums für Tumorerkrankungen (UCT) der Universitätsmedizin Mainz, welches ein von der deutschen Krebsgesellschaft zertifiziertes Onkologisches Zentrum ist.

Die Abteilung betreibt fünf Stationen und vier Ambulanzen sowie eine Tagesklinik. Im Jahr 2015 gab es 2440, im Jahr 2016 2264 stationäre Fälle, bei 10491 (2015) beziehungsweise 10872 (2016) ambulanten Fällen. Der Case Mix Index als Maß für die relative Schwere der Fälle (Durchschnitt 1) betrug 2,45 in 2015 und 2,57 in 2016.

In den DRG Fallzahlen für 2018 waren in den Top 20 287 Fälle eines Lymphoms oder einer nicht akuten Leukämie erfasst worden, es gab 178 Fälle mit einer Neoplasie der Atmungsorgane und 169 Fälle einer akuten myeloischen Leukämie. Des Weiteren waren in dieser Liste 110 Fälle einer allogenen Stammzelltransplantation und 36 Fälle einer autologen Stammzelltransplantation aufgeführt. Daneben waren in den Top 20 noch Fälle von COPD und Infektionen der Atemwege vertreten. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass pro Patient bei jedem Aufenthalt ein neuer Fall angelegt wird.

### **3.1.2. Definitionen**

Folgende Begriffe werden im Text verwendet und werden folgendermaßen definiert:

- Blutkultur: einzelne entnommene Blutkulturflasche, anaerob und aerob gelten als jeweils einzelne Blutkultur, auch wenn gleichzeitig und am selben Ort entnommen
- Keimnachweis: positives Ergebnis in einer Blutkultur, mehrere bakterielle Isolate in einer Flasche möglich
- Keim: wenn verschiedene bakterielle Isolate eines Patienten die gleiche Bakterienspezies und das gleiche Resistenzmuster aufweisen, so sind sie als ein identischer Keim definiert, auch wenn die Entnahme zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgte
- ein Keim verursacht eine Bakteriämie
- Neutropenie: Neutropenie ist definiert nach den geläufigen Kriterien (7): Anzahl der neutrophilen Granulozyten im Differentialblutbild unter 500/nl. Wenn kein Differentialblutbild vorlag, so wurde die Neutropenie definiert als die Anzahl der Leukozyten gesamt unter 1000/nl. Berücksichtigt wurde der Wert im Befund zum Zeitpunkt des Nachweises (Auftragsdatum). War dieser nicht vorhanden, so wurde der Wert aus dem zuletzt vorliegenden Tag erfasst.

### **3.2. Methoden**

Die Dateneingabe erfolgte mit Microsoft® Excel (2018, Redmond, USA). Die statistische Analyse erfolgte mit IBM® SPSS® Statistics 23 (2015, Armonk, USA). Die grafische Darstellung erfolgte mit Microsoft® Office (2018, Redmond, USA) und IBM® SPSS® Statistics 23 (2015, Armonk, USA).

Der Zusammenhang zwischen der binären Zielgröße MRGN und den binären bzw. kategorialen Einflussgrößen wurde deskriptiv anhand von Kreuztabellen analysiert, eine univariate Zusammenhangsanalyse wurde, aufgrund der Stichprobengröße, mit dem exakten Test nach Fisher (auch exakter Chi-Quadrat-Test) durchgeführt. Dieser erbringt, im Gegensatz zum Chi-Quadrat-Unabhängigkeits-Test, auch bei kleineren Stichproben zuverlässige Ergebnisse, ist also unabhängig vom Stichprobenumfang. Um eine Verfälschung der univariaten Analyse durch multiples Testen oder Confounder zu minimieren, wurde dann eine multivariate Analyse mit einem

logistischen Regressionsmodell entworfen, mit jenen Parametern, bei denen anhand der deskriptiven Statistik wahrscheinlich ein Zusammenhang mit dem Auftreten der Zielgröße besteht. Um den Einfluss von stetigen Variablen auf die binäre Zielgröße MRGN zu untersuchen, wurde ein t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt.

Für die Untersuchung des klinischen Verlaufs anhand des Überlebens wurde eine Überlebensanalyse nach dem Kaplan-Meyer-Modell durchgeführt. Auf statistische Signifikanz wurde hier mit dem Log-Rank Test getestet. Dieser eignet sich für den Vergleich von zwei Überlebenskurven.

Für statistische Signifikanz wurde jeweils ein p-Wert von  $<0,05$  angenommen. Die Untersuchung erfolgte explorativ. p-Werte sind daher deskriptiv zu interpretieren.

Die Anzucht und Testung der potentiell vorhandenen Keime in den Blutkulturen erfolgte durch das Institut für Mikrobiologie und Hygiene der Universitätsmedizin Mainz. Nach dem Eingang der auf den Stationen beimpften Blutkulturflaschen wurden die Proben im oben genannten Institut zur entsprechenden Bebrütung in den BACTEC FX und BACTEC9240 (beide BD, Heidelberg, Deutschland) gegeben. Bei einem Bakterienwachstum in den Flaschen erfolgten anschließend neben dem Agardiffusionstest und der Gramfärbung weitere diagnostische Maßnahmen. Mittels Bruker Microflex (Bruker Daltonic, Bremen, Deutschland) wurde eine MALDI TOF Untersuchung zur Keimidentifikation durchgeführt, durch Verwendung des VITEK2 (bioMérieux, Nürtingen, Deutschland) war eine schnelle Resistenzbestimmung der Keime möglich. Sollte sich in einer der Methoden der Hinweis auf das Vorliegen eines Carbapenemase-bildenden Erregers ergeben haben, wurde eine entsprechende PCR-Testung veranlasst.

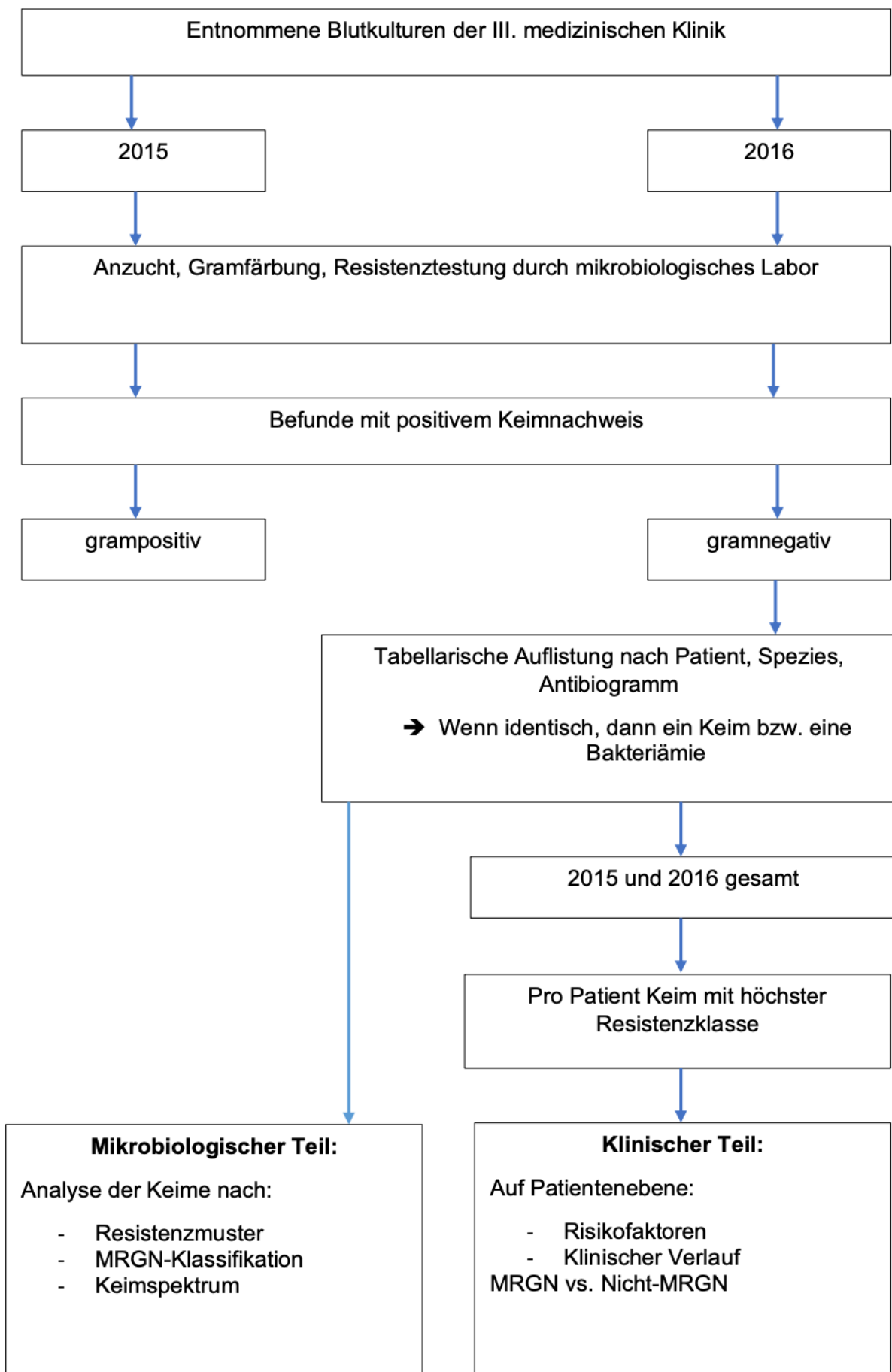
Die aus diesen Untersuchungen resultierenden Befunde der Blutkulturen mit positivem Keimnachweis wurden weiter nach Bakterienspezies und Resistenzmuster der nachgewiesenen Bakterien analysiert. Hierzu wurde zunächst eine Liste aller Befunde einer Blutkultur mit positivem Keimnachweis erstellt. Die Keimnachweise wurden dann einzeln in Microsoft® Excel (2018, Redmond, USA) zunächst nach dem Ergebnis der Gramfärbung aufgelistet. Jene mit einem Nachweis eines gramnegativen Keimes wurden dann genauer analysiert und eine Liste bestehend aus Patientennamen, Keimspezies und Antibiogramm erstellt. Die Antibiogramme und Keimspezies innerhalb eines Patienten wurden miteinander verglichen. Waren bei demselben Patienten in mehreren Blutkulturen gramnegative Isolate der gleichen Spezies

nachgewiesen worden und war auch das Antibiogramm identisch, so wurden diese Isolate als ein und derselbe Keim definiert und zu einer Bakteriämie zusammengefasst.

Den Algorithmus der Untersuchungen zeigt Abbildung 4.



Abbildung 4: Algorithmus der durchgeführten Untersuchungen



### **3.2.1. Klinischer Teil**

#### **a) Risikofaktoren**

Ziel der Untersuchung war unter anderem, Faktoren für Patienten, bei denen eine gramnegative Bakteriämie nachgewiesen wurde, zu evaluieren, die mit einem höheren Risiko einhergehen, durch multiresistente gramnegative Stäbchen (MRGN) verursacht zu sein.

Die Analyse der Risikofaktoren erfolgte auf Ebene der Patienten. Die Jahre 2015 und 2016 wurden gemeinsam betrachtet. Dazu wurde bei Patienten, bei denen mehr als ein gramnegativer Keim nachgewiesen wurde, jeweils der Keim in die Analyse mit einbezogen, der die höchste Resistenzklassifikation hatte. Hatte ein Patient mehrere Keime der gleichen Klassifikation, so wurden jeweils nur die Merkmale, die zum Zeitpunkt des frühesten Nachweises eines Keimes aus dieser Resistenzklasse vorlagen, in die Analyse mit einbezogen.

Patienten, bei denen sowohl 2015 als auch 2016 eine gramnegative Bakteriämie nachgewiesen wurde, wurden jeweils nur einmal über die gesamten zwei Jahre betrachtet.

Der Zeitpunkt des Nachweises, das heißt der Beginn der Bakteriämie, ist in dieser Arbeit definiert als das Auftragsdatum der Blutkultur auf dem mikrobiologischen Befund. Die Parameter wurden aus der elektronischen Patientenakte in SAP® (2020, Walldorf, Deutschland) und gegebenenfalls aus Akten des Archivs abgelesen.

Folgende Parameter wurden als Risikofaktoren untersucht:

1. Alter des Patienten: Errechnet als die Zeitspanne zwischen dem Datum des Keimnachweises und des Geburtsdatums, in Jahren
2. Geschlecht
3. Hauptdiagnose: Die Grunderkrankung, aus der der stationäre Aufenthalt resultierte, wurde aus dem Arztbrief des Aufenthaltes, während dem die Bakteriämie auftrat, entnommen. Für die Analyse wurden die Diagnosen in fünf Gruppen aufgeteilt:
  - a. Leukämie mit Vorstufen
  - b. Lymphom
  - c. Multiples Myelom
  - d. Solide Neoplasie
  - e. Kein Malignom

4. Neutropenie: Entnommen aus den Laborbefunden des Zentrallabors der Universitätsmedizin Mainz
5. Allogene Stammzelltransplantation (allogene HSCT): Erfasst wurde, ob der Patient jemals vorher eine Stammzelltransplantation mit hämatopoetischen Stammzellen eines Fremdspenders erhalten hatte. Dazu zählten auch Patienten, die zum Zeitpunkt der Bakteriämie gerade auf die Transplantation vorbereitet wurden, also eine Konditionierungschemotherapie erhielten.
6. Autologe Stammzelltransplantation (autologe HSCT): Hierzu zählen, analog zu allogenen Stammzelltransplantation, alle Patienten, die jemals vor der gramnegativen Bakteriämie eine Transplantation von eigenen hämatopoetischen Stammzellen erhalten hatten, oder bei denen während der Konditionierung für diese Transplantation diese Bakteriämie nachgewiesen wurde.
7. Chemotherapiezyklus: Chemotherapie, die der Patient laut Arztbrief im direkten zeitlichen Zusammenhang zum ersten Nachweis der Bakteriämie erhalten hat. Direkter zeitlicher Zusammenhang bedeutet hier, dass die letzte Gabe innerhalb von 14 Tagen vor dem Nachweis erfolgte. Da die verabreichten Substanzkombinationen sehr heterogen waren, wurde nur der Zyklus der Chemotherapie berücksichtigt. Folgende Gruppen wurden zur Analyse gebildet:
  - a. Konditionierung vor autologer oder allogener HSCT
  - b. Induktion
  - c. Konsolidierung
  - d. Palliative Chemotherapie
  - e. Keine Chemotherapie
8. Kolonisation mit multiresistenten Erregern: Nachweis von multiresistenten Erregern im Screening-Abstrich. Auf Grundlage der mikrobiologischen Befunde in der elektronischen Patientenakte. Dieser Abstrich muss bis maximal zwei Wochen nach dem ersten Nachweis der Bakteriämie erfolgt sein. Folgende Erreger wurden getrennt als eigener Risikofaktor analysiert:
  - a. Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA): gepoolter Abstrich Nase und Rachen
  - b. Vancomycin-resistenter *Enterococcus* (VRE): Abstrich Anus oder Rektal
  - c. MRGN (3 oder 4 MRGN): Abstrich Anus, rektal oder Nasen/Rachen. Da das mikrobiologische Labor nur „hygienisch relevante“ Keime mit der Klassifikation 3 MRGN auf den Befunden als positives Ergebnis ausgab,

erfolgte die Durchsicht aller Antibiogramme der durchgeführten Screening-Abstriche im System des Instituts, um auch andere Keime, die laut KRINKO zwar als 3 MRGN klassifiziert werden, aber als nicht relevant im Sinne der Krankenhaushygiene zählen, zu erfassen.

9. Andere MRGN-Nachweise: alle Nachweise von 3 oder 4 MRGN aus einem anderen Medium als Blutkultur oder Screening-Abstrich, aus den mikrobiologischen Befunden. Das Ergebnis des Tests muss zum Zeitpunkt des Nachweises der Bakteriämie vorgelegen haben.

Zunächst wurde die Verteilung der potentiellen Risikofaktoren im Patientenkollektiv ausgewertet, unabhängig von der Klassifikation der Keime. Für die nominalen Einflussgrößen (Geschlecht, Neutropenie, allogene HSCT, autologe HSCT, Hauptdiagnose, Chemotherapiezyklus, Kolonisation mit multiresistenten Erregern, andere MRGN-Nachweise) wurde dafür die absolute und relative Häufigkeit verwendet, sowie Balken- und Kreisdiagramme. Die stetige Einflussgröße „Alter“ wird durch die Werte Mittelwert, Median, Schiefe, Quartile, Standardabweichung, Minimum und Maximum beschrieben, mit Einschluss von potentiellen Ausreißern.

Für die Zusammenhangsanalyse wurde als binäre abhängige Variable die Resistenzklassifikation gewählt. Dabei wurden die Patienten in die zwei Gruppen „MRGN“ (Bakteriämie durch 3 oder 4 MRGN) oder „kein MRGN“ (alle Subgruppen) eingeteilt. Die binäre Zielgröße wurde „MRGN binär“ benannt.

Die potentiellen Risikofaktoren wurden als unabhängige Einflussgrößen analysiert. Die Analyse erfolgte bei den nominalen Einflussgrößen sowohl deskriptiv in Form einer Kreuztabelle (Beispiel in Tabelle 1), in denen die prozentuale Verteilung der Zielgröße innerhalb der Gruppen der Einflussgrößen verglichen wurde. Die Häufigkeit des Auftretens von MRGN im obigen Sinne wurde zwischen verschiedenen Ausprägungen der Einflussfaktoren mittels dem exakten Test nach Fisher verglichen.

Die stetige Größe „Alter“ wurde auf Einfluss analysiert durch den direkten Vergleich der oben genannten Maßzahlen zwischen den beiden Gruppen der Zielgröße, sowie durch grafisch getrennte Darstellung. Außerdem wurde ein unabhängiger t-Test durchgeführt, um auf Signifikanz zu testen.

Um bei den Einflussgrößen, bei denen in der univariaten und deskriptiven Analyse ein möglicher Zusammenhang festgestellt wurde, mögliche Störfaktoren (Confounder) auszuschließen, wurde ein logistisches Regressionsmodell angepasst. Dabei wurden

alle Einflussgrößen mit einem p-Wert kleiner oder gleich 0,15 in die multivariate Analyse eingeschlossen. Folgende Parameter wurden aufgenommen:

1. Allogene SZT
2. Neutropenie
3. Andere MRGN-Nachweise

Der Parameter „Kolonisation mit MRGN“ konnte nicht mit aufgenommen werden, da hierfür nur wenige Daten vorlagen.

Die Regressionsanalyse erfolgte binär logistisch mit der abhängigen Variablen „MRGN binär“, als Methode wurde „Einschluss“ gewählt. Als Maß für den Einfluss gilt das Odds Ratio beziehungsweise  $\text{Exp}(B)$ . Das 95%-Konfidenzintervall wurde berechnet.

*Tabelle 1: Beispiel einer Kreuztabelle*

**neutropen \* MRGN Kreuztabelle**

			MRGN		Gesamt
			nein	ja	
neutropen	nein	Anzahl	46	18	64
		% innerhalb von neutropen	71,9%	28,1%	100,0%
		% innerhalb von MRGN	30,5%	43,9%	33,3%
	ja	Anzahl	105	23	128
		% innerhalb von neutropen	82,0%	18,0%	100,0%
		% innerhalb von MRGN	69,5%	56,1%	66,7%
Gesamt	Anzahl	151	41	192	
	% innerhalb von neutropen	78,6%	21,4%	100,0%	
	% innerhalb von MRGN	100,0%	100,0%	100,0%	

## **b) Klinischer Verlauf**

Des Weiteren wurde untersucht, ob ein Unterschied im klinischen Verlauf besteht zwischen Patienten mit Bakteriämie durch einen nicht-MRGN und Patienten, deren Bakteriämie durch ein MRGN verursacht wurde. Wurden bei einem Patienten mehrere Keime der gleichen Klassifikation nachgewiesen, so zählte hierbei nicht nur der Aufenthalt, während dessen der erste Keimnachweis erfolgte, sondern der gesamte Zeitraum aller Bakteriämien durch Keime dieser Klassifikation. Herangezogen zur Beurteilung wurden dabei:

1. Versterben im Rahmen der Bakteriämie: Der Patient war in direktem zeitlichem Zusammenhang zu der Bakteriämie verstorben, und in der Patientenakte ist ein kausaler Zusammenhang dokumentiert.
2. Intensivaufenthalt: der Patient war während des Aufenthaltes auf Intensivstation verlegt worden.
3. 1-Jahres-Überleben: Der Patient war innerhalb eines Jahres nach erstem Nachweis der Bakteriämie mit dem Erreger der höchsten Resistenzklassifikation gestorben, unabhängig von der Ursache. Da die Patienten der M3 in der Regel durch die Ambulanz weiter betreut werden, ist das Versterben der Patienten recht zuverlässig erfasst.

