

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III Klinikum
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Univ. Prof. Dr. Dr. Michael von Bergwelt-Baildon

Epidemiologie von Infektionen mit multiresistenten Erregern
bei akuter myeloischer Leukämie

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Katja Weber

aus

Heilbronn

Jahr

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. H. Ostermann
Mitberichterstatter:	PD Dr. S. Horster
Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:	Dr. H. Horns
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	04.02.2021

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis.....	III
II.	Abbildungsverzeichnis.....	IV
III.	Tabellenverzeichnis	V
1	Einleitung.....	1
1.1	Die akute myeloische Leukämie (AML)	3
1.2	Infektiologie.....	11
1.3	Hygiene- und Präventionsmaßnahmen	19
1.4	Überblick über die Arbeit	21
2	Patientenkollektiv und Methodik.....	22
2.1	Patientenkollektiv	23
2.2	Methodik.....	23
3	Ergebnisse.....	30
3.1	Epidemiologie.....	31
3.2	AML-Daten.....	32
3.3	Aufnahmestatus.....	32
3.4	Dauer des stationären Aufenthaltes bei Induktion und Konsolidierung	33
3.5	Dauer der Neutropenie unter Chemotherapie	34
3.6	Infektiologie: Infektiologische Ereignisse	34
3.7	Infektiologie: Keimscreening.....	42
3.8	Infektiologie: Hygienerelevante Erreger (HRE).....	44
4	Diskussion.....	51
4.1	Abstract - Infection and colonisation with focus on resistant bacteria in AML patients receiving intensive chemotherapy	52
4.2	Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	54
4.3	Diskussion der Methoden	55

4.4	Diskussion der Ergebnisse	56
5	Zusammenfassung/Fazit	63
6	Quellen.....	64

I. Abkürzungsverzeichnis

AML	Akute myeloische Leukämie
AGIHO	Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie
AraC	Cytarabin
ABS	Antibiotic stewardship
BLI	Beta-Laktamase-Inhibitor
BMI	Body-Mass-Index
BK	Blutkultur
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
CRGNB	Carbapenem-resistente Gram-negative Bakterien
CDI	<i>Clostridium difficile</i> Infektion
CDAD	<i>Clostridium difficile</i> assoziierte Diarrhoe
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
EMD	Extramedullary Disease
ELN	European Leukaemia Network
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ESCMID	European Society of clinical Microbiology and Infectious Diseases
FUO	Fever of Unknown Origin
FAB	French-American-British
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GNE	Gram-negative Erreger
GI	Gastrointestinal
HRE	Hygienerelevante Erreger
HR	Heart Rate
KRINKO	Kommission für Krankenhaussygiene und Infektionsprävention
LRSE	Linezolid-resistenter <i>Staphylococcus epidermidis</i>
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MRGN	Multiresistente Gram-negative Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MHK	Minimale Hemm-Konzentration
NSAR	Nicht-Steroidale Antirheumatika
RKI	Robert-Koch-Institut
S-HAM	Sequenzieller hochdosierter Cytosin-Arabinosid und Mitoxantron
SAB	Subarachnoidale Blutung
SOFA-Score	Sequential Organ Failure Assessment
TAD	Thioguanin AraC Daunorubicin
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
VRSA	Vancomycin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
WHO	World Health Organization
ZVK	Zentraler Venenkatheter

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Standardantibiotikaempfindlichkeiten sensibler Stämme einiger GNE-Spezies [34].....	13
Abbildung 2: Definition multiresistenter gramnegativer Erreger nach den Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) [36]	14
Abbildung 3: Entgegengesetzte Entwicklung von Resistenzen und neuen Antibiotika [61, 62]	19
Abbildung 4: Alter bei Erstdiagnose der AML, getrennt nach Geschlecht	31
Abbildung 5: FAB-Klassifikation.....	32
Abbildung 6: Dauer des stationären Aufenthaltes während der Induktion bzw. Konsolidierung	33
Abbildung 7: Dauer der Neutropenie während der Induktion bzw. Konsolidierung.....	34
Abbildung 8: Nachweis erfüllter Kriterien für Sepsis mit/ohne Blutkultur während Induktion bzw. Konsolidierung	35
Abbildung 9: Intensivpflichtigkeit während der Induktion/Konsolidierung	36
Abbildung 10: FUO-Episoden während des stationären Aufenthaltes zur Induktion bzw. Konsolidierung.....	37
Abbildung 11: Fieberepisoden mit Nachweis eines bakteriellen Erregers während des stationären Aufenthaltes zur Induktion bzw. Konsolidierung	38
Abbildung 12: Überblick über durchgeführte Keimscreenings pro Jahr im beobachteten Zeitraum bei Aufnahme zur Induktion bzw. Konsolidierung.....	43
Abbildung 13: positiver HRE-Befund während des stationären Aufenthaltes zur Induktion bzw. Konsolidierung, getrennt nach Jahr	44
Abbildung 14: Positiver Nachweis von HRE, getrennt nach Erregerarten, während des stationären Aufenthaltes zur Induktion bzw. Konsolidierung	45