Als abhängige Variablen wurden hier die beiden binären Größen Intensivaufenthalt und Versterben im Rahmen der Sepsis gewählt. Als unabhängige Variable wurde der Parameter „MRGN binär“ für die Analyse herangezogen. Die deskriptive Statistik erfolgte hier wieder mittels Kreuztabelle. Zusätzlich wurde ein exakter Test nach Fisher durchgeführt, um einen möglichen statistisch signifikanten Zusammenhang zu zeigen.

Die Analyse des Überlebens erfolgte nach Kaplan-Meier. Als Beobachtungsdauer ist die Zeitspanne zwischen dem ersten Nachweis der Bakteriämie und dem Beobachtungsende (entweder Datum des Versterbens, sofern dies innerhalb eines Jahres stattfand, oder ein Jahr nach dem ersten Nachweis) definiert. Das Ereignis ist definiert als das Versterben, unabhängig von der Ursache.

Es wurden sowohl eine Überlebensanalyse für alle Patienten gesamt angefertigt als auch im Vergleich für Patienten mit und ohne Bakteriämie durch MRGN. Zur Ermittlung der p-Werte wurde der Log-Rank Test durchgeführt.

Analog dazu wurde noch eine Überlebensanalyse nach Kaplan-Meyer durchgeführt, bei dem als Ereignis nur das Versterben im Rahmen der Sepsis definiert war. Die Sterbefälle unabhängig von der Bakteriämie wurden als zensiert betrachtet.

### **3.2.2. Mikrobiologischer Teil**

Die Untersuchung des Keimspektrums und der Resistenzen wurde auf Ebene der Keime und getrennt nach den Jahren 2015 und 2016 durchgeführt.

#### **a) Keimspektrum und Resistenzen**

Die Analyse der Resistenzen erfolgte auf Ebene der Keime, getrennt nach Jahren. Hierzu wurde jeweils die Resistenz gegen die oben genannten Leitsubstanzen sowie Gentamicin tabellarisch erfasst und mit IBM® SPSS® 23 (2015, Armonk, USA) sowohl die absoluten als auch die relativen Häufigkeiten dargestellt. Die Spezies der Bakterien wurde ebenso getrennt nach Jahren ausgewertet.

Außerdem wurde die MRGN-Klassifikation in Abhängigkeit von der Bakterienspezies in einer Kreuztabelle dargestellt und mit Hilfe eines Balkendiagrammes graphisch veranschaulicht mit der Fragestellung, ob bestimmte Spezies häufiger ein Resistenzmuster im Sinne eines MRGN aufweisen als andere.

#### **b) Klassifikation**

Die Keime wurden, gemäß der KRINKO-Klassifikation des RKI (siehe 2.5.1.) (49), eingeteilt in die Gruppen 4 MRGN, 3 MRGN und kein MRGN. Die Gruppe „kein MRGN“ wurde weiter aufgeilt in gramnegative Bakterien, bei denen eine ESBL durch das mikrobiologische Labor nachgewiesen wurde, die aber nicht die Kriterien für 3 MRGN oder 4 MRGN erfüllten, und in Bakterien, die auf Grund ihrer Bakteriespezies nicht unter die KRINKO-Klassifikation fallen (nicht klassifizierbar), sowie in sensible Keime.

Wie in 2.5.1. ausführlicher beschrieben, gelten je nach Bakterienspezies leicht abweichende Kriterien für die Klassifikation.

Bei jedem gramnegativen Keim wurde das Resistenzverhalten (resistent, intermediär oder sensibel, nach der zum Zeitpunkt der Untersuchung gültigen Definition), gemäß

den zu dieser Zeit gültigen EUCAST-Breakpoints (73) durch das mikrobiologische Labor getestet und befundet. Anhand dieser Befunde wurden die Resistenzen gegen folgende Leitsubstanzen der vier Hauptgruppen tabellarisch erfasst und deskriptiv analysiert:

*Tabelle 2: Verwendete Leitsubstanzen*

<b>Antibiotikagruppe</b>	<b>Leitsubstanz</b>
Acylureidopenicilline	Piperacillin plus Tazobactam
Cephalosporine	Ceftazidim
Fluorchinolone	Ciprofloxacin
Carbapeneme	Imipenem, Meropenem

Da im klinischen Alltag, festgelegt durch den Antibiotikaleitfaden der Universitätsmedizin Mainz, Piperacillin als Leitsubstanz der Acylureidopenicilline nur noch als Kombination mit dem BLI Tazobactam zur Therapie von Infektionen eingesetzt wird, erfolgt keine gesonderte Testung von Piperacillin als Einzelsubstanz durch das Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, sondern nur von der festen Kombination mit Tazobactam. Die KRINKO-Klassifikation (49) beruht hingegen auf dem Resistenzverhalten des Keimes gegen Piperacillin als Einzelsubstanz. Durch die Testung der Kombination wird also das Resistenzverhalten gegebenenfalls unterschätzt, was aber auf Grund der fehlenden Relevanz der Einzelsubstanz im klinischen Alltag hingenommen werden kann.

Zusätzlich zu den oben aufgeführten Substanzen wurden noch die Resistenzen gegen Gentamicin erfasst, da bis vor einigen Jahren die Kombination von Piperacillin/Tazobactam mit Gentamicin als empirische Antibiose verwendet wurde.



### **3.3. Resistenzen und Erstlinientherapie**

Um mit Hilfe der im Labor nachgewiesenen Resistenzen der gramnegativen Erreger eventuelle Rückschlüsse über die Wirksamkeit der Erstlinientherapie ziehen zu können, wurden in diesem Fall alle Patienten mit positivem Keimnachweis in der Blutkultur als Grundgesamtheit definiert, also auch solche Patienten, bei denen ein grampositiver Keim oder ein Pilz nachgewiesen worden war. Dieses Vorgehen ist damit begründet, dass zum Zeitpunkt der Abnahme der Blutkultur und des Starts der kalkulierten Therapie noch keine Gramfärbung vorliegt. Ausgewertet wurde jeweils wieder auf Ebene der Patienten, also nur der Keim mit der höchsten Klassifikation. Erfasst wurden wieder die Resistenzen gegen die oben genannten Substanzen und die Koresistenz gegen Piperacillin/Tazobactam und Ciprofloxacin. Aus den absoluten Zahlen wurde dann die relative Häufigkeit bezogen auf alle Patienten mit positivem Keimnachweis berechnet. Da für die Keimnachweise von grampositiven Keimen sowie Pilzen keine Daten vorlagen, konnte lediglich eine Mindestrate an Resistenzen bestimmt werden. Aus diesen Resistenzraten lässt sich jedoch nur indirekt auf die tatsächliche Wirksamkeit der eingesetzten Antibiotika schließen, da diese noch von anderen Faktoren abhängig ist. Sie können aber einen ersten Hinweis auf diese geben.

## 4. Ergebnisse

Insgesamt wurden 2015 in der M3 bei 505 Patienten der Normalstation 5371 Blutkulturen entnommen. Auf Intensivstation wurden 1433 Blutkulturen bei 122 Patienten aus der M3 entnommen. Aus diesen ergaben sich 1621 (24%) Keimnachweise bei 248 (40%) Patienten.

2016 wurden auf Normalstation 6554 Blutkulturen entnommen bei 608 Patienten; auf Intensivstation waren 981 Blutkulturen bei 153 Patienten entnommen worden. Aus diesen erfolgten 1785 (24%) Keimnachweise bei 259 (34%) Patienten.

2015 wurde 1122 (69%) mal bei 208 Patienten ein grampositiver Keim nachgewiesen, 442 (27%) der Keimnachweise waren gramnegativ bei 97 Patienten, und bei 57 (4%) handelte es sich um einen Nachweis von Pilzen bei 14 Patienten.

2016 erfolgten 1211 (68%) Keimnachweise von grampositiven Keimen bei 222 Patienten, 517 (29%) Nachweise gramnegativer Bakterien bei 106 Patienten, und 54 (3%) Nachweise von Pilzen bei 15 Patienten.

### 4.1. Klinischer Teil

#### 4.1.1. Patientencharakteristika

Die Untersuchungen wurden bei insgesamt 192 Patienten mit einem gramnegativen Keimnachweis in der Blutkultur durchgeführt, dies waren 97 im Jahr 2015 und 106 im Jahr 2016, 11 Patienten waren in beiden Jahren vertreten. Das mittlere Alter der Kohorte betrug 58 Jahre, der Median lag bei 61 Jahren. 107 (56%) der eingeschlossenen Patienten war männlich, bei 85 (44%) handelte es sich um eine weibliche Person.

Die häufigste Hauptdiagnose war eine Leukämie oder eine Vorstufe einer Leukämie (n=108, 56%). Davon den größten Anteil bildeten Patienten mit einer akuten myeloischen Leukämie mit 84 (44%) Patienten. Die Gruppe der Lymphome (n=34, 18%) setzt sich vor allem aus NHL zusammen, 4 Patienten (2%) litten an einem Morbus Hodgkin. 23 (12%) der Patienten waren an einem Multiplem Myelom erkrankt, bei 12 (6%) handelte es sich bei der Hauptdiagnose um eine solide maligne Erkrankung, während 15 (8%) der Patienten keine maligne Grunderkrankung hatten.

128 (67%) Patienten befanden sich zum Zeitpunkt des Bakteriämienachweises in der Neutropenie. 53 (28%) erhielten gerade eine allogene Stammzelltransplantation oder hatten diese in der Vergangenheit erhalten, bei 37 (19%) war zu diesem Zeitpunkt eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt worden, beziehungsweise die Patienten hatten diese schon erhalten. Die am häufigsten zum Zeitpunkt des Nachweises durchgeführte Chemotherapieform war die Induktionstherapie mit 66 (34%), gefolgt von der Konditionierung mit 56 (29%). 51 (27%) Patienten erhielten zu diesem Zeitpunkt keine Chemotherapie, während 8 (4%) eine konsolidierende Chemotherapie und 11 (6%) der Patienten eine palliative Chemotherapie erhielten.

Die Untersuchung auf Kolonisation mit anderen multiresistenten Erregern ergab: 4 (2%) der Patienten waren zum Zeitpunkt des Nachweises mit MRSA besiedelt, bei 159 (83%) war der MRSA-Screeningabstrich negativ, während bei 29 (15%) zum Zeitpunkt des Nachweises kein MRSA-Screening vorlag. Bei 56 (29%) der Patienten lag ein positiver Screeningabstrich auf VRE vor, während 212 (63%) nicht mit VRE besiedelt waren und bei 15 (8%) kein Screening auf VRE erfolgt war. Ein Screening auf Kolonisation mit MRGN ergab bei 19 (10%) der Patienten ein positives Ergebnis, während 27 (14%) negativ getestet wurden. Bei der Mehrheit der Patienten (n=146, 76%) wurde jedoch kein Screening auf Kolonisation mit MRGN durchgeführt. Bei 12 (6%) der Patienten lag zum Zeitpunkt des Auftretens der Bakteriämie ein Nachweis von MRGN in einem anderen Medium als Screeningabstrich oder Blutkultur vor.

Eine Übersicht über alle Patientencharakteristika zeigt Tabelle 3.

Die Analyse der klinischen Parameter erfolgte auf Ebene der Patienten. Hierzu wurde für jeden Patienten jeweils der Keim mit der höchsten Resistenzlage in die Auswertung mit einbezogen. Die Klassifikationen 3 und 4 MRGN sind für die statistische Analyse in eine Gruppe „MRGN“ zusammengefasst, die restlichen Klassifikationen wurden in der Gruppe „kein MRGN“ eingeordnet. Die Gruppe „kein MRGN“ umfasste 151 (79%) Patienten, die Gruppe „MRGN“ bestand aus 41 (21%) Patienten.

#### **4.1.2. Risikofaktoren**

Für jeden Patienten wurden die Parameter Geschlecht, Alter, Hauptdiagnose, Chemotherapiezyklus, Neutropenie, stattgehabte oder aktuelle allogene HSCT, autologe HSCT, Kolonisation mit MRSA, VRE, MRGN oder ein vorher erfolgter MRGN-Nachweis in anderem Medium erhoben und als mögliche Risikofaktoren untersucht. Einen Vergleich über die Verteilung in den beiden Gruppen „MRGN“ und „kein MRGN“ zeigt Tabelle 4.

Bei der Untersuchung hinsichtlich der Assoziation eines Parameters mit dem Nachweis von MRGN in der Blutkultur zeigte sich bei den Merkmalen Geschlecht, Alter, autologe HSCT und der Kolonisation mit VRE kein Unterschied: 22 (21%) der männlichen und 19 (22%) der weiblichen Patienten hatten einen Keim der Klassifikation MRGN in der Blutkultur ( $p=0,86$ ). Der Median des Alters lag in den beiden Gruppen „MRGN“ und „kein MRGN“ jeweils bei 61 Jahren, bei der Gruppe „MRGN“ lag die 1. Perzentile bei 50 und die 3. Perzentile bei 64 Jahren. Bei den Patienten ohne MRGN in der Blutkultur betrug die 1. Perzentile 52 Jahre und die 3. Perzentile 68 Jahre. Bei den autolog transplantierten Patienten wurde bei 7 (19%) ein MRGN in der Blutkultur nachgewiesen, ähnlich wie bei den nicht autolog transplantierten Patienten, hier zählten 34 (22%) zu der Gruppe „MRGN“ ( $p=0,825$ ). Bei den mit VRE kolonisierten Patienten wurden in 14 (25%) Fällen ein MRGN in der Blutkultur nachgewiesen, bei den Patienten ohne Kolonisation mit VRE lag der Anteil bei 19% ( $n=23$ ;  $p=0,427$ ).

Bei den Parametern Neutropenie, Hauptdiagnose, Chemotherapiezyklus und Kolonisation mit MRSA zeigte sich in der deskriptiven Analyse ein Unterschied, der in der univariaten Analyse keine statistische Signifikanz ( $p<0,05$ ) erreichte: 23 (18%) der zum Zeitpunkt des Keimnachweises neutropenen Patienten hatten einen Keim der Klasse MRGN in der Blutkultur, während bei den nicht neutropenen Patienten der Anteil bei 28% ( $n=23$ ) lag ( $p=0,135$ ). Bei Patienten, die mit MRSA besiedelt waren, hatten 0 (0%) einen MRGN in der Blutkultur, wohingegen die nicht mit MRSA kolonisierten Patienten in 21% ( $n=34$ ) einen MRGN-Nachweis zeigten ( $p=0,581$ ). Bei dem Merkmal Hauptdiagnose zeigten sich in der deskriptiven Analyse folgende Unterschiede: Während Patienten, die an einem Lymphom erkrankt waren, in 32% ( $n=11$ ) der Fälle einen MRGN-Nachweis in der Blutkultur hatten, betrug die Rate an MRGN bei Patienten mit einer Leukämieerkrankung 22% ( $n=24$ ) und entsprach damit in etwa dem Gesamtkollektiv mit 21%. Dies gilt auch für Patienten mit einer nicht-

malignen Erkrankung, hier betrug der Anteil von MRGN in der Blutkultur 20% (n=3). Patienten mit einem multiplen Myelom hatten hingegen mit 9% (n=2) seltener einen MRGN-Nachweis in der Blutkultur, genauso wie Patienten mit einer soliden malignen Erkrankung (8%, n=1). Diese Unterschiede erreichten mit einem p-Wert von 0,232 jedoch keine statistische Signifikanz. Auch bei dem Vergleich zwischen den verschiedenen Chemotherapiezyklen zeigten sich in der deskriptiven Analyse Unterschiede: Während bei Patienten, die keine Chemotherapie erhielten, in 31% (n=16) der Bakteriämien es sich um einen MRGN als verursachenden Erreger handelte, lag die Rate bei Patienten, die eine Konditionierungskemotherapie erhielten, bei 23% (n=13). Prozentual noch seltener wurde bei Patienten mit einer Induktionschemotherapie (15%, n=10) oder einer palliativen Chemotherapie (18%, n=2) ein MRGN in der Blutkultur nachgewiesen. Bei Patienten mit einer Konsolidierung betrug die Rate an MRGN 0% (n=0). Der p-Wert betrug bei diesem Vergleich 0,153.

Ein statistisch signifikanter Unterschied in der univariaten Analyse bezüglich eines MRGN-Nachweises zeigte sich bei den Parametern allogene HSCT, Kolonisation mit MRGN und MRGN-Nachweis in einem anderen Medium (weder Screening noch Blutkultur), auch dargestellt in Abbildung 5, Teil A-C. Während bei den allogenen transplantierten Patienten der Anteil einer MRGN-Bakteriämie bei 40% (n=21) lag, betrug bei nicht transplantierten Patienten die MRGN-Rate 14% (n=20), eine statistische Signifikanz wurde erreicht ( $p < 0,0001$ ). Auch bei den mit MRGN kolonisierten Patienten zeigte sich ein Unterschied im Vergleich mit den nicht kolonisierten, mit 74% (n=14) hatten die kolonisierten Patienten häufiger einen MRGN-Nachweis in der Blutkultur als die nicht kolonisierten (22%, n=6). Der p-Wert betrug hier 0,001 und erreichte damit statistische Signifikanz.

Um mögliche Confounder zu berücksichtigen, erfolgte zusätzlich eine multivariate Analyse mittels logistischer Regression. In diese Analyse wurden die Parameter Neutropenie, allogene HSCT und der Nachweis von MRGN in einem anderen Medium eingeschlossen. Die Kolonisation mit MRGN konnte nicht eingeschlossen werden, da hierfür nicht genügend Daten vorhanden waren (lediglich 46 Patienten).

Die Regression ergab für die allogene HSCT ein OR von 3,4 ( $p = 0,003$ ; 95% CI 1,498-7,495) und für die anderen MRGN-Nachweise ein OR von 44,4 ( $p < 0,0001$ ; 95% CI 5,325-370,246), damit wurde für beide Parameter auch in der multivariaten Analyse eine statistische Signifikanz erreicht. Das Merkmal Neutropenie erreichte mit einem OR von 0,748 und einem p-Wert von 0,487 keine statistische Signifikanz.

### **4.1.3. Klinischer Verlauf**

Die Beurteilung des klinischen Verlaufs erfolgte anhand von Kaplan-Meyer-Überlebensanalysen. Abbildung 5, Teil E zeigt das Gesamtüberleben aller Patienten für ein Jahr. Innerhalb eines Jahres nach dem ersten Nachweis des Keimes sind 83 (43%) von 192 Patienten verstorben und 109 (57%) überlebten.

Teil D der Abbildung 5 zeigt das 1-Jahres-Überleben der beiden Gruppen „MRGN“ und „kein MRGN“ im Vergleich. In der Gruppe „MRGN“ verstarben von 41 Patienten 22 innerhalb eines Jahres (54%), und 19 überlebten, während in der Gruppe „kein MRGN“ 61 von 151 Patienten verstarben (43%) und 90 überlebten. Dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ( $p=0,141$ ).

Auch untersucht wurde das Bakteriämie-assoziierte Versterben. Beobachtungszeitraum war bis ein Jahr nach dem ersten Nachweis der Bakteriämie. Von den 192 Patienten starben 30 in Zusammenhang mit der Bakteriämie (16%, siehe Abbildung 5, Teil G). 8 von 41 (16%) Patienten mit MRGN und 22 von 151 (15%) Patienten ohne MRGN in der Blutkultur verstarben in Zusammenhang mit dieser Bakteriämie ( $p=0,477$ , siehe Abbildung 5, Teil F).

Auch Gegenstand der Untersuchung war, ob der Patient im Rahmen der Bakteriämie auf der ICU bzw. IMC behandelt werden musste. Insgesamt mussten 58 (30%) Patienten auf der Intensivstation behandelt werden, von den Patienten mit MRGN wurden 17 (42%) intensivmedizinisch betreut, bei den Patienten ohne MRGN in der Blutkultur waren es 41 (27%).

Tabelle 3: Übersicht über Patientencharakteristika

<b>Merkmal</b>	<b>Ausprägung</b>	<b>Pat. Gesamt n (%)</b> <b>n=192</b>	
<b>Geschlecht</b>	männlich	107 (56)	
	weiblich	85 (44)	
<b>Hauptdiagnose</b>	Leukämie	108 (56)	
	Lymphom	34 (18)	
	Multiples Myelom	23 (13)	
	Solide Neoplasie	12 (6)	
	kein Malignom	15 (8)	
<b>Neutropenie</b>	ja	128 (67)	
	nein	64 (33)	
<b>Allogene HSCT</b>	ja	53 (28)	
	nein	139 (72)	
<b>Autologe HSCT</b>	ja	37 (19)	
	nein	155 (81)	
<b>Chemotherapie</b>	Induktion	66 (34)	
	Konditionierung	56 (29)	
	Konsolidierung	8 (4)	
	Palliativ	11 (6)	
	keine	51 (27)	
<b>Kolonisation</b>	<b>MRSA</b>	ja	4 (2)
		nein	159 (83)
		unbekannt	29 (15)
	<b>VRE</b>	ja	56 (29)
		nein	121 (63)
		unbekannt	15 (8)
	<b>MRGN</b>	ja	19 (10)
		nein	27 (14)
		unbekannt	146 (76)
<b>Andere MRGN-Nachweise</b>	ja	12 (6)	
	nein	180 (94)	

*Zeigt die Verteilung der Merkmale im Gesamtkollektiv von 197 Patienten.*

*In Spalte 1 sind die untersuchten Merkmale aufgelistet, in Spalte 2 die möglichen Ausprägungen, und Spalte 3 zeigt die absolute und relative Häufigkeit der Ausprägungen im Gesamtkollektiv.*



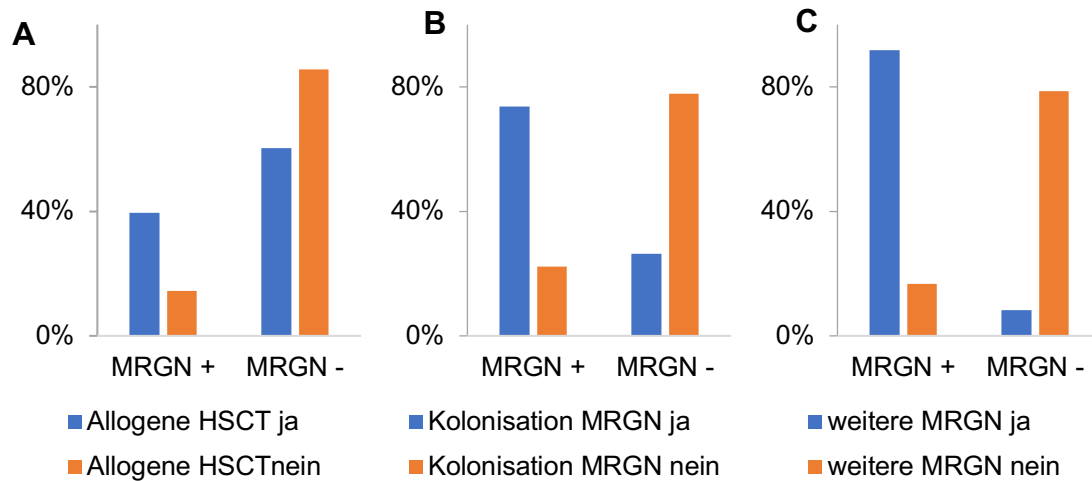
Tabelle 4: Übersicht über die Häufigkeit von MRGN positiven Befunden in Abhängigkeit von Risikofaktoren

Merkmalsname	Ausprägung	Pat. MRGN+ n (%) n= 41	Pat. MRGN- n (%) n= 151	p-Wert (univariat)
<b>Geschlecht</b>	männlich	22 (21)	85 (79)	0,860
	weiblich	19 (22)	66 (78)	
<b>Hauptdiagnose</b>	Leukämie	24 (22)	84 (78)	0,232
	Lymphom	11 (32)	23 (68)	
	Multiples Myelom	2 (9)	21 (91)	
	Solide Neoplasie	1 (8)	11 (92)	
	kein Malignom	3 (20)	12 (80)	
<b>Neutropenie</b>	ja	23 (18)	105 (82)	0,135
	nein	18 (28)	46 (72)	
<b>Allogene HSCT</b>	ja	<b>21 (40)*</b>	<b>32 (60)*</b>	<b>&lt;0,0001</b>
	nein	<b>20 (14)*</b>	<b>119 (86)*</b>	
<b>Autologe HSCT</b>	ja	7 (19)	30 (81)	0,825
	nein	34 (22)	121 (78)	
<b>Chemotherapie</b>	Induktion	10 (15)	56 (85)	0,153
	Konditionierung	13 (23)	43 (77)	
	Konsolidierung	0 (0)	8 (100)	
	Palliativ	2 (18)	9 (82)	
	keine	16 (31)	35 (69)	
<b>Kolonisation MRSA</b>	ja	0 (0)	4 (100)	0,581
	nein	34 (21)	125 (79)	
	unbekannt	/	/	
<b>VRE</b>	ja	14 (25)	42 (75)	0,427
	nein	23 (19)	98 (81)	
	unbekannt	/	/	
<b>MRGN</b>	ja	<b>14 (74)*</b>	<b>5 (26)*</b>	<b>0,001</b>
	nein	<b>6 (22)*</b>	<b>21 (78)*</b>	
	unbekannt	/	/	
<b>Andere MRGN- Nachweise</b>	ja	<b>11 (92)*</b>	<b>1 (8)*</b>	<b>&lt;0,0001</b>
	nein	<b>30 (17)*</b>	<b>150 (79)*</b>	

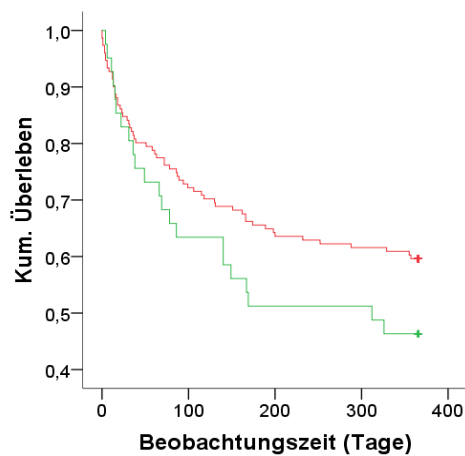
*Spalte 3 zeigt die absolute und relative Häufigkeit von Patienten mit mindestens einem MRGN-Nachweis in der Blutkultur innerhalb der jeweiligen Ausprägung des Merkmals. Ist bei einem Patienten in den beiden Jahren nie ein MRGN-Nachweis in der Blutkultur erfolgt, so zählt er als MRGN negativ (Spalte 4).*

*\* bedeutet  $p < 0,05$  in der univariaten Analyse mittels  $X^2$ . p-Werte in Spalte 5.*

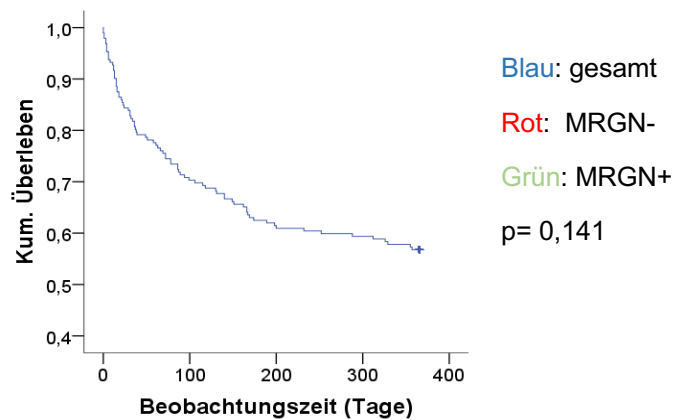
Abbildung 5: Übersicht über die Risikofaktoren und den klinischen Verlauf



**D MRGN+ vs. MRGN-**

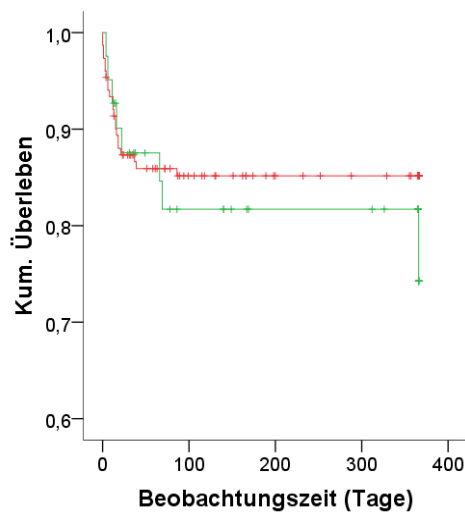


**E Gesamtüberleben**



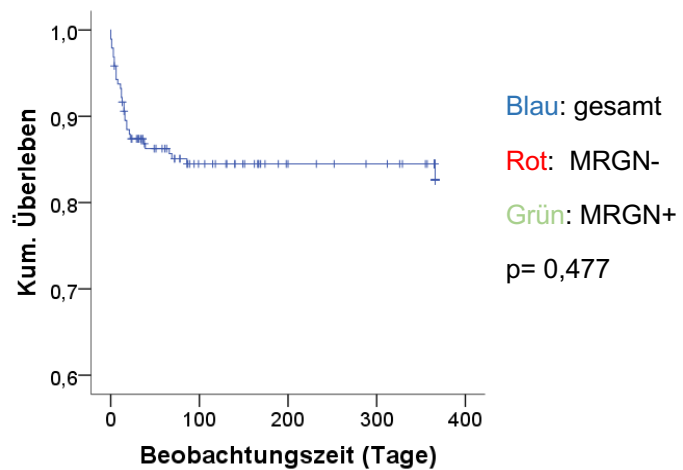
**F Bakteriämie-assoz. Versterben**

**MRGN+vs MRGN-**



**G Bakteriämie-assoz. Versterben**

**gesamt**



*A-C: Risikofaktoren mit anzunehmenden erhöhten Risiko für MRGN. D und E: Ein-Jahres-Überleben unabhängig von der Ursache, D für Patienten mit MRGN-Nachweis in der Blutkultur vs. Patienten ohne Nachweis, E für alle Patienten. F und G: Bakteriämie-assoziiertes Versterben. F: Patienten mit MRGN in der BK vs. Patienten ohne MRGN-Nachweis, G zeigt alle Patienten.*

## 4.2. Mikrobiologischer Teil

Insgesamt konnten bei den oben beschriebenen 192 Patienten im Jahr 2015 156 gramnegative Keime nachgewiesen werden, im Jahr 2016 betrug die Anzahl der nachgewiesenen gramnegativen Keime 180. Über beide Jahre wurden 332 verschiedene Keime bei den 192 Patienten nachgewiesen. Ein Keim ist hier definiert als der Nachweis der gleichen Bakterienspezies mit identischem Antibiotogramm und ist somit zu unterscheiden von einem Keimnachweis, der hier als ein positives Ergebnis in einer Blutkultur definiert ist. Daraus folgt, dass bei einigen Patienten mehrere verschiedene Keime nachgewiesen werden konnten: während bei 112 Patienten nur 1 Keim nachgewiesen wurde, wurden bei den restlichen 80 Patienten bei 47 Patienten 2 verschiedene Keime, bei 16 Patienten 3, bei 11 Patienten 4, bei 3 Patienten 5, bei 2 Patienten 6 und bei 1 Patienten 7 verschiedene Keime nachgewiesen.

Die Analyse der Keime und des Resistenzmusters erfolgte getrennt für beide Jahre, um einen Vergleich ziehen zu können.

Den Anteil von grampositiven, gramnegativen und Pilznachweisen wird in Abbildung 6, Teil A veranschaulicht.

### 4.2.1. Keimspektrum

Der mit 30% am häufigsten nachgewiesene Keim im Jahr 2015 war *Escherichia coli* (n=46). In 22% der Fälle handelte es sich bei dem nachgewiesenen Keim um eine *Klebsiella pneumoniae* oder *oxytoca* (n=34). Als dritthäufigster Keim wurde mit 16% ein *Pseudomonas* spp. nachgewiesen (n=25).

Im Jahr 2016 hingegen betrug der prozentuale Anteil von *Pseudomonas aeruginosa* an allen nachgewiesenen Keimen 27% (n=48) und war damit der zweithäufigste Keim, hinter *E. coli*, der mit 30% (n=54) etwa gleich häufig wie im Vorjahr nachgewiesen wurde, und vor *Klebsiella* spp., die 2016 mit 21% (n=37) nachgewiesen wurde. Seltener als im Vorjahr trat eine Bakteriämie mit *Enterobacter cloacae* Komplex auf (15%, n=24 [2015] vs. 8%, n=14 [2016]).

Das Keimspektrum für die beiden Jahre ist in Abbildung 6, Teil B dargestellt.

#### **4.2.2. Resistenzen der Keime**

Über alle gramnegativen Keime global betrachtet lag am häufigsten eine Resistenz gegenüber Piperacillin/Tazobactam vor (35%, 2015 bzw. 37%, 2016). An zweiter Stelle standen Resistenzen gegenüber Ceftazidim (28%, 2015 bzw. 26%, 2016), vergleichbar mit der Resistenzrate gegenüber Ciprofloxacin (27%, 2015 bzw. 26%, 2016). Auch bei Imipenem zeigte sich wie bei den oben genannten Substanzen die Resistenzrate zeitlich ungefähr konstant mit 9% in 2015 und 11% in 2016.

Die Resistenzrate gegenüber Gentamicin zeigte hingegen in der deskriptiven Statistik eine Abnahme von 20% im Jahr 2015 auf 11% im Jahr 2016.

Bei der Resistenzrate gegenüber Meropenem war eine Zunahme von 2% im Jahr 2015 auf 7% im Jahr 2016 zu beobachten.

Die Häufigkeit einer gleichzeitigen Resistenz eines Keimes sowohl gegen Ciprofloxacin als auch gegen Piperacillin/Tazobactam lag bei 19% in 2015 und bei 18% in 2016.

Die absoluten und relativen Häufigkeiten der Resistenzen gegen die sechs wichtigen Antibiotika sowie die Koresistenz von Piperazillin/Tazobactam und Ciprofloxacin zeigt Tabelle 5.

#### **4.2.3. MRGN-Klassifikation der Keime**

Im Jahr 2015 wurden 1% der insgesamt 156 gramnegativen Keime gemäß KRINKO als 4 MRGN eingestuft (n=2), 16% (n=25) wurden als 3 MRGN eingestuft, während bei 4% (n=6) ein ESBL-Nachweis erfolgte, die Kriterien für eine MRGN-Klassifikation jedoch nicht erfüllt wurden. Des Weiteren handelte es sich in 71% (n=111) der Keime um sensible Keime, die weder ESBL-bildend waren noch Resistenzen gemäß der MRGN-Klassifikation besaßen. 8% (n=12) ließen sich nicht in dieses System einordnen

Im Jahr 2016 erhielten 5% (n=9) der 180 gramnegativen Keime die Klassifikation 4 MRGN, 13% (n=23) wurden als 3 MRGN eingeordnet, und bei 1% (n=2) gramnegativen Keimen erfolgte der Nachweis einer ESBL, aber keine MRGN-Klassifikation. 72% (n=129) der gramnegativen Keime wurden als sensibel eingestuft und 9% (n=17) ließen sich nicht einordnen.

Die Betrachtung der MRGN-Klassifikation in Abhängigkeit in der Keimspezies ergab Unterschiede zwischen den verschiedenen Keimspezies sowohl im Jahr 2015 als auch im Jahr 2016 (Siehe Abbildung 6, Teil C):

Während *E. coli* in 89% (n=41, 2015) bzw. 96% (n=52, 2016) der Fälle als sensibel und in 11% (n=5, 2015) bzw. 4% (n=2, 2016) als 3 oder 4 MRGN klassifiziert wurden, erfolgte bei 44% (n=15, 2015) bzw. 49% (n=18, 2016) der *Klebsiella* spp. die Einstufung als 3 oder 4 MRGN und in 56% (n=19, 2015) bzw. 51% (n=19, 2016) die Einstufung als sensibler Keim.

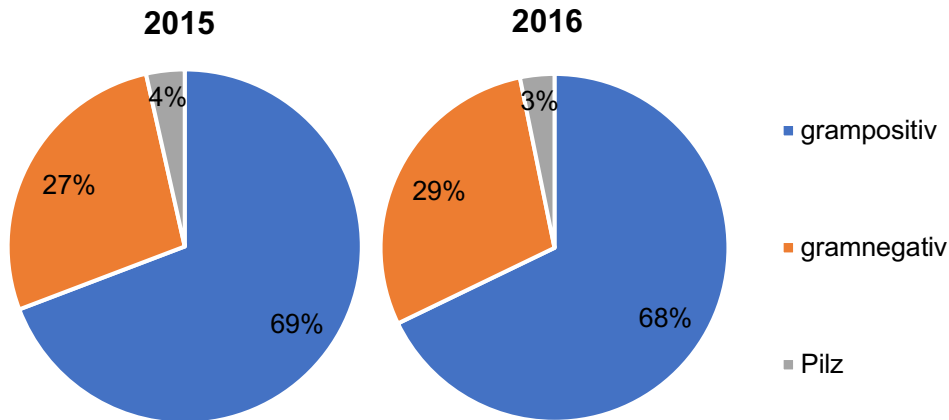
Von *Pseudomonas aeruginosa* wurden im Jahr 2015 92% (n=23) als sensibel und 8% (n=2) als MRGN klassifiziert. Im Jahr 2016 wurden 79% (n=38) der Pseudomonaden als sensibel und 21% (n=10) als MRGN klassifiziert.

Bei *Enterobacter cloacae* Komplex waren 79% (n=19, 2015) bzw. 93% (n=13, 2016) als sensibel zu klassifizieren und 21% (n=5, 2015) bzw. 7% (n=1, 2016) als MRGN.

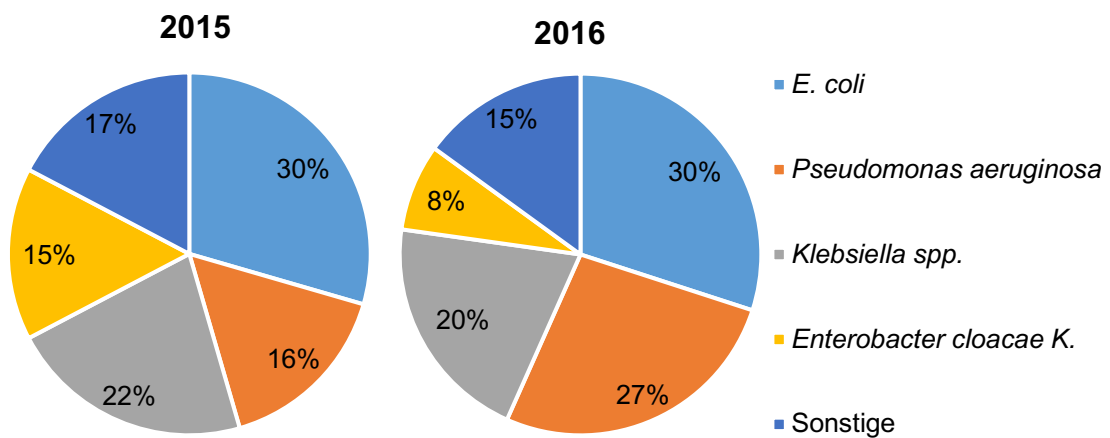
Unter die Kategorie „Sonstige“ zählten Keime wie *Citrobacter freundii*, *Proteus mirabilis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii* und *Serratia marescens*, die jeweils nur in kleiner Zahl vertreten waren. 2015 waren dies 27 Keime (17%), 2016 ebenfalls 27 Keime (15%).