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: FAB-Einteilung [8]	4
Tabelle 2: ELN-Befundsystem [9].....	5
Tabelle 3: ECOG Performance-Status [11]	6
Tabelle 4: S-HAM-Regime zur Remissionsinduktion [15]	8
Tabelle 5: TAD-9 Regime zur Postremissionstherapie [15].....	8
Tabelle 6: Risikoordnung der PatientInnen nach erwarteter Neutropeniedauer und Risikofaktoren [23]	10
Tabelle 7: Intrinsische und erworbene Antibiotikaresistenzen von Enterokokken [28-32]	12
Tabelle 8: Erfasste Variablen und Quellen	23
Tabelle 9: Abstrichlokalisationen beim Screening auf multiresistente Erreger [72].....	28
Tabelle 10: AML-Daten Übersicht	32
Tabelle 11: ECOG/WHO Score bei Aufnahme	32
Tabelle 12: Signifikanter Nachweis von grampositiven Erregern während der Induktion	39
Tabelle 13: Signifikanter Nachweis von gramnegativen Erregern während der Induktion.....	40
Tabelle 14: Signifikanter Nachweis von grampositiven Erregern während der Konsolidierung	41
Tabelle 15: Signifikanter Nachweis von gramnegativen Erregern während der Konsolidierung	41
Tabelle 16: Infektionen/Besiedelungen während der Induktion	46
Tabelle 17: Infektionen mit HRE im zeitlichen Verlauf während der Induktion	47
Tabelle 18: Besiedelungen mit einem HRE im zeitlichen Verlauf während der Induktion	47
Tabelle 19: Infektionen/Besiedelungen während der Konsolidierung.....	48
Tabelle 20: Infektionen mit HRE im zeitlichen Verlauf während der Konsolidierung.....	49
Tabelle 21: Besiedelungen mit HRE im zeitlichen Verlauf während der Konsolidierung.....	49
Tabelle 22: Vergleich von HRE-Komplikationen bei erneutem Nachweis in Konsolidierung (n=7).....	50

1 Einleitung

1	Einleitung.....	1
1.1	Die Akute myeloische Leukämie (AML).....	3
1.1.1	Definition.....	3
1.1.2	Epidemiologie und Ätiologie.....	3
1.1.3	Klassifikation (FAB; ELN).....	4
1.1.4	Klinik/ECOG.....	6
1.1.5	Diagnostik und Prognosefaktoren.....	7
1.1.6	Therapie und Supportive Maßnahmen.....	8
1.1.7	Infektionen in Neutropenie.....	9
1.2	Infektiologie.....	11
1.2.1	Multiresistente Erreger.....	11
1.2.2	Infektionsprofil multiresistenter Erreger.....	15
1.2.3	Sonderfall: Linezolidresistenter <i>Staphylococcus epidermidis</i>	16
1.2.4	<i>Clostridium difficile</i>	17
1.3	Hygiene- und Präventionsmaßnahmen.....	19
1.4	Überblick über die Arbeit.....	21

Durch die Auswertung und Aufarbeitung von AML-Fällen aus einem Zeitraum von fünf Jahren bietet sich eine gute Möglichkeit, neue Informationen zum Verlauf der stationären Aufenthalte zu gewinnen. Die Rolle der hygienerelevanten Erreger (HRE) in der beschriebenen Patientenkohorte zu erfassen, ist das übergeordnete Ziel dieser Arbeit.

Es wurden demographische Daten, sowie Daten zur Besiedelung mit hygienerelevanten Erregern und die Anzahl der Infektionsepisoden gesammelt und ausgewertet. Mit der Darstellung von Aufenthaltsdauer und Neutropeniedauer dieser PatientInnen, gelingt eine mögliche Abgrenzung zu anderen Erkrankungen bzw. deren klinische Verläufe. Die Neutropenie besteht in dieser Kohorte in der Regel länger als zehn Tage und ist Ausdruck der ausgeprägten Immunsuppression.