Abbildung 6: Analyse der Keime

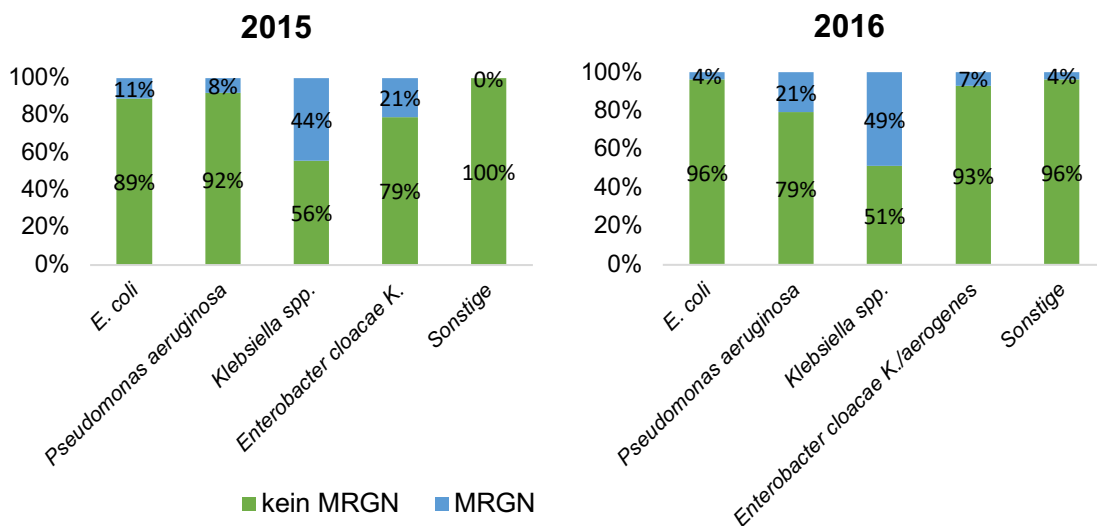
**A: Keimnachweise 2015/2016 in %**



**B: Keimspektrum gramnegativ 2015/2016**



**C: MRGN-Klassifikation und Keime 2015/2016**





*A: Zeigt den Anteil von grampositiven und gramnegativen Keimen und Pilzen unter den Keimnachweisen in den Blutkulturen für 2015 und 2016 in %.*

*B: Keimspektrum in % (2015/2016) gramnegativer Bakterien*

*C: Anteil der MRGN+ der verschiedenen Keimspezies*

Tabelle 5: Resistenzen der Keime für 2015 und 2016

Jahr		2015	2016
Antibiotikum	Testung	Anzahl n (%) ges. n=156	Anzahl n (%) ges. n=180
Piperacillin/ Tazobactam	S	87 (56)	96 (54)
	I	9 (6)	4 (2)
	R	54 (35)	67 (37)
	n.g.	6 (4)	13 (7)
Ceftazidim	S	104 (67)	116 (64)
	I	0 (0)	2 (1)
	R	44 (28)	46 (26)
	n.g.	8 (5)	16 (9)
Ciprofloxacin	S	105 (67)	114 (63)
	I	5 (3)	7 (4)
	R	42 (27)	47 (26)
	n.g.	5 (3)	12 (7)
Imipenem	S	127 (81)	145 (81)
	I	2 (1)	4 (2)
	R	14 (9)	19 (11)
	n.g.	13 (8)	12 (7)
Meropenem	S	138 (89)	147 (82)
	I	10 (6)	9 (5)
	R	3 (2)	12 (7)
	n.g.	5 (3)	12 (7)
Gentamicin	S	119 (76)	143 (79)
	I	0 (0)	0 (0)
	R	31 (20)	19 (11)
	n.g.	6 (4)	18 (10)
Koresistenz Piperacillin/ Tazobactam + Ciprofloxacin	S+S	75 (48)	81 (45)
	S+R/I	11 (7)	14 (8)
	R/I+S	28 (18)	30 (17)
	R/I+R/I	36 (23)	40 (22)
	R+R	30 (19)	33 (18)

*S=sensibel, I=intermediär sensibel, R=resistent, n.g.=nicht getestet.*

*Die Testung erfolgte durch das mikrobiologische Labor gemäß den zu dieser Zeit aktuellen EUCAST-Kriterien.*

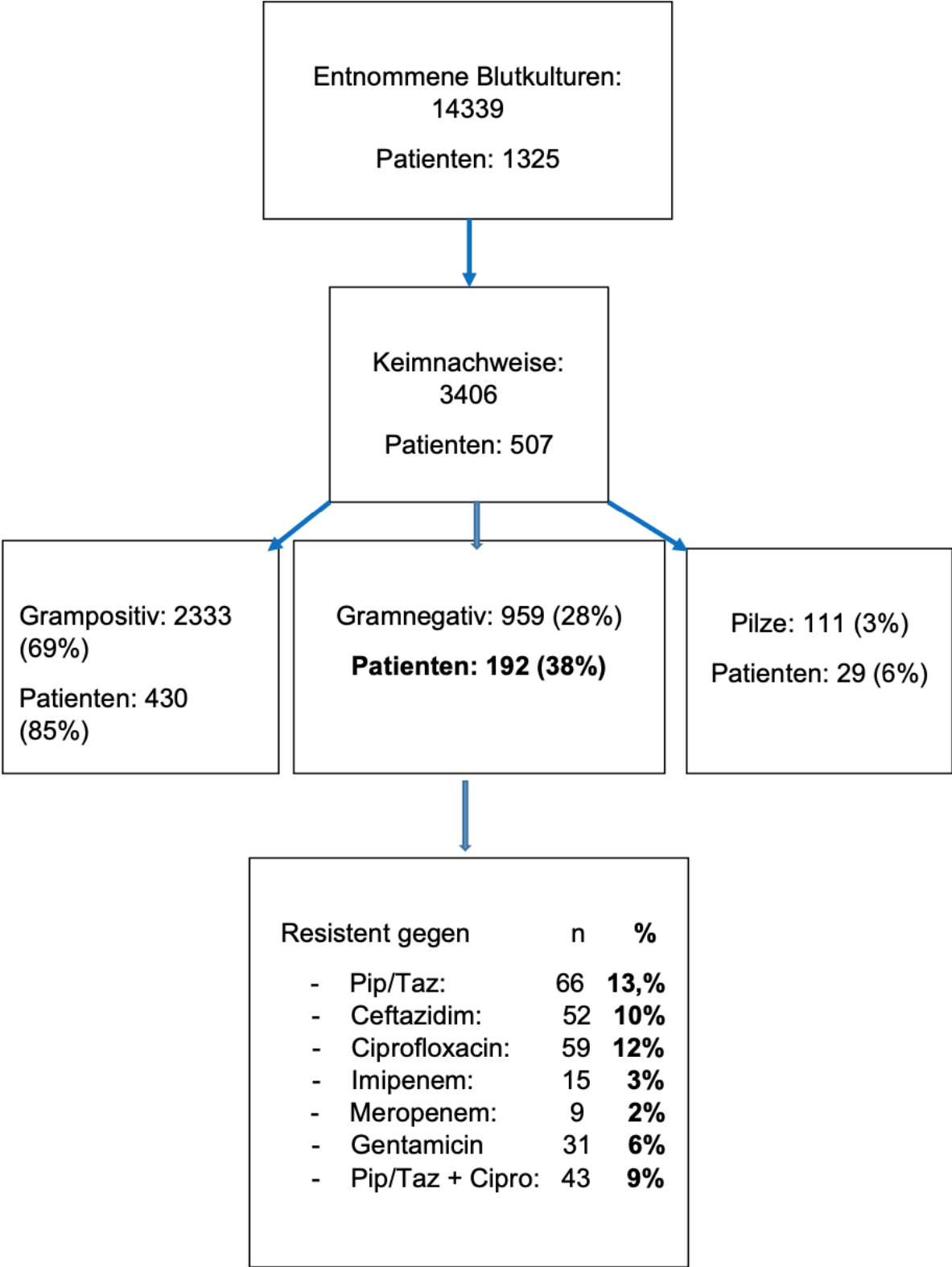
*In Spalte 1 sind die getesteten Substanzen aufgeführt, in Spalte 2 die jeweils möglichen Ergebnisse. In Spalte 3 finden sich die absolute und relative Häufigkeit der Ergebnisse für 2015, in Spalte 4 für 2016. Die Koresistenz in Zeile 9 beschreibt das gleichzeitige Vorliegen der jeweiligen Testung innerhalb eines Keims.*

### 4.3. Resistenzen und theoretische Wirksamkeit der Antibiotika

In Abbildung 7 ist der Ablauf der Untersuchungen bezogen auf alle Patienten und beide Jahre zusammengefasst. Die Grundgesamtheit bildeten 507 Patienten mit insgesamt 3406 Keimnachweisen. Dies sind alle Patienten der M3 in den Jahren 2015 und 2016, bei denen einen Keimnachweis in der Blutkultur erfolgte. Bei 192 dieser Patienten wurde ein gramnegativer Keim in der Blutkultur nachgewiesen (38%). Die gramnegativen Keimnachweise dieser Patienten wurden weiter nach Resistenzen gegenüber den Vertretern der Antibiotikahauptklassen (s. Abb. 7) untersucht, und zwar anhand der mikrobiologischen Befunde in der Patientenakte. Auch hier wurde die gleiche Keimspezies beim gleichen Patienten mit identischem Antibiogramm als ein Keim definiert. Pro Patient wurde nur der Keim mit der höchsten Resistenzklasse in die Auswertung genommen. Die Resistenzen dieser Keime wurden wiederum als relativer Anteil an allen 507 Patienten mit Keimnachweis berechnet. Dies soll helfen, die Wirksamkeit der antibiotischen Erstlinientherapie abzuschätzen, da zu deren Beginn noch keine Information über die Gramfärbung des Bakteriums in der Blutkultur vorliegt. Die kalkulierte Therapie erfolgt daher blind. Da jedoch die Antibiogramme der grampositiven Keime nicht untersucht wurden, liegt über diese keine Information vor. Bei den unten angegebenen relativen Resistenzraten handelt es sich daher um eine Mindestanzahl an Resistenzen, die tatsächliche Resistenzrate kann höher liegen, sobald grampositive Erreger resistent sind. Wie hoch diese einzuschätzen sind, wird unter 5.7. genauer beschrieben.

Demnach wäre theoretisch bei mindestens 66 (13%) Patienten die Therapie mit Piperacillin/Tazobactam in der Theorie unwirksam gewesen, bei mind. 52 (10%) wäre Ceftazidim und bei mind. 59 (12%) wäre Ciprofloxacin theoretisch nicht wirksam gewesen. Die Resistenzrate pro Patient betrug bei Imipenem mind. 3% (n=15), bei Meropenem mind. 2% (n=9), bei Gentamicin mind. 6% (n=31) und eine Koresistenz von Piperacillin/Tazobactam und Ciprofloxacin lag theoretisch bei mind. 9% (n= 43) der Patienten vor.

Abbildung 7: Übersicht über die Anzahl der Patienten für 2015 und 2016 zusammen mit den Resistenzen der gramnegativen Erreger



*In den beiden Jahren 2015 und 2016 wurden bei insgesamt 1325 Patienten Blutkulturen entnommen. Bei 507 Patienten fiel mindestens eine Blutkultur positiv aus. Bei 192 (38%) dieser 507 Patienten wurde ein gramnegatives bakterielles Isolat nachgewiesen. Von diesen gramnegativen Isolaten wurde jeweils der resistanteste pro Patient bezüglich seiner Resistenzen untersucht, das Ergebnis zeigt der untere Kasten der Abbildung. Die Prozentzahlen beziehen sich hier auf alle 507 Patienten. Es handelt sich um eine Mindestrate an Resistenzen, da die Resistenzlage der grampositiven Keime nicht bekannt ist.*

#### **4.4. Zusammenfassung der Ergebnisse**

Als unabhängiger Risikofaktor für eine Bakteriämie mit einem MRGN konnte die laufende oder zuvor stattgehabte allogene HSCT sowie der vorherige Nachweis eines MRGN in einem anderen Medium als Blutkultur nachgewiesen werden. Sowohl in der univariaten Zusammenhangsanalyse als auch im Regressionsmodell erreichten die beiden Parameter jeweils eine statistische Signifikanz. Nur in der univariaten Berechnung ergab sich für die Kolonisation des Darms mit MRGN ein signifikantes Ergebnis, was aber aufgrund der zu geringen Fallzahl nicht in das Regressionsmodell aufgenommen werden konnte.

Im klinischen Verlauf zeigte sich nur ein tendenzieller Unterschied zwischen Patienten mit MRGN und Patienten ohne MRGN in der Blutkultur, die Patienten mit MRGN starben tendenziell häufiger innerhalb eines Jahres und mussten häufiger intensivmedizinisch behandelt werden, eine statistische Signifikanz wurde jedoch nicht erreicht.

Die mikrobiologische Untersuchung ergab einen relativ stabile Resistenzlage zwischen den Jahren 2015 und 2016, es zeigte sich jedoch eine Zunahme des Anteils von 4 MRGN an allen MRGN-klassifizierten Keimen, während der Anteil aller MRGN insgesamt stabil blieb (17 vs. 18%).

Die Untersuchung der theoretischen Wirksamkeit der antibiotischen Erstlinientherapie ergab, dass bei mindestens 13% der Patienten der M3 mit Keimnachweis in den Jahren 2015 und 2016 eine Resistenz gegen das von der im Leitfaden für Antibiotikatherapie (74) empfohlene Piperacillin/Tazobactam vorlag. Auch gegen das

als zweite Wahl empfohlene Antibiotikum Ceftazidim lag bei mindestens 59 Patienten (10%) eine Resistenz vor.

## 5. Diskussion

### 5.1. Multiresistente Erreger - Bedeutung für den klinischen Alltag

Während in den letzten Jahrzehnten vorwiegend multiresistente grampositive Erreger wie MRSA und VRE ein Problem nosokomialer Infektionen darstellten, traten in den 2000er Jahren vermehrt Resistenzen bei gramnegativen Erregern auf, die Infektionen verursachten (49, 52). Bei einer Untersuchung deutscher Intensivstationen stieg der Anteil in den Jahren 2001 bis 2008 von *E.coli* mit Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation von 1,2% auf 10,5% ( $p < 0,001$ ), die Resistenzrate gegen Ciprofloxacin stieg von 8,3% auf 24,2% ( $p < 0,001$ ) (52). Gleichzeitig sank der Anteil von MRSA an den *Staph. aureus* Isolaten von 26,5% auf 19,5% ( $p = 0,006$ ) (52). Seit 2012 gibt es daher auch die MRGN-Klassifikation des RKI, um diese multiresistenten Erreger hinsichtlich hygienischer Aspekte klassifizieren zu können (49).

Vermutlich durch den insgesamt über die Jahre hohen Antibiotikaverbrauch in der Gesamtbevölkerung ist die Verbreitung von multiresistenten Keimen gestiegen (53, 54). Eine Untersuchung über 12 Jahre bei älteren Patienten in einem Krankenhaus der tertiären Versorgung in den USA ergab einen Anstieg der Rate von MDRGN von allen gramnegativen Erregernachweisen bei Aufnahme ins Krankenhaus von 2% im Jahr 1998 auf 14% im Jahr 2009 ( $p < 0,001$ ) (75).

Eine Untersuchung unter Bewohnern von Pflegeheimen aus dem Rhein-Main-Gebiet ergab eine Punktprävalenz von 17,8% von MRGN im Analabstrich (76). Auch wenn anzunehmen ist, dass die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung niedriger ist, da Heimbewohner eine besondere Patientengruppe darstellen, ist diese dennoch relevant, da bei diesen Menschen oft eine Multimorbidität besteht, was zu vermehrten Krankenhausaufenthalten und der Gefahr der Verbreitung der Resistenzen in der Klinik mit sich bringt. Während bei Aufnahme von Patienten mit hohem Risiko für die Besiedelung mit einem multiresistenten Keim routinemäßig ein Screening auf MRSA und oft auch VRE stattfindet, ist dies bei MRGN in der III. Medizinischen Klinik noch nicht der Fall.

Eine weitere Rolle bei der Verbreitung von Resistenzen könnte auch die geografische Lage der Stadt Mainz zu dem Internationalen Flughafen in Frankfurt spielen. In anderen Regionen der Welt sind signifikant höhere Raten an multiresistenten Keimen



zu verzeichnen, da dort die hygienischen Standards zur Prävention und ein eher unkritischer Einsatz von Antibiotika zu beobachten sind (5). Eine Untersuchung an der Universitätsklinik Frankfurt am Main ergab eine signifikant höhere Prävalenz von multiresistenten Erregern im Screening bei Patienten, die aus einem Land mit hoher Resistenzlast einreisten, im Vergleich zu Patienten ohne diese Anamnese (77).

MRGN spielen besonders bei hämato-onkologischen Patienten eine wichtige Rolle, da sie zu schweren systemischen Infektionen führen können, gegen die die kalkulierte antibiotische Therapie oft nicht wirksam ist (6). In der Universitätsmedizin Mainz werden standardmäßig bei Verdacht auf eine Infektion im Rahmen der Neutropenie bei unklarem Fokus, entsprechend der Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO), die Antibiotika Piperacillin/Tazobactam oder Ceftazidim eingesetzt (74). Gegen diese Wirkstoffe sind gramnegative Stäbchen mit der Resistenzklassifikation 4 MRGN jedoch per definitionem resistent, die Therapie sehr wahrscheinlich unwirksam. Nur einige Bakterien der Kategorie 3 MRGN können gegen Ceftazidim noch Sensibilität zeigen, meist liegt jedoch eine Resistenz vor, sodass auch bei diesen die kalkulierte Therapie wahrscheinlich unwirksam oder nur eingeschränkt wirksam ist.

Da diese Patienten im Rahmen ihrer Chemotherapie als eine häufige Komplikation eine Infektion entwickeln und daher oft mit breit wirksamen Antibiotika behandelt werden, ist auch hier eine höhere Prävalenz der Kolonisation mit MRGN anzunehmen. Laut Untersuchungen betrug die Prävalenz einer Kolonisation in Europa 15% unter Patienten mit einer soliden oder hämatologischen Erkrankung (47).

Eine Untersuchung unter hämato-onkologischen Patienten zeigte, dass bei BSI, die durch ESBL-PE verursacht waren, das Ansprechen auf die initiale antibiotische Therapie innerhalb von sieben Tagen geringer war als bei BSI durch nicht-ESBL-PE (38).

Viele Untersuchungen, unter anderem auch die eben genannte, ergaben ein höheres Risiko für Patienten mit MRGN oder ESBL-PE Kolonisation im Darm, eine Bakteriämie mit einem multiresistenten gramnegativen Keim zu entwickeln.

Außerdem zeigten hämato-onkologische Patienten, die eine allogene HSCT erhielten, ein schlechteres, rezidiv-unabhängiges 5-Jahres-Überleben, wenn sie mit einem multiresistenten Erreger kolonisiert waren (33,9% vs. 9,4%), auch starben die

kolonisierten Patienten häufiger an einer Infektion (1). Ähnliche Ergebnisse zeigte ebenso eine Untersuchung von Patienten unter autologer HSCT (27).