Die Frage nach einer verständlichen Unterscheidung und Darstellung der Infektionsepisoden, stellte einen weiteren Schwerpunkt dar. Es sollte eine Unterscheidung der Infektionsereignisse nach schwere (Fieberepisoden, Keimnachweis, Sepsis, Tod), bzw. nötiger Interventionsindikation (Intensivaufenthalt) ermöglicht werden.

Mit weltweit steigenden Zahlen an hygienerelevanten Erregern, steigen auch die Bemühungen, diese frühzeitig zu erkennen bzw. einzudämmen. Wie im Kapitel Hygiene- und Präventionsmaßnahmen beschrieben, gibt es auf institutioneller Ebene eine Vielzahl an Studien zur Prävalenz von Nachweisen hygienerelevanter Erreger. Dabei werden in der Regel Besiedelungen bzw. Labornachweise dokumentiert. Wahrscheinlich wichtigste Fragestellung dieser Arbeit war, wie häufig es bei besiedelten PatientInnen auch zu klinischen Infektionen kommt.

Die Einleitung ist in zwei Themengebiete unterteilt. Zu Beginn wird das Krankheitsbild der akuten myeloischen Leukämie (AML) beschrieben. Neben allgemeinen Informationen zur AML werden die Klassifikationen zur Einteilung der AML-Formen erläutert, die in dieser Arbeit angewandt werden. Außerdem wird die intensive Therapieform der entsprechenden Patientenkohorte beschrieben. Die PatientInnen sind durch die AML selbst, aber vor allem durch die intensive Chemotherapie einem hohen Infektionsrisiko ausgesetzt. Die Charakteristik dieser Risiken schließt den ersten Teil der Einleitung ab.

Der zweite Themenblock der Einleitung behandelt die Infektiologie. Es wird der Begriff der „hygienerelevanten Erreger“ eingeführt. Dabei handelt es sich um Erreger mit einem klinisch auffälligen Resistenzprofil (multiresistente Erreger) und um Clostridien der Gattung *Clostridium difficile*.

1.1 Die akute myeloische Leukämie (AML)

1.1.1 Definition

Bei einer Leukämie kommt es, durch diffuse autonome Proliferation einer Leukozytenreihe, zur Expansion eines malignen Zellklons. Dieser breitet sich generalisiert im blutbildenden Knochenmark aus, infiltriert eventuell extramedulläre Organe oder leukämische Zellen schwimmen ins Blut aus. Die möglichen Folgen dieser übermäßigen Bildung gleicher Zellklone sind [1]:

- Verdrängung der normalen Hämatopoese mit Anämie, Granulozytopenie und Thrombozytopenie
- Schädigung des B- und T-Zellsystems der Lymphopoese
- Extramedulläre Infiltration (EMD)

Bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) sind die hämatopoetischen Zellen von der klonalen Neoplasie betroffen. Maligne transformierte Knochenmarksstammzellen verlieren die Fähigkeit zur Differenzierung und schwimmen als Vorläuferzellen/Blasten ins Blut aus. Die entsprechenden Symptome ergeben sich aus der gestörten Hämatopoese, bzw. Leukostase funktionsloser Leukozyten. [vgl. 1, 2]

1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie

Die Inzidenz der AML nimmt mit dem Alter zu. Bis zum Alter von 45 Jahren liegt sie bei 3/100.000/Jahr. Mit 70 Jahren liegt sie bei 15/100.000/Jahr und mit 90 Jahren schon bei 35/100.000/Jahr. Diese Inzidenzen waren in den letzten Jahrzehnten weitgehend stabil. Das Verhältnis zwischen den Geschlechtern liegt bei ♂/♀ ca. 1,4/1 [vgl. 2]. Das Erkrankungsalter liegt im Median bei 71 Jahren und stellt damit eher eine Erkrankung des älteren Menschen dar [3].

Die Ursachen für die Entstehung einer AML sind weitgehend ungeklärt. Neben genetischen Faktoren werden ionisierende Strahlenbelastungen, Exposition gegenüber Chemikalien wie Benzol, Mineralölprodukten, Farben, Ethylenoxid, Herbiziden sowie Pestiziden diskutiert. Die WHO unterscheidet neben der neu aufgetretenen AML („de-novo“) auch eine sekundäre AML bei vorangehendem myelodysplastischem Syndrom und eine therapiebedingte AML. Therapiebedingte-Fälle treten, abhängig von der eingesetzten Substanz, im Zeitraum von 1-6 Jahren nach Kontakt auf [vgl. 4, 5, 6].

1.1.3 Klassifikation (FAB; ELN)

Klassifikationen dienen der Kategorisierung verschiedener Merkmale wie z.B. Morphologie oder Genetik. Die Gängigsten sind die WHO-Klassifikation sowie das ELN-Berichtssystem. [vgl. 4, 5].