Die meisten der Untersuchungen sind jedoch auf eine Subgruppe von Patienten beschränkt, zum Beispiel Patienten mit Stammzelltransplantation oder einer bestimmten malignen Erkrankung. Auch ist der Begriff „multiresistent“ sehr unterschiedlich definiert. Das Besondere an dieser Arbeit ist daher, dass zum einen alle Patienten einer hämato-onkologischen Abteilung als Gesamtes betrachtet werden, zum anderen, dass die noch relativ neue Klassifikation „MRGN“ des RKI für Multiresistenzen verwendet wird.

## **5.2. MRGN-Bakteriämie im Gesamtkollektiv**

Die Häufigkeit von MRGN-Bakteriämien von allen gramnegativen Bakteriämien betrug im Jahr 2015 n=27 (17%) und 2016 n=32 (18%).

In der Literatur variieren die Daten bezüglich der Häufigkeit multiresistenter gramnegativer Erreger: In einer italienischen Studie waren 47% der gramnegativen Isolate bei hämato-onkologischen Patienten MDR (78), die Rate von MDR bei Patienten unter allo-HSCT bei einer dänischen Studie lag ebenso bei 47% (79). Eine andere Erhebung von Bakteriämien durch *E. coli* ergab einen Anteil von 31% ESBL-produzierenden *E. coli*, dies jedoch gemittelt über mehrere Jahre mit einer Zunahme von 14,7% im Jahr 2004 auf 65,1% im Jahr 2009. Untersucht wurden Patienten mit hämato-onkologischer Erkrankung in einem spezialisierten Zentrum in Mexiko (80).

Diese Untersuchungen sind jedoch regional beschränkt und legen eine andere Definition multiresistenter gramnegativer Keime zugrunde (78, 79), beziehungsweise beschränken sich auf eine bestimmte Keimspezies (80). Wie in 2.5.2. schon genauer erklärt, führt dies zu einer eingeschränkten Vergleichbarkeit, da mitunter Keime als multiresistent klassifiziert werden, die in der MRGN-Klassifikation als sensibel eingestuft werden. Auch schwanken die Resistenzraten zwischen verschiedenen Ländern und mitunter auch Regionen ggf. stark.

In einer überregional durchgeführten Metaanalyse weltweiter Daten von Alevizakos et al. zeigte sich eine relative Häufigkeit von BSI durch ESBL-PE an allen (gramnegativen und grampositiven) BSI bei Patienten mit maligner Erkrankung in Europa von 7% (5). Nur auf die gramnegativen BSI bezogen lag die relative Häufigkeit weltweit bei 21%

(5), was ungefähr mit der Häufigkeit von MRGN in dieser Arbeit übereinstimmt. Die Daten für Patienten mit hämato-onkologischer Erkrankung zeigten eine Prävalenz von ESBL-PE von 11% bezogen auf alle Bakteriämien (5). Die Klassifikation ESBL-PE ist vergleichbar mit der Klassifikation MRGN, hier zählen jedoch multiresistente Erreger wie *Pseudomonas* spp. oder *Acinetobacter* nicht dazu. Es ist plausibel, dass die Rate multiresistenter gramnegativer Erreger in dieser Metaanalyse höher ist, da hier auch Daten aus Regionen mit generell hoher Resistenzlast eingeschlossen wurden, wie zum Beispiel Südostasien (5). Auch werden aus dem oben genannten Grund multiresistente gramnegative Erreger, die nicht zu den Enterobakterien zählen, nicht erfasst.

Vergleicht man die vorliegenden Studien also mit der MRGN-Rate in BSI in der M3, so kann abschließend gesagt werden, dass die Resistenzlast in der M3 eher geringer ausfällt als im Vergleich mit anderen Studien, beziehungsweise in etwa gleich ist. Auf jeden Fall ist die Resistenzlast nicht außergewöhnlich hoch, es scheint keine besondere Problematik im Vergleich mit anderen Zentren in diesem Bereich zu bestehen.

### **5.3. Klinischer Verlauf**

In der Analyse des klinischen Verlaufs zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität oder der Bakteriämie-assoziierten Mortalität. In der Gesamtmortalität zeigte sich nur tendentiell ein Unterschied, dass Patienten mit MRGN-Bakteriämie eine höhere Gesamtsterblichkeit innerhalb eines Jahres nach Auftreten der Bakteriämie besaßen (54% vs. 43%). Bei den Patienten mit MRGN in der Blutkultur waren in der deskriptiven Analyse ein größerer Anteil intensivpflichtig als Patienten mit sensiblen gramnegativen Keimen in der Blutkultur (42% vs. 27%). Für das Bakteriämie-assoziierte Versterben zeigte sich kein Unterschied.

In der Literatur hingegen ist eine höhere Sterblichkeit aufgrund von inadäquater kalkulierter Antibiotikatherapie bei Patienten mit ESBL-BSI publiziert (81, 82). Hier lag die 21-Tage-Mortalität bei 29,7% vs. 6,1% (ESBL-PE vs. Non-ESBL; OR 4,43,  $p < 0,001$ ), diese Untersuchung betraf alle Abteilungen der Patientenversorgung eines Krankenhauses und war nicht auf onkologische Patienten beschränkt (81).

In der anderen Untersuchung, einer weltweiten Metaanalyse, die Daten unabhängig der Grunderkrankung analysierte, war das RR zur Mortalität 1,85 im Vergleich ESBL vs. non-ESBL ( $p < 0,001$ ) (82).

Auch bei Studien über die Sterblichkeit hämato-onkologischer Patienten zeigten sich Unterschiede in der Mortalität, nämlich 22,1% vs. 12,2% 30-Tages-Mortalität (63).

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen weichen daher von den publizierten Daten ab. Als Hauptursache für die erhöhte Sterblichkeit wird von den Autoren eine inadäquate primäre Antibiotikatherapie genannt (63, 81). Daten zu der initial erfolgten antibiotischen Therapie wurden aber in dieser Arbeit nicht erhoben. Man könnte also vermuten, dass Patienten mit MRGN-Bakteriämie in der M3 teilweise eine initial wirksame Therapie erhielten, da die Ärzte aufgrund des individuellen Risikoprofils des jeweiligen Patienten sich für ein breiter wirksames Antibiotikum entschieden als im Standard vorgesehen.

Auch könnte das klinische Management innerhalb der Abteilung den klinischen Verlauf positiv beeinflussen: Die Patienten mit MRGN wurden tendenziell häufiger auf die Intensivstation verlegt, was auf einen schwereren Verlauf hindeuten kann. Jedoch resultierte daraus scheinbar keine erhöhte Sterblichkeit. Bei diesen Patienten könnte daher die Erstlinientherapie aufgrund der Resistenzen nicht vollständig wirksam gewesen sein, die rechtzeitige (teilweise intensivmedizinische) Intervention sowie eventuell die frühzeitige Umstellung hin zu einem breiter wirksamen Antibiotikum bei Nichtansprechen verhinderten dann jedoch eine erhöhte Sterblichkeit dieser Patienten.

Auch kann es der Fall sein, dass in Wirklichkeit eine höhere Sterblichkeit existiert, diese jedoch erst bei einer größeren Anzahl an untersuchten Patienten statistisch signifikant wird. Dies lässt sich letztlich nicht ausschließen.

## 5.4. Mikrobiologische Aspekte

### 5.4.1. Keimspektrum

Insgesamt betrug der Anteil an gramnegativen Erregern einer Bakteriämie in dieser Untersuchung 28%, was sich mit anderen Erhebungen aus der Literatur in etwa deckt (83). Auch die Verteilung der verschiedenen Keimspezies unter den gramnegativen Bakterien zeigt keine große Abweichung zu den üblichen Mustern in anderen Erhebungen (83), was auf eine Validität dieser Untersuchung schließen lässt.

Was jedoch auffällt, ist ein Anstieg des relativen Anteils an *Pseudomonas aeruginosa* (von 16 auf 27%), zulasten von *Enterobacter cloacae* Komplex (von 15 auf 8%) in dem relativ kurzen Beobachtungszeitraum von nur 2 Jahren zwischen 2015 und 2016.

Bei beiden Keimen handelt es sich um Erreger nosokomialer Infektionen, vor allem von Pneumonien, Harnwegsinfekten und Septikämien (49). Bei diesen Daten lässt sich nicht beurteilen, ob es sich lediglich um zeitliche und lokale Schwankungen handelt, oder ob sich tatsächlich ein Trend abzeichnet hin zu einem höheren Anteil an *Pseudomonas aeruginosa* als Erreger einer Bakteriämie. Um eine Aussage darüber treffen zu können, müssten die Daten über einen längeren Zeitraum erhoben werden.

Auch fällt im Vergleich der beiden Jahre auf, dass innerhalb von *Pseudomonas aeruginosa* der Anteil an MRGN von 8 auf 21% zugenommen hat, wohingegen der Anteil innerhalb von *E. coli* und *Enterobacter cloacae* Komplex zwischen den beiden Jahren abnahm. Bei *Pseudomonas* scheint es also nicht nur eine reine Zunahme des relativen Anteils an Bakteriämien gegeben zu haben, die Keime dieser Spezies scheinen auch resistenter geworden zu sein. Der zahlenmäßige Zuwachs könnte durch diese Zunahme der Resistenz eventuell erklärt werden, dass die resistenten Keime schwerer zu eliminieren und zu behandeln sind und sie deswegen einen Selektionsvorteil besitzen. In der europäischen Erhebung zwischen den Jahren 2013 bis 2016 ließ sich ein solcher Trend jedoch nicht erkennen, im Gegenteil war die Rate von kombinierten Resistenzen gegen mehrere Antibiotikagruppen bei *Pseudomonaden* zwischen 2013 und 2016 europaweit sogar rückläufig (48).

Falls es sich tatsächlich um eine sich fortsetzende lokale Zunahme von resistenten *Pseudomonas aeruginosa* als Erreger einer Bakteriämie handelt, könnte diese in Zukunft problematisch werden, da es sich bei diesem Keim um einen sehr umweltstabilen Erreger handelt, der zu schweren, auch letal verlaufenden nosokomialen Infektionen führen kann. Da es sich um einen Feuchtkeim handelt, der

schon in kleinsten Mengen Flüssigkeit überleben kann, spielt er auch bei den Beatmungs-assoziierten Pneumonien auf der Intensivstation eine bedeutende Rolle und hat einen Einfluss auf den Outcome der Patienten. Wie eine Studie aus Finnland über die Mortalität von Patienten mit einer Bakteriämie zeigt, verlaufen Infektionen der Blutbahn, die durch *Escherichia coli* und *Pseudomonas aeruginosa* hervorgerufen werden, signifikant häufiger tödlich als Infektionen durch andere Erreger (83). Außerdem besitzt dieser Keim eine hohe intrinsische Resistenz gegen viele Antibiotika (49), was die empirische antibiotische Therapie dieser Infektionen erschwert.

#### **5.4.2. *Klebsiella pneumoniae* als Resistenzträger**

Betrachtet man die relative Häufigkeit von MRGN innerhalb einer Keimspezies, so fällt auf, dass *Klebsiella* spp. häufiger die Kriterien für eine Klassifikation als MRGN erfüllt, als die anderen in dieser Arbeit untersuchten Keime. Etwas weniger als die Hälfte aller Bakteriämien durch *Klebsiella* spp. waren durch eine multiresistente *Klebsiella* verursacht, die als MRGN klassifiziert wurde (44% 2015 und 49% 2016), während insgesamt die relative Häufigkeit eines MRGN nur bei 17% bzw. 18% lag. Dies lässt sich mikrobiologisch erklären, dass *Klebsiellen* eine hohe Fähigkeit besitzen, Gene für eine ESBL aufzunehmen, in Plasmide oder das Genom zu integrieren und über den horizontalen Gentransfer untereinander weiterzugeben (84). Die erste ESBL bei einer *Klebsiella* spp. wurde schon 1985 nachgewiesen (85). Seitdem konnten verschiedene Gene bei *Klebsiella* identifiziert werden, die für eine ESBL codieren und für multiple Resistenzen verantwortlich sind (84). Diese resistenten Stämme führten in der Vergangenheit gelegentlich zu Ausbrüchen im stationären Bereich, zwischen den Ausbrüchen kam es auch immer wieder zu Verschiebungen der verursachenden Gene, zuletzt war in den 2000er Jahren oft eine CTX-M ESBL verantwortlich für phänotypisch multiresistente *Klebsiellen* (84, 86). Auch sind *Klebsiellen* häufig Träger von AmpC-Genen, die für Betalaktamasen mit erweitertem Wirkspektrum codieren und nicht durch Beta-Laktamase-Inhibitoren beeinflussbar sind (57). Die Besonderheit ist hierbei, dass *Klebsiella* in der Lage ist, diese Gene entweder in ihr chromosomales Genom zu integrieren und zu überexprimieren oder in den Plasmiden zu vervielfältigen (84).

Durch die wachsende Anzahl von ESBL-produzierenden *Klebsiella* spp. musste in der Vergangenheit häufig auf Carbapeneme als letzte mögliche Therapieoption

zurückgegriffen werden. In der Folge traten vermehrt carbapenemresistente Stämme auf, die hauptsächlich durch KPC-Expression ihre Resistenz ausbilden (84). Seither sind Carbapenemase-produzierende Klebsiellen ein zunehmendes Problem.

Was diese Bakterienspezies im Gegensatz zu anderen Enterobakterien so problematisch in Hinsicht auf Multiresistenz macht, ist ihre Fähigkeit, Gene durch horizontalen Gentransfer (Konjugation) untereinander weiterzugeben, was die schnelle Verbreitung von Resistenzen zur Folge hat (84). Dazu sind andere Bakterien zwar auch in der Lage, jedoch scheint *Klebsiella* hierbei eine höhere Aktivität zu besitzen (84).

#### **5.4.3. MRGN-Klassifikation und Carbapenemresistenz**

Ein weiterer interessanter Aspekt ist, dass der Anteil an Keimen mit einer 3 oder 4 MRGN Klassifikation in den beiden Jahren zwar annähernd gleich ist, es zwischen den beiden Jahren aber eine Verschiebung von 3 MRGN zu 4 MRGN gab. Während in 2015 noch 16,0% aller Keime ein 3 MRGN und 1,3% ein 4 MRGN waren, handelte es sich in 2016 bei 12,8% der Keime um einen 3 MRGN und bei 5,0% um einen 4 MRGN. Praktisch bedeutet dies eine Zunahme der Carbapenemresistenz, da per definitionem dies das entscheidende Kriterium zwischen 3 und 4 MRGN ist. In der Analyse der Resistenzen gegen die einzelnen Leitsubstanzen zeigte sich hier auch ein Anstieg der Meropenem-Resistenzrate von 2 auf 7%, jedoch stieg auch der Anteil an nicht klassifizierbaren und daher nicht getesteten Keimen. Nimmt man lediglich die auch tatsächlich getesteten Keime als Grundgesamtheit, so nahm die Resistenzrate von 2 auf 7% zu, dieses Ergebnis stimmt mit dem Anstieg des Anteils von 4 MRGN überein. Bei den Resistenzen gegen Imipenem zeigte sich nur eine kleinere Veränderung von 9 auf 11% aller Keime bzw. 10 auf 11% der getesteten Keime. Da jedoch der Nachweis der Resistenz gegen eines der beiden Carbapeneme ausreicht, um den Keim als 4 MRGN zu klassifizieren, passen auch diese Zahlen in das Gesamtbild. Das weitaus häufigere Auftreten einer Resistenz gegen Imipenem als gegen Meropenem lässt sich durch den häufigeren Einsatz der erstgenannten Substanz im klinischen Alltag, vor allem in den vergangenen Jahren, erklären. Wenn zu dieser Zeit sich für eine Behandlung mit einem Carbapenem entschieden wurde, dann wurde zunächst Imipenem eingesetzt, Meropenem galt als Reserveantibiotikum, wahrscheinlich auch aufgrund des höheren Preises.

Ob diese Entwicklung hin zu einer vermehrten Carbapenemresistenz sich fortsetzt oder ob es sich um eine zufällige Schwankung zwischen den beiden Jahren handelt, lässt sich anhand unserer Daten nicht beurteilen und sollte gegebenenfalls weiter beobachtet werden. Jedenfalls ist diese beobachtete Zunahme, ob tatsächlich oder zufällig, gegen den europäischen Trend, der eine Abnahme der Carbapenemresistenzen zwischen 2013 und 2016 verzeichnete (48).

### **5.5. Allogene HSCT als Risikofaktor für MRGN-BSI**

Sowohl die univariate als auch die multivariate Analyse zeigte einen statistisch signifikant höheren Anteil an MRGN in der Blutkultur bei Patienten mit allogener HSCT, im Vergleich zu nicht transplantierten Patienten.

Dies lässt sich durch verschiedene Aspekte erklären:

Zum einen wird eine allogene HSCT hauptsächlich bei Patienten mit einer akuten myeloischen Leukämie als kurativer Therapieansatz durchgeführt (12). Bei malignen Lymphomen und dem multiplen Myelom, bei denen die Patienten im Durchschnitt für gewöhnlich älter sind, stellt sie nur die Alternative nach Versagen der vorherigen Therapie dar und wird seltener durchgeführt, zuvor wird oftmals eine autologe HSCT präferiert (12, 87, 88). Bei dieser Form der Stammzelltransplantation zeigte sich in dieser Arbeit jedoch kein Unterschied bezüglich des Auftretens von MRGN. Allerdings lassen die Ergebnisse dieser Untersuchung vermuten, dass die Hauptdiagnose des Patienten nicht der alleinige Grund für den festgestellten Unterschied zu sein scheint, da in der univariaten Auswertung kein signifikant höherer Anteil an MRGN bei Patienten mit Leukämie und deren Vorstufen zu sehen war.

Eine weitere Erklärung können die vorausgegangenen Therapien der Patienten mit allogener HSCT bieten: Im Falle einer AML sieht das Therapieschema, wie es an der Universitätsmedizin durchgeführt wird, zunächst eine remissions-induzierende Chemotherapie vor, die zu Phasen der Neutropenie und einem hohen Risiko für Infektionen führt (12). Eine der wichtigsten und häufigsten Komplikationen einer intensiven Chemotherapie mit Neutropenie stellt die Infektion dar. Eine Infektion und der Verdacht auf solche mit unklarem Fokus führt zu dem Einsatz von breit wirksamen Antibiotika der Erstlinientherapie, wie Piperacillin/Tazobactam und Ceftazidim.



Im Rahmen der HSCT erhalten die Patienten eine myeloablative Konditionierungstherapie, die wiederum zu einer langen Neutropenie-Phase von zwei bis drei Wochen führt. Wie die multivariate Analyse gezeigt hat, scheint die Neutropenie an sich jedoch nicht mit einem höheren Risiko für eine Bakteriämie durch MRGN assoziiert, also scheinen die Patienten noch durch andere Gegebenheiten für eine MRGN-BSI prädisponiert zu sein.

Da diese Patienten durch die Therapie wiederholt Phasen der Neutropenie durchlaufen, steigt die Wahrscheinlichkeit, dass eine Antibiotikatherapie notwendig wird, die wiederum die Entwicklung von Resistenzen triggert. Dies kann zum einen die verursachenden Erreger betreffen, die in einem persistierenden Fokus überdauern und bei erneuter Phase eines geschwächten Immunsystems reaktiviert werden, oder Bakterien der Darmflora, die dort kolonisierend wachsen, jedoch später in die Blutbahn übertreten und eine systemische Infektion verursachen können. Bei einer Chemotherapie wird die Darmschleimhaut geschädigt und die natürliche Barriere gestört, was den Übertritt der kolonisierenden Erreger in die Blutbahn erleichtert. In vorausgegangenen Studien jedenfalls wurde schon des öfteren publiziert, dass die Kolonisation des Darms mit multiresistenten Erregern einen unabhängigen Risikofaktor für eine Bakteriämie durch diese darstellt (27, 47). Auch in dieser Arbeit zeigte sich dieses Phänomen.

Auch machen diese wiederholten aggressiven Chemotherapien lange Phasen eines stationären Aufenthaltes notwendig, was auch das Risiko für nosokomiale Infektionen beziehungsweise Kolonisation steigert.

Neben den neutrophilen Granulozyten, die sich innerhalb von Wochen nach der Transplantation erholen, tritt vor allem bei der allogenen HSCT eine verlängerte Defizienz vor allem des spezifischen Immunsystems auf (89, 90). So ist bei Patienten auch nach 24 Monaten noch eine Lymphopenie zu finden: Sowohl CD8+ als auch CD4+ T-Zellen sind nach dieser Zeit noch vermindert nachzuweisen, hier sowohl naive als auch terminal differenzierte, sowie Gedächtniszellen (89). Bei B-Zellen ist beschrieben, dass sich die naiven Zellen nach sechs Monaten wieder normalisiert haben, die Gedächtniszellen jedoch auch zwei Jahre nach allo-HSCT unter dem Level eines Gesunden blieben (89).

Zellen des unspezifischen Immunsystems wie die natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) und Neutrophilen zeigten in Untersuchungen hingegen eine relativ rasche Erholung,

genauso wie Makrophagen sowie das Komplementsystem (90). Antigenpräsentierende Zellen der Mukosa wie Langerhanszellen zeigten eine eingeschränkte Funktion im Rahmen von Chemotherapie und später GvHD (90). Dieses Phänomen könnte also das gesteigerte Risiko für Patienten auch längere Zeit nach der allo-HSCT erklären. Bei der autologen HSCT ist eine Defizienz des Immunsystems in diesem Ausmaß nicht beschrieben.

### **5.5.1. Fluorchinolon-Prophylaxe**

Eine weitere Besonderheit von Patienten mit allogener HSCT ist die Verabreichung einer Fluorchinolon-Prophylaxe. In der Universitätsmedizin Mainz erhalten standardmäßig die Patienten, die eine allogene HSCT durchlaufen, von Beginn der Konditionierung bis zum Ende der Neutropenie Ciprofloxacin 500mg zweimal täglich per os, während Patienten in der autologen HSCT oder unter einer anderen Chemotherapie eine solche Prophylaxe nicht routinemäßig erhalten. Des Weiteren erhalten die Patienten noch Aciclovir bis zum Tag +365 plus Posaconazol als Virus- und Pilzprophylaxe nach der Transplantation und Trimethoprim/Sulfamethoxazol als *Pneumocystis-jirovecii*-Prophylaxe. Letztere wird jedoch auch bei Patienten, die eine autologe HSCT unterlaufen, durchgeführt.

Da Aciclovir ein Virostatikum ist und Posaconazol ein Antimykotikum, und eine Auswirkung auf die Resistenzentwicklung der Bakterien daher eher unwahrscheinlich ist, sollte hier das Hauptaugenmerk auf die Fluorchinolon-Prophylaxe gelegt werden. Wie in 2.3. ausführlicher beschrieben, werden Resistenzen auch durch den Einsatz von Antibiotika getriggert, da diese einen Selektionsdruck erzeugen hin zu einem Überlebensvorteil für, gegen diese Antibiotika resistente, Erreger. Von dieser Hypothese ausgehend müsste also der routinemäßige Einsatz von Ciprofloxacin zu einer verbreiteten Resistenz gegen dieses in dem Subkollektiv führen. Außerdem sind Resistenzen gegen Beta-Laktam-Antibiotika und Fluorchinolonen häufig in benachbarten Genloci auf einem Plasmid codiert (57). Besitzt der Keim ein solches Plasmid, so hat er während der Fluorchinolon-Prophylaxe einen Selektionsvorteil, wodurch vermehrt Keime mit einer Koresistenz gegen Beta-Laktam-Antibiotika und Ciprofloxacin entstehen.

Nimmt man diese Erkenntnisse zusammen, so hat man eine plausible Erklärung für das Zustandekommen der höheren Prävalenz von MRGN in der Blutkultur bei

Patienten nach oder unter allogener HSCT, da ein MRGN durch die Koresistenz gegen Beta-Laktam-Antibiotika und Fluorchinolone definiert ist. Verschiedene Untersuchungen zu dieser Thematik zeigten ebenfalls, dass die Prophylaxe mit Fluorchinolonen mit einer höheren Resistenzrate der gramnegativen Erreger assoziiert zu sein scheint. Es traten vermehrt multiresistente Stämme auf, obwohl der Gebrauch anderer breit wirksamer Antibiotika in dem gleichen Zeitraum stabil blieb (91, 92). Bei den beiden Untersuchungen wurde die Prävalenz von Fluorchinolonresistenz vor beziehungsweise nach Einführung einer flächendeckenden Prophylaxe verglichen.

Eine routinemäßige antibakterielle Prophylaxe mittels Fluorchinolonen (Levofloxacin oder Ciprofloxacin) wurde 2007 von der European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) für Patienten mit akuter Leukämie und Patienten, die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation erhalten sollen, empfohlen (Empfehlungsgrad IA) (93). Die Prophylaxe soll vor Start der Chemotherapie bis zum Ende der Neutropenie durchgeführt werden (93). Die Empfehlung stützte sich auf zwei Placebo-kontrollierte, doppelt-verblindete, randomisierte klinische Studien (n=2325 Probanden) und eine Metaanalyse (n=1409 Probanden) (93). In diesen konnte eine Reduktion sowohl der Gesamtmortalität als auch der Mortalität durch Infektionen nachgewiesen werden, genauso ein Rückgang der Fieberepisoden, bakterieller Infekte und dem Einsatz kalkulierter Antibiotikatherapie (93). Auch außerhalb Europas wird in vielen Ländern eine Prophylaxe mit Fluorchinolonen empfohlen.

Seit Einführung der Prophylaxe fanden weitere Untersuchungen zur Re-Evaluation dieser Maßnahme statt. Dabei wurden die Endpunkte von Patienten in einer Chemotherapie-induzierten Neutropenie nach Einführung der Prophylaxe mit Patienten aus dem Zeitraum davor, die noch keine erhalten hatten, verglichen, so zum Beispiel eine Untersuchung von Garnica et al. (94). Hier ergaben sich positive Effekte auf Komplikationen bei neutropenen Patienten. So zeigte sich bei den Patienten, die eine Prophylaxe erhalten hatten, weniger Fälle von Mukositis, Fieber und Bakteriämien, sowie eine verkürzte Dauer der neutropenen Phase (9 vs. 11 Tage,  $p=0,02$ ), die sich aber auch von den Autoren nicht durch die Antibiotikaprophylaxe erklären lässt (94). Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes betrug im Mittel 2 Tage weniger ( $p=0,002$ ), auch die Dauer einer antibiotischen Therapie war im Mittel von 8 auf 11 Tage verkürzt (94).

Auf der anderen Seite zeigte sich jedoch ein negativer Effekt auf die die Resistenzlage gegenüber Fluorchinolonen. In dieser Untersuchung wurde ein Anstieg der

Resistenzrate sowohl bei gramnegativen als auch bei grampositiven Bakterien beobachtet ( $p=0,03$ ) (94). Die Resistenzlage im gesamten Krankenhaus blieb hingegen im gleichen Zeitraum stabil, was für einen kausalen Zusammenhang mit der Prophylaxe spricht. Ein Anstieg der Inzidenz von ESBL-PE hingegen wurde sowohl bei den Patienten mit Prophylaxe als auch bei anderen hämato-onkologischen Patienten, die zur gleichen Zeit behandelt wurden, jedoch keine Prophylaxe erhalten hatten, beobachtet (94).

Auch eine Untersuchung von Lopes et al. zeigte bei Patienten in der Neutropenie im Rahmen einer allogenen HSCT einen Anstieg der Fluorchinolon-Resistenzen, im Vergleich der Jahre 2007 und 2008 (vor Einführung der Prophylaxe) mit den Jahren 2010 und 2011 (nach Einführung der Prophylaxe): im gramnegativen Bereich stieg die Resistenzrate gegenüber Fluorchinolonen von 21,4% auf 60,7% ( $p=0,0163$ ), im grampositiven von 55,6% auf 82,9% ( $p=0,0025$ ), insgesamt stieg die Resistenzrate von 46,0% auf 76,5% ( $p=0,0002$ ) (91).

Im Jahr 2018 veröffentlichte die ECIL eine kritische Bewertung in Form eines systematischen Reviews mit dem Ziel der Re-Evaluation ihrer bisherigen Empfehlung. Eingeschlossen wurden sowohl randomisierte kontrollierte Studien als auch Beobachtungsstudien (95). In der Metaanalyse der Daten ergab sich kein Effekt der Fluorchinolon-Prophylaxe auf die Gesamtsterblichkeit bei Patienten in der Neutropenie mit hämato-onkologischen Erkrankungen und Patienten, die eine HSCT erhielten (gepoolte OR 1,01; 95%CI 0,73–1,41) (95). Es zeigte sich jedoch ein positiver Effekt auf die Häufigkeit des Auftretens einer BSI (gepoolte OR 0,57; 95%CI 0,43–0,74) und des Auftretens von Fieber in der Neutropenie (gepoolte OR 0,32; 95%CI 0,20–0,50) (95). Nur in der Gruppe der Patienten mit akuter Leukämie und allogener HSCT zeigte sich eine Reduktion der Mortalität bei Durchführung der Prophylaxe (95).

In einigen Studien, die in diesem Review eingeschlossen waren, ergab sich außerdem bei den Patienten mit der Prophylaxe ein erhöhtes Risiko der Kolonisation mit Fluorchinolon-resistenten oder multiresistenten Keimen (95). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die positiven Effekte einer Durchführung der Prophylaxe individuell in jedem Zentrum gegen die positive Selektion resistenter Keime abgewogen werden sollte (95).

Auch in anderen Leitlinien, wie zum Beispiel den amerikanischen, wird eine Fluorchinolon-Prophylaxe ausdrücklich nur für besonders gefährdete Patienten

empfohlen, bei denen eine Phase der Neutropenie länger als 7 Tage und mit einer Neutrophilenzahl unter 100/µl zu erwarten ist (41).

### **5.5.2. GvHD und Kolonisation des Darms mit MDR**

Eine weitere häufige Komplikation, die die allogene HSCT von anderen Therapieformen unterscheidet, ist die GvHD. Sie führt bei Befall des Darms zu Schäden in der Schleimhaut, was den Übertritt von Mikroben aus dem Darm in die Blutbahn fördert:

In einer Untersuchung von Mori et al. wurden Risikofaktoren für das Auftreten einer BSI nach allo-HSCT untersucht (96). Hier zeigte sich eine positive Korrelation zwischen einer akuten GvHD mit Befall des Darms und dem Auftreten einer BSI (OR 8,82; 95% CI 3.99-19,5;  $p < 0,0001$ ) (96). Außerdem war ebenso die Schwere und das Nichtansprechen auf die initiale Therapie der GvHD mit einem erhöhten Risiko für eine BSI assoziiert (96).

Gleichzeitig erhalten diese Patienten im Rahmen der Transplantation eine antibiotische Prophylaxe mit Fluorchinolonen (siehe 5.5.1.). Außerdem ist bei diesen Patienten meist nicht die allogene Transplantation die erste Therapie, sondern ihr gehen weitere Chemotherapiezyklen voraus, so wie bei der AML (12). Während dieser erkrankten Patienten unter Umständen an Fieber in der Neutropenie, weswegen sie im Vorfeld schon breit wirksame Antibiotika erhalten haben können. Die antibiotischen Therapien beeinflussen jedoch das Mikrobiom des Darms in seiner Diversität (97) und können zu Besiedlung des Darms durch multiresistente Keime wie *E. coli* führen (98).

In einer Untersuchung von Bilinski et al. wiederum hatten Patienten mit MDR-Kolonisation des Darmes ein erhöhtes Risiko für eine akute GvHD mit Beteiligung des Darms und auch für einen schweren Verlauf der GvHD (99). Es handelte sich hierbei um multiresistente Erreger wie MRSA, VRE, ESBL-PE und Carbapenemase-produzierende Klebsiellen (99).

Die Kolonisation mit MDR scheint also zu einem vermehrten Auftreten einer GvHD des Darmes zu führen, was wiederum das Risiko einer BSI bei Patienten mit allogener HSCT erhöht (96, 99). Als Fokus dieser BSI kommt wiederum der Darm in Betracht: genotypische Analysen der nachgewiesenen Bakterien bei hämato-onkologischen

Patienten konnten die kolonisierenden Bakterien des Darms als Quelle der BSI bestätigen (100).

### **5.5.3. MDR und fäkaler Mikrobiomtransfer (FMT)**

Eine Untersuchung von Bilinski et al. ergab, dass die Besiedelung des Darms mit einem antibiotikaresistenten Erreger unter Patienten mit allogener HSCT zu einer gesteigerten, vom Krankheitsrezidiv unabhängigen Mortalität und zu einem signifikant verringerten Gesamtüberleben führt (99). Diese Untersuchung beschränkte sich nicht auf gramnegative Erreger, die Patienten wurden auf die Besiedelung des Darms mit MRSA, VRE, ESBL-PE und Carbapenemase-produzierende Enterobakterien untersucht (99).

Wie in 2.1.8. ausführlicher beschrieben, zeigte sich außerdem in einigen Studien eine Assoziation zwischen der Kolonisation des Darms mit multiresistenten Erregern und dem Auftreten einer BSI durch diese Erreger, außerdem besteht bei kolonisierten Patienten, die eine allogene HSCT erhalten hatten, ein erhöhtes Risiko für eine akute GvHD, vor allem des Darms (siehe 5.5.2.) (47, 99, 101).

Auch scheint die Zusammensetzung des Mikrobioms bzw. dessen Diversität einen Einfluss auf die Mortalität nach allogener HSCT zu haben: Je niedriger die Diversität, desto höher die 3-Jahres-Mortalität (102). Diese Ergebnisse ließen sich in einer anderen Untersuchung von Peled et al. nicht reproduzieren, dort konnten jedoch bestimmte Bakterienspezies wie *Eubacterium limosum* identifiziert werden, die zu einem geringeren Rückfallrisiko der malignen Erkrankung beziehungsweise einem verringertem Risiko der Progression führten (103).

Die Diversität des Mikrobioms wird wiederum negativ beeinflusst von bestimmten antibiotischen Therapieregimen, zum Beispiel die unter anderem auch die in der Hämato-Onkologie der Universitätsmedizin Mainz regelmäßig eingesetzten Antibiotika wie Ceftazidim, Piperacillin/Tazobactam und Ciprofloxacin (97). Auch führen Chemotherapeutika zu einer verminderten Diversität (104).

Als ein Ansatz zur Verbesserung des Outcomes der Patienten kommt daher ein fäkaler Mikrobiomtransfer (FMT) in Betracht: mit diesem könnte gezielt die Diversität des Mikrobioms gesteigert und bestimmte, günstige Bakterienstämme angesiedelt werden.

Theoretisch müsste dies dann zu einer Verbesserung des Überlebens, einem geringeren Risiko für BSI und BSI durch multiresistente Erreger führen.

Diese Behandlungsmöglichkeit wurde und wird bisher in Studien getestet: In einem Mausmodell konnte gezeigt werden, dass durch FMT VRE aus dem Darm eradiziert werden konnten (105). Bilinski et al. konnten in einer prospektiven Studie die Wirksamkeit und Sicherheit von fäkalem Mikrobiomtransfer auf die Kolonisation des Darms mit antibiotikaresistenten Bakterien nachweisen (106). In 15 von 25 Fällen (60%) wurde nach einem Monat eine vollständige Dekolonisation erreicht, nach 6 Monaten war in 13 von 14 Fällen (90%) kein antibiotikaresistenter Stamm im Stuhl mehr nachweisbar (106).

## **5.6. Kolonisation und Screening**

Wie oben schon ausführlich beschrieben, stellt die Besiedlung beziehungsweise vorausgegangene Infektionen durch MRGN einen unabhängigen Risikofaktor für eine Bakteriämie durch diese Keime dar (101). Auch in dieser Untersuchung ergab sich eine starke, statistisch signifikante Korrelation zwischen der Besiedlung und der Bakteriämie. Jedoch handelt es sich hierbei um eine kleine Fallzahl, da kein routinemäßiges Screening in dieser Abteilung durchgeführt wird. Ob es sich tatsächlich um einen unabhängigen Risikofaktor handelt, darüber kann man im Rahmen dieser Analyse keine Aussage treffen. Auf dem Boden der bisherigen publizierten Studien zu diesem Thema erscheint ein Screening bei Risikopopulationen jedoch sinnvoll (96, 99, 101). Vor allem die Patienten, die eine Stammzelltransplantation durchlaufen, sind aus den in 5.5. erläuterten Gründen gefährdet, durch die schon im Körper vorhandenen multiresistenten Erreger eine Bakteriämie zu entwickeln. Aber auch Patienten, die eine aggressive Chemotherapie erhalten, durchlaufen mitunter lange Phasen der Neutropenie, was sie zu einer besonderen Risikogruppe für Infektionen macht. Vor der Einleitung einer solchen Therapie scheint es also sinnvoll, im Vorfeld ein Screening auf multiresistente Erreger durchzuführen, und die Vorbefunde aus früheren Aufenthalten auf einen Nachweis einer Infektion durch einen solchen Erreger zu berücksichtigen, sodass im Falle einer Infektion beziehungsweise eines Fiebers in der Neutropenie sofort eine erweiterte empirische antibiotische Therapie eingeleitet werden kann. Auch in den Empfehlungen der AGIHO und DGHO für Fieber in der Neutropenie mit unklarem Fokus bei Patienten mit maligner Erkrankung wird die

Kolonisation mit ESBL-PE bei der Entscheidung der kalkulierten antibiotischen Therapie berücksichtigt: Hat ein Patient ein hohes Risiko (Neutropenie länger als 7 Tage, oder <21 Punkte im MASCC Score (107)), und ist bei ihm zusätzlich eine Kolonisation mit ESBL-PE bekannt, so wird als kalkulierte Therapie ein Carbapenem empfohlen (40). Dies sollte sich positiv auf die Mortalität auswirken und die Dauer des Aufenthaltes verkürzen (81, 99). Bei den wichtigen grampositiven Erregern wie MRSA und VRE wird dies schon routinemäßig durchgeführt, es sollte also auf Seiten der Probengewinnung kein viel größerer Aufwand nötig sein, um auch die MRGN mit einzubeziehen.

Die Literatur hierzu bezieht sich bisher nur auf Patienten in der Neutropenie beziehungsweise unter einer allogenen HSCT. In dieser Untersuchung konnte jedoch eine Erhöhung des Risikos für das gesamte Kollektiv in der III. Medizinischen Klinik gezeigt werden aufgrund der kleinen Fallzahl, von denen 33% keine Neutropenie zeigten und 72% nicht allogenen transplantiert wurden oder waren. Ob sich diese Assoziation nur in diesen beiden Subgruppen zeigt, oder ob sie auch in den anderen Gruppen nachweisbar sein wird, müsste dafür bei jedem Patienten ein Screening auf diese Keime durchgeführt werden, um eine genügend große Fallzahl zu generieren.

Das RKI empfiehlt bisher nur ein Screening auf 4 MRGN für Patienten, die „Kontakt zum Gesundheitssystem in Ländern mit endemischem Auftreten von 4 MRGN in den letzten 12 Monaten“ (108) hatten, bei denen „Kontakt zu Patienten, für die eine Besiedlung mit 4 MRGN nachgewiesen wurde (Pflege im gleichen Zimmer)“ (108) sowie „Patienten mit einem stationären Krankenhausaufenthalt (> 3 Tage) in den zurückliegenden 12 Monaten in einer Region mit erhöhter 4 MRGN-Prävalenz“ (108). Dabei wird jedoch nicht auf die Grunderkrankung der Patienten eingegangen (108).

Bei bisher publizierten Untersuchungen zur Sensitivität und Spezifität eines Screenings als prognostische Voraussage einer Infektion mit MDRGN ergab Werte zwischen 29 und 100% (109).

Konkrete Untersuchungen, die das Kosten-Nutzen-Verhältnis kalkulieren oder eine Number Needed to Screen berechnen, sind jedoch kaum publiziert, besonders nicht für Patienten in der Hämato-Onkologie. Das RKI empfiehlt lediglich, dass für jede Region beziehungsweise jedes Krankenhaus ein individuelles Risiko ermittelt werden soll, und falls ein Patient in einer Einrichtung mit erhöhtem Risiko behandelt wurde, dieser auf 4 MRGN gescreent werden sollte (108).



Versucht man aus dieser Arbeit die absolute Risikoreduktion und daraus eine Number Needed to Screen zu errechnen, so ergibt sich für nicht kolonisierte Patienten ein Risiko von  $6/27=22\%$ . Das Risiko für kolonisierte Patienten beträgt  $14/19=74\%$ . Dies ergibt eine absolute Risikoreduktion von 52%, was eine Number Needed to Screen von etwa 2 Patienten ergeben würde. Hier muss jedoch ausdrücklich betont werden, dass dies nicht das primäre Ziel der Arbeit war, diese Daten zu berechnen, und die oben durchgeführte Berechnung auf einem einfachen Rechenmodell beruht und daher nicht Grundlage für weiterreichende Entscheidungen sein sollte. Um eine Entscheidung zu fällen, ob ein Screening für alle Patienten der Hämato-Onkologie in Mainz eingeführt werden soll, sollten weitere, vergleichende Untersuchungen mit einer größeren Fallzahl durchgeführt werden. Auch müssten die Kosten für die Probengewinnung und -auswertung (Personal, Material etc.) gegen mögliche Kosteneinsparungen (ggf. weniger oder kürzere Intensivaufenthalte, weniger Behandlungstage im Krankenhaus etc.) aufgewogen werden.

## 5.7. Kalkulierte Antibiotikatherapie

Für einen Rückschluss auf die theoretische Wirksamkeit der kalkulierten Antibiotikatherapie anhand der in-vitro-Resistenztestung wurde jeweils der resistensteste Keim eines Patienten ausgewertet und die Resistenzrate auf alle Patienten mit Bakteriämie (n=507) hochgerechnet, sodass sich Mindestraten an Resistenz ergaben, die in Abbildung 7, Kapitel 4 dargestellt sind. Die tatsächlichen Resistenzraten fallen wahrscheinlich höher aus, da auch unter den grampositiven Erregern Resistenzmechanismen gegen die getesteten Antibiotika vorkommen. So gilt Ceftazidim grundsätzlich als unzureichend wirksam im grampositiven Bereich (51): Koagulase-positive *Staphylokokken* (*Staph. aureus*) sind normalerweise sensibel gegenüber Beta-Laktam-Antibiotika (Ausnahme: Ceftazidim), jedoch bilden 90% der Keime in Krankenhäusern eine Penicillinase, die jedoch durch Beta-Laktam-Inhibitoren kontrollierbar ist (51). Methicillin-resistente *Staph. aureus* sind nicht nur gegen Methicillin resistent, der zugrundeliegende Resistenzmechanismus führt auch zu einer Resistenz dieser Keime gegenüber anderen Beta-Laktam-Antibiotika. Die MRSA-Prävalenz in Deutschland betrug im Jahr 2015 12,1% , im Jahr 2016 10,6% (110). Weiterhin besitzen MRSA auch häufig eine Resistenz gegenüber Ciprofloxacin,

laut RKI betrug die Resistenzrate von *Staph. aureus* im Jahr 2015 79,7% und im Jahr 2016 75,5% (110).

Koagluase-negative *Staphylokokken* wie beispielsweise *Staph. epidermidis*, *haemolyticus* und *hominis* besitzen dagegen per se häufiger Resistenzen, die mit einem MRSA vergleichbar sind. Allerdings sind diese Bakterien auch weniger pathogen und kommen in der Blutkultur gelegentlich auch als Kontamination vor, da sie Bestandteil der normalen Hautflora sind.

Während *Streptokokken* der Gruppe A und B grundsätzlich sensibel gegenüber Penicillinen und Cephalosporinen sind (die Wirkung von Ceftazidim im grampositiven Bereich gilt als unzureichend), und als multisensibel gelten, besitzen *Enterokokken* eine hohe intrinsische Resistenz gegen viele Antibiotika, darunter auch Cephalosporine (sog. Enterokokkenlücke), wodurch Ceftazidim von vornherein als unwirksam gegen diese Keime gilt. Amino- und Acylureidopenicilline gelten als wirksam, Fluorchinolone besitzen eine schlechte Wirksamkeit gegenüber Enterokokken (51).

Auf das Gesamtkollektiv bezogen, zeigt sich insgesamt noch eine recht ausreichende theoretische Wirksamkeit gegenüber den Erregern gramnegativer Bakteriämien. Ein flächendeckender Wechsel hin zu Antibiotika mit breitem Wirkspektrum wie den Carbapenemen scheint, wenn man vor allem auch die Gefahr der Resistenzentwicklung berücksichtigt, nicht gerechtfertigt. Es müssen aber individuell Gruppen identifiziert werden, die besonders gefährdet sind, eine Bakteriämie durch MGRN zu entwickeln.

Eine Subgruppe, die hierfür in Betracht zu ziehen ist, sind Patienten mit Nachweis einer Kolonisation des Darms mit MRGN, da diese, wie oben ausführlich beschrieben, sowohl in dieser Arbeit als auch in anderen als Risikofaktor für BSI durch diese Erreger identifiziert wurden (47, 101, 111). Vor allem bei Patienten, die eine allogene HSCT durchlaufen, stellt die Kolonisation ein Risikofaktor für erhöhte Sterblichkeit, BSI und schwere GvHD dar (99, 112).

Für die Subgruppe der Patienten mit allogener HSCT in Verbindung mit Kolonisation des Darmes mit MRGN sollte daher eine alternative Erstlinientherapie erwogen und evaluiert werden. Dabei beachtet werden sollte, dass sich in dieser Untersuchung kein statistisch signifikanter Unterschied im klinischen Verlauf zwischen Patienten mit oder ohne MRGN-Bakteriämie zeigte. Lediglich in der Tendenz zeigte sich bei Patienten mit

einer MRGN-Bakteriämie eine höhere Rate an Intensivaufenthalten als bei Patienten mit sensiblen Erregern in der Blutkultur.

Bisher werden von der vierten ECIL aus dem Jahr 2011 eine de-eskalierende, das heißt eine Therapie mit zunächst sehr breit wirksamen, auch multiresistente Erreger abdeckenden Antibiotika, nur für Patienten mit schwerem klinischen Verlauf, einer bekannten Kolonisation oder stattgehabten Infektion durch multiresistente Erreger empfohlen (111). Im Verlauf sollte diese dann nach dem jeweiligen Antibiogramm de-eskaliert werden und ein weniger breit wirksames Antibiotikum eingesetzt werden, auf das der nachgewiesene Keim sensibel getestet wurde (111). Diese Richtlinie gilt jedoch nur für Patienten in neutropenem Fieber. Auch soll bei der Entscheidung die Resistenzlage der jeweiligen Abteilung berücksichtigt werden.

Patienten mit Zustand nach oder unter allogener HSCT werden hingegen nicht gesondert erwähnt. Nach unseren Ergebnissen ergab sich für diese Patienten jedoch ein erhöhtes Risiko, eine Bakteriämie durch MRGN zu erleiden, unabhängig davon, ob sie neutropen sind oder nicht. Ob diese Risikosteigerung ausreichend für eine Anpassung der Erstlinientherapie für diese Patienten ist, sollte weiter evaluiert werden, beziehungsweise sollte diese Subgruppe zunächst noch näher untersucht werden, um eine feinere Unterscheidung und damit gezieltere Therapie zu ermöglichen.

## **5.8. Kritische Aspekte**

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, um mögliche Risikofaktoren für das Auftreten einer Bakteriämie durch MRGN zu identifizieren. Da mit schon vorhandenen Daten gearbeitet wurde, waren diese teilweise nicht vollständig, so lag nur für wenige Patienten ein Screeningabstrich auf Kolonisation des Patienten mit MRGN zum Zeitpunkt des Auftretens der Bakteriämie vor. Trotz der kleinen Fallzahl (n=46) ergab sich jedoch eine statistisch signifikante Korrelation mit dem Auftreten einer MRGN-Bakteriämie. Um dieses Ergebnis allerdings in der multivariaten Analyse auf Unabhängigkeit zu überprüfen, war diese Fallzahl zu klein. In anderen Publikationen wurde in der Vergangenheit schon ein Zusammenhang zwischen Besiedelung und Infektion multiresistenter Erreger bei Subgruppen hämato-onkologischer Patienten nachgewiesen, diese konzentrierten sich jedoch entweder nur auf bestimmte Patientengruppen, wie zum Beispiel Patienten

in der Neutropenie oder unter Stammzelltransplantation. Von daher wäre es interessant gewesen zu erfahren, ob sich diese Ergebnisse auch auf das Gesamtkollektiv der hämato-onkologischen Patienten übertragen lassen, was durch die lückenhaften Daten jedoch nicht möglich war.

Eine weitere Anmerkung wert ist auch, dass es sich bei dem untersuchten Patientenkollektiv lediglich um Patienten mit gramnegativem Keimnachweis in der Blutkultur handelt, was insgesamt nur 38% aller Patienten mit positiver Blutkultur ausmacht. Zum Zeitpunkt der Blutabnahme und des Beginns der kalkulierten Therapie ist die Gramfärbung des Keims jedoch noch nicht bekannt.

Die Betrachtung aller Patienten der III. Medizinischen Klinik ist einerseits eine Stärke, da sie sich nicht nur auf eine einzelne Gruppe von Patienten konzentriert. Nachteil hierbei ist jedoch die Heterogenität des Kollektivs. Wie in Kapitel 4 beschrieben, handelt es sich um eine Vielfalt an Hauptdiagnosen, die aufgrund der Fallzahl in Gruppen eingeteilt wurden, die in sich sehr heterogen sind. So wurde in der Gruppe „Lymphom“ zum Beispiel sowohl Morbus Hodgkin als auch NHL eingeordnet, auch wurde nicht zwischen aggressivem und indolentem NHL unterschieden. Die daraus resultierenden kleinen Gruppen hätten eine brauchbare statistische Analyse unmöglich gemacht. Ob es innerhalb dieser Gruppen einen Unterschied bezüglich des Risikos für eine MRGN-Bakteriämie gibt, lässt sich anhand von dieser Untersuchung also nicht sagen. Dies war aber jedoch nicht das primäre Ziel, es sollten allgemeine Gruppen mit erhöhtem Risiko erkannt werden, die dann in weiteren Studien näher betrachtet werden können.

Eine Schwachstelle stellt außerdem die MRGN-Klassifikation selbst dar. Sie ist vom RKI ausdrücklich für Hygiene- und Präventionsziele konzipiert worden (49). Anhand ihrer wurden Empfehlungen für hygienische Maßnahmen im Falle einer Infektion oder Besiedlung formuliert, jedoch keine Therapieempfehlungen abgeleitet (49). Einige Bakterienspezies, auf die diese Klassifikation nicht angewandt werden kann, wie zum Beispiel *Stenotrophomonas maltophilia*, da sie als hygienisch irrelevant gelten, sind aber trotzdem potentielle Erreger zum Teil schwerer Infektionen, vor allem bei hämato-onkologischen Patienten.

## 5.9. Ausblick

Diese Arbeit beschränkt sich nur auf die Jahre 2015 und 2016 und damit auf 192 Patienten. Um eine aussagekräftige statistische Untersuchung zu erhalten, ist die Anzahl der untersuchten Parameter jedoch durch die Größe der Fallzahl beschränkt, daher wurde in dieser Arbeit eine Auswahl an möglichen Risikofaktoren untersucht, die sich jedoch noch in weiteren Studien erweitern ließe:

So zum Beispiel könnten Komorbiditäten einen Effekt auf das Risiko einer Infektion mit MRGN haben: Ein Patient mit vorgeschädigter Lunge beispielsweise ist mit hoher Wahrscheinlichkeit im Vorfeld häufiger im Krankenhaus behandelt worden beziehungsweise hat generell mehr Kontakt mit dem Gesundheitssystem, oder wird im Rahmen seiner hämato-onkologischen Erkrankung eher intensivpflichtig als ein Patient, der ansonsten völlig gesund ist. Dort besteht eher die Gefahr der Besiedlung durch multiresistente Erreger als im ambulanten Bereich. Auch könnte hier der häufigere Einsatz von Antibiotika in der Vorgeschichte eine Rolle spielen, da dieser zu einer positiven Selektion multiresistenter Erreger führt (54).

Außerdem sind Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen häufig anfälliger für Infektionen, zum Beispiel Diabetiker oder Patienten mit Asthma oder COPD. Diese Infektionen können auch zu einer Bakteriämie führen. Ob der Fokus der Infektion dann Unterschiede zeigt im Risiko des Auftretens einer Bakteriämie durch einen multiresistenten Erreger, wäre auch eine interessante Fragestellung, die in Zukunft weiter untersucht werden könnte.

Auch spannend weiterzuverfolgen ist FMT als mögliche Option zur Behandlung von Patienten mit MRGN-Kolonisation vor allogener Stammzelltransplantation. Bisher wurden nur Studien mit kleiner Fallzahl durchgeführt und veröffentlicht, die zeigten, dass die Methode durchführbar und sicher zu sein scheint, und dass sie positive Auswirkungen auf das Mikrobiom zu haben scheint oder multiresistente Erreger im Darm eradiziert (106, 113). Ob dies dann wiederum zu einem verbesserten Outcome und einem geringeren Risiko für eine Bakteriämie mit MRGN führt, muss sich in größer angelegten Studien noch zeigen.

Weiterhin sollte eine Kosten-Nutzen-Analyse für das Screening auf MRGN durchgeführt werden, vor allem für Patienten vor einer Stammzelltransplantation, da diese ein erhöhtes Risiko gezeigt haben. Hierbei könnte eine randomisierte Studie durchgeführt werden, anhand derer man die Kosten für die Durchführung der

Untersuchung dem Nutzen im Sinne einer Verbesserung des Outcome der Patienten gegenüberstellt.

Auch sollte in Zukunft re-evaluiert bzw. nochmals gesondert untersucht werden, inwieweit eine initiale empirische Antibiotikatherapie mit beispielsweise Carbapenemen bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine MRGN-Bakteriämie (mit MRGN kolonisierte bzw. Patienten vor oder nach allo-HSCT) Sinn macht, und ob der Nutzen dieser das Risiko von vermehrt auftretenden Resistenzen gegen Carbapeneme durch deren vermehrten Einsatz übersteigt.

## 6. Zusammenfassung

Hämato-onkologische Patienten stellen eine besondere Risikogruppe für schwerwiegende Infektionen, darunter Bakteriämien bzw. BSI dar. Im Zuge ihrer Therapie erhalten sie häufig mehrere Zyklen hochdosierter Chemotherapeutika, die zu langen neutropenen Phasen führen. Gleichzeitig ist ihr Immunsystem oftmals direkt durch ihre maligne Erkrankung betroffen und in seiner Funktion beeinträchtigt.

Bakteriämien und BSI, vor allem auch durch gramnegative Erreger, sind hierbei besonders lebensbedrohlich und schränken die Lebensqualität und Lebenserwartung dieser Patienten deutlich ein. Die multiresistenten gramnegativen Erreger, vom RKI seit 2012 als MRGN klassifiziert, sind gegen die Erstlinienantibiotika häufig resistent. Eine wirksame Erstlinientherapie ist jedoch unerlässlich, um ein zufriedenstellendes Outcome dieser Patienten zu gewährleisten. Deshalb sollten in dieser Untersuchung Risikofaktoren identifiziert werden, die mit einem erhöhten Risiko für eine Bakteriämie durch MRGN assoziiert sind. Auch Bestandteil dieser Untersuchung sind epidemiologische Aspekte wie Resistenzraten der nachgewiesenen Keime gegen häufig eingesetzte Substanzen, sowie die Evaluation des klinischen Verlaufs.

Dazu wurden 192 Patienten mit gramnegativen Bakteriämien in den Jahren 2015 und 2016 retrospektiv untersucht. Als unabhängiger Risikofaktor konnte univariat durch Fisher-Test, sowie multivariat in Form eines Regressionsmodells und Log-Rank-Test, die allogene HSCT nachgewiesen werden. Patienten, die in der Vorgeschichte eine solche erhalten hatten, oder zum Zeitpunkt der Bakteriämie eine Konditionierung erhielten, hatten signifikant häufiger eine Bakteriämie durch MRGN als Patienten ohne diese. Als Ursache hierfür zu diskutieren ist einerseits die Fluorchinolon-Prophylaxe, die Resistenzen gegen diese fördert, und andererseits die sich durch die Krankengeschichte ergebenden stattgehabten Antibiotikatherapien. Auch eine akute GvHD ist als Erklärung für diese Prädisposition denkbar. Neutropenie und die Grunderkrankung der Patienten zeigten jedoch keinen Einfluss auf das Risiko und sind daher für die Erklärung des Ergebnisses nicht heranzuziehen.

Sowohl in der Literatur als auch in dieser Arbeit hat sich als Risiko für eine Bakteriämie durch MRGN außerdem die Kolonisation des Darms mit einem solchen Keim herausgestellt.

Im klinischen Verlauf zeigte sich bei den Patienten mit MRGN-Bakteriämie kein signifikanter Unterschied zu Patienten mit sensiblen Keimen in der Blutkultur, lediglich

in der Tendenz war bei Patienten mit MRGN-Bakteriämie häufiger ein intensivmedizinischer Aufenthalt notwendig als bei Patienten mit Bakteriämie durch nicht-MRGN, das 1-Jahres-Überleben war in der Tendenz bei Patienten mit MRGN-Bakteriämie erniedrigt.

Bei allen anderen erhobenen Parametern zeigten hingegen keine Assoziation mit dem gehäuften Auftreten von MRGN.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass Patienten mit allogener HSCT oder Kolonisation mit MRGN eine besondere Risikogruppe für eine Bakteriämie durch MRGN darstellen. Bei ihnen kann als kalkulierte Erstlinientherapie ein direkter Einsatz von breiter wirksamen Antibiotika erwogen werden. Dies muss jedoch immer gegen die Gefahr der Entstehung von weiteren Resistenzen gegen die Reserveantibiotika abgewogen werden. Diese stellen eine der letzten Therapiemöglichkeiten dar und sollten nur mit Bedacht eingesetzt werden. Da sich die Sterblichkeit der Patienten mit MRGN-Bakteriämie nicht statistisch signifikant erhöht zeigte, sollten vorher noch weitere Untersuchungen eingeleitet werden, um gegebenenfalls die Risikogruppe weiter einzuschränken.



## 7. Literaturverzeichnis

1. Scheich S, Lindner S, Koenig R, Reinheimer C, Wichelhaus TA, Hogardt M, et al. Clinical impact of colonization with multidrug-resistant organisms on outcome after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2017.
2. Poutsiaka DD, Price LL, Ucuzian A, Chan GW, Miller KB, Snyderman DR. Blood stream infection after hematopoietic stem cell transplantation is associated with increased mortality. *Bone marrow transplantation*. 2007;40(1):63-70.
3. Mikulska M, Del Bono V, Raiola AM, Bruno B, Gualandi F, Occhini D, et al. Blood stream infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: reemergence of Gram-negative rods and increasing antibiotic resistance. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(1):47-53.
4. Hendrik TC, Voor In 't Holt AF, Vos MC. Clinical and Molecular Epidemiology of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Klebsiella* spp.: A Systematic Review and Meta-Analyses. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140754.
5. Alevizakos M, Gaitanidis A, Andreatos N, Arunachalam K, Flokas ME, Mylonakis E. Bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae among patients with malignancy: a systematic review and meta-analysis. *International journal of antimicrobial agents*. 2017;50(5):657-63.
6. Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Orasch C, Viscoli C, et al. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). *Haematologica*. 2013;98(12):1836-47.
7. Herold G. *Innere Medizin*. 2018.
8. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia. *Cancer*. 2004;100(2):228-37.
9. Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, Barron R, Tomic KS, Yu J. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer*. 2010;116(23):5555-63.
10. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin. 2017.

11. O'Donnell MR, Tallman MS, Abboud CN, Altman JK, Appelbaum FR, Arber DA, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15(7):926-57.
12. Röllig C, Beelen DW, Braess J, Greil R, Niederwieser D, Passweg J. Akute Myeloische Leukämie (AML). Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. *Onkopedia Leitlinien.* 2017.
13. Shah A, Andersson TM-L, Racht B, Björkholm M, Lambert PC. Survival and cure of acute myeloid leukaemia in England, 1971-2006: a population-based study. *British journal of haematology.* 2013;162(4):509-16.
14. Weycker D, Li X, Edelsberg J, Barron R, Kartashov A, Xu H, et al. Risk of febrile neutropenia in patients receiving emerging chemotherapy regimens. *Support Care Cancer.* 2014;22(12):3275-85.
15. Buske C, Dreyling M, Herold M, Neumeister P, Willenbacher W, Zenz T. *Onkopedia Leitlinie: Follikuläres Lymphom. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen.* 2019.
16. Buske C, Hoster E, Dreyling M, Hasford J, Unterhalt M, Hiddemann W. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood,* 108(5), 1504-1508. *Blood.* 2006;108:1504-8.
17. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood.* 2004;104:1258-65.
18. Dührsen U, Fridrik M, Klapper W, Schmitz N. *Onkopedia Leitlinie: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen.* 2018.
19. Fuchs M, Greil R, Lohri A, Engert A. *Onkopedia Leitlinie: Hodgkin Lymphom. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen.* 2018.
20. Pal Singh S, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Mol Cancer.* 2018;17(1):57.

21. Wendtner CM, Dreger P, Eichhorst B, Gregor M, Greil R, Hallek M. Onkopedia Leitlinie: Chronische Lymphatische Leukämie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2019.
22. Fowler NH, Nastoupil L, De Vos S, Knapp M, Flinn IW, Chen R, et al. The combination of ibrutinib and rituximab demonstrates activity in first-line follicular lymphoma. *British journal of haematology*. 2020.
23. Yoon SE, Kim SJ, Yoon DH, Koh Y, Mun YC, Do YR, et al. A phase II study of ibrutinib in combination with rituximab-cyclophosphamide-doxorubicin hydrochloride-vincristine sulfate-prednisone therapy in Epstein-Barr virus-positive, diffuse large B cell lymphoma (54179060LYM2003: IVORY study): results of the final analysis. *Annals of hematology*. 2020.
24. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, Smith SM, Boyd TE, Grant B, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(1):88-94.
25. Wörmann B, Driessen C, Einsele H, Goldschmidt H, Gunsilius E, Kortüm M. Onkopedia-Leitlinie: Multiples Myelom. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2018.
26. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2014;15(12):e538-e48.
27. Scheich S, Reinheimer C, Brandt C, Wichelhaus TA, Hogardt M, Kempf VAJ, et al. Clinical Impact of Colonization with Multidrug-Resistant Organisms on Outcome after Autologous Stem Cell Transplantation: A Retrospective Single-Center Study. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2017;23(9):1455-62.
28. Zhang WX, Zhao QY, Huang HQ. Febrile neutropenic infection occurred in cancer patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Transplantation proceedings*. 2015;47(2):523-7.
29. Satlin MJ, Vardhana S, Soave R, Shore TB, Mark TM, Jacobs SE, et al. Impact of Prophylactic Levofloxacin on Rates of Bloodstream Infection and Fever in Neutropenic Patients with Multiple Myeloma Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of blood and marrow*

- transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2015;21(10):1808-14.
30. Mikulska M, Del Bono V, Bruzzi P, Raiola AM, Gualandi F, Van Lint MT, et al. Mortality after bloodstream infections in allogeneic haematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients. *Infection*. 2012;40(3):271-8.
  31. Poutsiaka DD, Munson D, Price LL, Chan GW, Snyderman DR. Blood stream infection (BSI) and acute GVHD after hematopoietic SCT (HSCT) are associated. *Bone marrow transplantation*. 2011;46(2):300-7.
  32. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet (London, England)*. 2009;373(9674):1550-61.
  33. Zeiser R, Wolff D, Scheid C, Luft T, Greinix H, Dreger P, et al. Onkopedia Leitlinie: Graft-versus-Host Erkrankung, akut. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2019.
  34. Wolff D, Zeiser R, Scheid C, Luft T, Mielke S, Dreger P, et al. Onkopedia Leitlinie: Graft-versus-Host Erkrankung, chronisch. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2019.
  35. Zeiser R, Sarantopoulos S, Blazar BR. B-cell targeting in chronic Graft-versus-Host disease. *Blood*. 2018.
  36. Duran-Struuck R, Reddy P. Biological advances in acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation*. 2008;85(3):303-8.
  37. Penack O, Becker C, Buchheidt D, Christopeit M, Kiehl M, von Lilienfeld-Toal M, et al. Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). *Annals of hematology*. 2014;93(7):1083-95.
  38. Kang CI, Chung DR, Ko KS, Peck KR, Song JH. Risk factors for infection and treatment outcome of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in patients with hematologic malignancy. *Annals of hematology*. 2012;91(1):115-21.
  39. Poon LM, Jin J, Chee YL, Ding Y, Lee YM, Chng WJ, et al. Risk factors for adverse outcomes and multidrug-resistant Gram-negative bacteraemia in

- haematology patients with febrile neutropenia in a Singaporean university hospital. *Singapore medical journal*. 2012;53(11):720-5.
40. Heinz WJ, Buchheidt D, Christopeit M, von Lilienfeld-Toal M, Cornely OA, Einsele H, et al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of hematology*. 2017;96(11):1775-92.
  41. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(6):794-810.
  42. Kochanek M, Schalk E, von Bergwelt-Baildon M, Beutel G, Buchheidt D, Hentrich M, et al. Management of sepsis in neutropenic cancer patients: 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and Intensive Care Working Party (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of hematology*. 2019;98(5):1051-69.
  43. Rapoport BL, Aapro M, Paesmans M, van Eeden R, Smit T, Krendyukov A, et al. Febrile neutropenia (FN) occurrence outside of clinical trials: occurrence and predictive factors in adult patients treated with chemotherapy and an expected moderate FN risk. Rationale and design of a real-world prospective, observational, multinational study. *BMC Cancer*. 2018;18(1).
  44. Baker TM, Satlin MJ. The growing threat of multidrug-resistant Gram-negative infections in patients with hematologic malignancies. *Leukemia & lymphoma*. 2016;57(10):2245-58.
  45. Averbuch D, Tridello G, Hoek J, Mikulska M, Akan H, Yanez San Segundo L, et al. Antimicrobial Resistance in Gram-Negative Rods Causing Bacteremia in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Intercontinental Prospective Study of the Infectious Diseases Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;65(11):1819-28.
  46. Almyroudis NG, Fuller A, Jakubowski A, Sepkowitz K, Jaffe D, Small TN, et al. Pre- and post-engraftment bloodstream infection rates and associated mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transplant*

- infectious disease : an official journal of the Transplantation Society.  
2005;7(1):11-7.
47. Alevizakos M, Karanika S, Detsis M, Mylonakis E. Colonisation with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and risk for infection among patients with solid or haematological malignancy: a systematic review and meta-analysis. *International journal of antimicrobial agents*. 2016;48(6):647-54.
  48. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC. 2017.
  49. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen; Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2012;55(10):1311-54.
  50. Arnaud I, Maugat S, Jarlier V, Astagneau P. Ongoing increasing temporal and geographical trends of the incidence of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae infections in France, 2009 to 2013. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2015;20(36).
  51. Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*: Springer, Berlin, Heidelberg; 2016.
  52. Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P. Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. *Critical care (London, England)*. 2010;14(3):R113.
  53. ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) EFSA, and EMA (European Medicines Agency), 2017. ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals – Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report. *EFSA Journal* 2017;15(7):4872, 135 pp. doi:10.2903/j.efsa.2017.4872.

54. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC infectious diseases*. 2014;14:13.
55. Fauler J. Wirkmechanismen von Antibiotika und bakterielle Resistenz. *Prävention und Gesundheitsförderung*. 2014;9(3):159-65.
56. Witte W, Mielke M. Beta-Laktamasen mit breitem Wirkungsspektrum. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2003;46(10):881-90.
57. Pfeifer Y. ESBL und AmpC: Betalaktamasen als eine Hauptursache der Cephalosporin-Resistenz bei Enterobakterien. *Epidemiologisches Bulletin*. 2007;28:247-50.
58. Giske CG, Martinez-Martinez L, Cantón R, Stefani S, Skov R, Glupczynski Y, et al. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version 2.0. 2017.
59. Hooper DC. Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Emerging infectious diseases*. 2001;7(2):337.
60. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr*. 2016;4(2).
61. Muder RR, Harris AP, Muller S, Edmond M, Chow JW, Papadakis K, et al. Bacteremia due to *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia*: a prospective, multicenter study of 91 episodes. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1996;22(3):508-12.
62. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1995;39(6):1211-33.
63. Ha YE, Kang CI, Cha MK, Park SY, Wi YM, Chung DR, et al. Epidemiology and clinical outcomes of bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in patients with cancer. *International journal of antimicrobial agents*. 2013;42(5):403-9.
64. Kolar M, Htoutou Sedlakova M, Pudova V, Roderova M, Novosad J, Senkyrikova M, et al. Incidence of fecal Enterobacteriaceae producing broad-spectrum beta-lactamases in patients with hematological malignancies. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2015;159(1):100-3.

65. Katsandri A, Avlami A, Vasilakopoulou A, Mela V, Kosmidis C, Papaparaskevas J, et al. Risk factors for coexistence of fluoroquinolone resistance and ESBL production among Enterobacteriaceae in a Greek university hospital. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)*. 2008;20(4):452-7.
66. Walsh F, Rogers TR. Comparison of plasmid-mediated quinolone resistance and extended-spectrum beta-lactamases in third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae from four Irish hospitals. *Journal of medical microbiology*. 2012;61(Pt 1):142-7.
67. Paterson DL, Mulazimoglu L, Casellas JM, Ko W-C, Goossens H, Von Gottberg A, et al. Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;30(3):473-8.
68. Kluytmans-Vandenbergh MF, Kluytmans JA, Voss A. Dutch guideline for preventing nosocomial transmission of highly resistant microorganisms (HRMO). *Infection*. 2005;33(5-6):309-13.
69. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *American journal of infection control*. 2007;35(10 Suppl 2):S165-93.
70. Mattner F, Bange FC, Meyer E, Seifert H, Wichelhaus TA, Chaberny IF. Preventing the spread of multidrug-resistant gram-negative pathogens: recommendations of an expert panel of the German Society For Hygiene and Microbiology. *Deutsches Arzteblatt international*. 2012;109(3):39-45.
71. Pop-Vicas AE, D'Agata EM. The rising influx of multidrug-resistant gram-negative bacilli into a tertiary care hospital. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;40(12):1792-8.
72. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;18(3):268-81.



73. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.0, 2018.  
<http://www.eucast.org2018>
74. Leitfaden kalkulierte Antibiotikatherapie, Version 2.0. Arbeitskreis Infektionsmedizin der Universitätsmedizin Mainz. November 2017.
75. Denkinger CM, Grant AD, Denkinger M, Gautam S, D'Agata EM. Increased multi-drug resistance among the elderly on admission to the hospital--a 12-year surveillance study. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2013;56(1):227-30.
76. Hogardt M, Proba P, Mischler D, Cuny C, Kempf VA, Heudorf U. Current prevalence of multidrug-resistant organisms in long-term care facilities in the Rhine-Main district, Germany, 2013. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2015;20(26).
77. Reinheimer C, Kempf VA, Jozsa K, Wichelhaus TA, Hogardt M, O'Rourke F, et al. Prevalence of multidrug-resistant organisms in refugee patients, medical tourists and domestic patients admitted to a German university hospital. *BMC infectious diseases*. 2017;17(1):17.
78. Trecarichi EM, Pagano L, Candoni A, Pastore D, Cattaneo C, Fanci R, et al. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2015;21(4):337-43.
79. Gjaerde LI, Moser C, Sengelov H. Epidemiology of bloodstream infections after myeloablative and non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A single-center cohort study. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2017;19(5).
80. Cornejo-Juarez P, Perez-Jimenez C, Silva-Sanchez J, Velazquez-Acosta C, Gonzalez-Lara F, Reyna-Flores F, et al. Molecular analysis and risk factors for *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamase bloodstream infection in hematological malignancies. *PLoS One*. 2012;7(4):e35780.
81. Tumbarello M, Spanu T, Di Bidino R, Marchetti M, Ruggeri M, Trecarichi EM, et al. Costs of bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and influence of extended-spectrum-beta-lactamase production and inadequate initial

- antibiotic therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010;54(10):4085-91.
82. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(5):913-20.
83. Kontula KSK, Skogberg K, Ollgren J, Jarvinen A, Lyytikainen O. The outcome and timing of death of 17,767 nosocomial bloodstream infections in acute care hospitals in Finland during 1999-2014. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2018;37(5):945-52.
84. Navon-Venezia S, Kondratyeva K, Carattoli A. Klebsiella pneumoniae: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. *FEMS microbiology reviews*. 2017;41(3):252-75.
85. Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1985;28(2):302-7.
86. Calbo E, Garau J. The changing epidemiology of hospital outbreaks due to ESBL-producing Klebsiella pneumoniae: the CTX-M-15 type consolidation. *Future microbiology*. 2015;10(6):1063-75.
87. Antoch G, Behringer K, Böll B, Borchmann P, Buck A, Dietlein M, et al. Hodgkin Lymphom: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten Version 1.0 , Februar 2013. Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.). 2013.
88. Kortüm M, Driessen C, Einsele H, Goldschmidt H, Gunsilius E, Kropff M, et al. Onkopedia-Leitlinie: Multiples Myelom. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. . 2010.
89. Corre E, Carmagnat M, Busson M, de Latour RP, Robin M, Ribaud P, et al. Long-term immune deficiency after allogeneic stem cell transplantation: B-cell deficiency is associated with late infections. *Haematologica*. 2010;95(6):1025-9.
90. Geddes M, Storek J. Immune reconstitution following hematopoietic stem-cell transplantation. *Best practice & research Clinical haematology*. 2007;20(2):329-48.

91. Lopes LA, Veroneze I, Burgardt CI, Niebel Stier CJ. Prophylaxis with levofloxacin: impact on bacterial susceptibility and epidemiology in a hematopoietic stem cell transplant unit. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2014;36(1):35-42.
92. Hauck CG, Chong PP, Miller MB, Jamieson K, Fine JP, Foster MC, et al. Increasing Rates of Fluoroquinolone Resistance in *Escherichia coli* Isolated From the Blood and Urine of Patients with Hematologic Malignancies and Stem Cell Transplant Recipients. *Pathogens & immunity*. 2016;1(2):234-42.
93. Meunier F, Lukan C. The First European Conference on Infections in Leukaemia - ECIL1: a current perspective. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2008;44(15):2112-7.
94. Garnica M, Nouer SA, Pellegrino FL, Moreira BM, Maiolino A, Nucci M. Ciprofloxacin prophylaxis in high risk neutropenic patients: effects on outcomes, antimicrobial therapy and resistance. *BMC infectious diseases*. 2013;13:356.
95. Mikulska M, Averbuch D, Tissot F, Cordonnier C, Akova M, Calandra T, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *The Journal of infection*. 2018;76(1):20-37.
96. Mori Y, Yoshimoto G, Nishida R, Sugio T, Miyawaki K, Shima T, et al. Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease Is a Risk Factor for Postengraftment Bloodstream Infection in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2018;24(11):2302-9.
97. Weber D, Hiergeist A, Weber M, Dettmer K, Wolff D, Hahn J, et al. Detrimental effect of broad-spectrum antibiotics on intestinal microbiome diversity in patients after allogeneic stem cell transplantation: Lack of commensal sparing antibiotics. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2018.
98. Knudsen PK, Brandtzaeg P, Hoiby EA, Bohlin J, Samuelsen O, Steinbakk M, et al. Impact of extensive antibiotic treatment on faecal carriage of antibiotic-resistant enterobacteria in children in a low resistance prevalence setting. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187618.

99. Bilinski J, Robak K, Peric Z, Marchel H, Karakulska-Prystupciuk E, Halaburda K, et al. Impact of Gut Colonization by Antibiotic-Resistant Bacteria on the Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective, Single-Center Study. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(6):1087-93.
100. Samet A, Sledzinska A, Krawczyk B, Hellmann A, Nowicki S, Kur J, et al. Leukemia and risk of recurrent *Escherichia coli* bacteremia: genotyping implicates *E. coli* translocation from the colon to the bloodstream. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2013;32(11):1393-400.
101. Cornejo-Juarez P, Suarez-Cuenca JA, Volkow-Fernandez P, Silva-Sanchez J, Barrios-Camacho H, Najera-Leon E, et al. Fecal ESBL *Escherichia coli* carriage as a risk factor for bacteremia in patients with hematological malignancies. *Support Care Cancer*. 2016;24(1):253-9.
102. Taur Y, Jenq RR, Perales MA, Littmann ER, Morjaria S, Ling L, et al. The effects of intestinal tract bacterial diversity on mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2014;124(7):1174-82.
103. Peled JU, Devlin SM, Staffas A, Lumish M, Khanin R, Littmann ER, et al. Intestinal Microbiota and Relapse After Hematopoietic-Cell Transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(15):1650-9.
104. Montassier E, Gastinne T, Vangay P, Al-Ghalith GA, Bruley des Varannes S, Massart S, et al. Chemotherapy-driven dysbiosis in the intestinal microbiome. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;42(5):515-28.
105. Ubeda C, Bucci V, Caballero S, Djukovic A, Toussaint NC, Equinda M, et al. Intestinal microbiota containing *Barnesiella* species cures vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* colonization. *Infection and immunity*. 2013;81(3):965-73.
106. Bilinski J, Grzesiowski P, Sorensen N, Madry K, Muszynski J, Robak K, et al. Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Blood Disorders Inhibits Gut Colonization With Antibiotic-Resistant Bacteria: Results of a Prospective, Single-Center Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;65(3):364-70.

107. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(16):3038-51.
108. Robert-Koch-Institut. Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO). Ergänzung zu den "Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen" (2012) im Rahmen der Anpassung an die epidemiologische Situation. . *Epidemiologisches Bulletin*. 2014;21:184-5.
109. Papadomichelakis E, Kontopidou F, Antoniadou A, Poulakou G, Koratzanis E, Kopterides P, et al. Screening for resistant gram-negative microorganisms to guide empiric therapy of subsequent infection. *Intensive Care Medicine*. 2008;34(12):2169.
110. Robert Koch Institut (RKI). Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von MRSA in Deutschland. Update 2015/2016. *Epidemiologisches Bulletin* 5/2018.
111. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013;98(12):1826-35.
112. Peric Z, Vranjes VR, Durakovic N, Desnica L, Marekovic I, Serventi-Seiwerth R, et al. Gut Colonization by Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria Is an Independent Risk Factor for Development of Intestinal Acute Graft-versus-Host Disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2017;23(7):1221-2.
113. DeFilipp Z, Peled JU, Li S, Mahabamunuge J, Dagher Z, Slingerland AE, et al. Third-party fecal microbiota transplantation following allo-HCT reconstitutes microbiome diversity. *Blood Adv*. 2018;2(7):745-53.