Die, im Jahre 1976 eingeführte, sog. French-American-British-(FAB-)Klassifikation zur Einteilung der AML basiert hauptsächlich auf morphologischen und zytochemischen Kriterien des Knochenmarks [vgl. 7]. Diese Klassifikation ist in der Praxis sehr gut anwendbar, berücksichtigt jedoch neuere diagnostische Verfahren wie die Zytogenetik sowie klinische oder prognostische Aspekte nicht und gilt deshalb formal als veraltet [2].

Nach FAB-Klassifikation (Tabelle 1) wird die AML (...) in acht Subtypen M0-M7 eingeteilt. Einzelne Unterformen gehen dabei mit typischen zyto-genetischen Veränderungen einher [8].

Tabelle 2) beruht auf genetischen und zytogenetischen Charakteristika. Dieses wurde von einer Expertengruppe des European LeukemiaNet zur besseren Vergleichbarkeit klinischer Studiendaten entwickelt [Vgl. 9]. Eine 2017 aktualisierte Version der ELN-Einteilung fasst die Kriterien Intermediär I und Intermediär II zusammen [10].

Tabelle 1: FAB-Einteilung [8]

FAB-Subtyp	Beschreibung	Morphologie	Zytogenetische Aberrationen*	Häufigkeit
M0	akute myeloische Leukämie mit minimaler Differenzierung	Myeloblasten ohne Granula		< 5 %
M1	akute myeloische Leukämie ohne Ausreifung	Myeloblasten +/- Granula	t(9;22)	15-20 %
M2	akute myeloische Leukämie mit Ausreifung	Myeloblasten mit Granula, einzelne Myelozyten	t(8;21)	25-30 %
M3	akute Promyelozyten-Leukämie (APL)	Promyelozyten, deutlich granuliert	t(15;17)	5-10 %
M4	akute myelomonozytäre Leukämie	Myeloblasten und Promyelozyten > 20%	inv/del(16) bei M4eo	20-30 %

M5a	akute Monozyten-Leukämie ohne Ausreifung	Große Monoblasten	t/del(11)	5 %
M5b	akute Monozyten-Leukämie mit Ausreifung	Monoblasten, Promonozyten und Monozyten; Monozytose im peripheren Blut	t(8;16)	5-10 %
M6	akute Erythroleukämie	Megaloblastäre Erythropoese > 50%, Myeloblasten > 30%		5 %
M7	akute Megakaryoblasten-Leukämie	Megakaryoblasten		5 %

*nur häufigste Abberationen;

Tabelle 2: ELN-Befundsystem [9]

Gruppe	Genetische Variante
Favorable	t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 Mutated NPM1 without FLT3-ITD (normal karyotype) Mutated CEBPA (normal karyotype)
Intermediate-I	Mutated NPM1 and FLT3-ITD (normal karyotype) Wild-type NPM1 and FLT3-ITD (normal karyotype) Wild-type NPM1 without FLT3-ITD (normal karyotype)
Intermediate-II	t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse†
Adverse	inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1 t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 t(v;11)(v;q23); MLL rearranged ≥5 or del(5q); ≥7; abnl(17p); complex karyotype‡

1.1.4 Klinik/ECOG

Die Klinik einer AML ist meist unspezifisch und kann sowohl schleichend als auch plötzlich auftreten. Verursacht wird sie vor allem durch Anämie, Symptome mit Leukostase und damit assoziierter Infektneigung sowie Thrombozytopenie und dadurch bedingte Blutungsneigung. Zu den häufigen und unspezifischen Symptomen zählen Müdigkeit, Schwäche und B-Symptomatik. In Ausnahmefällen treten Knochenschmerzen, Lymphknotenschwellungen, unspezifischer Hustenreiz, Kopfschmerzen oder Schweißausbrüche als Initialsymptome auf. Eine seltene Manifestation einer AML ist die EMD. Es handelt sich um einen Tumor außerhalb des Knochenmarks, der aus myeloischen Blasten besteht. Diese Manifestation kann der AML vorausgehen oder im Verlauf auftreten. Häufige Lokalisationen sind Haut, Lymphknoten, Gastrointestinaltrakt, Weichgewebe oder Hoden. [4, 5]

Um symptombezogene Einschränkungen des täglichen Lebens von KrebspatientInnen, z.B. in klinischen Studien, besser vergleichen oder messen zu können, wurde der ECOG-Performance-Status (Tabelle 3) entwickelt. Die Skala wurde von der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) entwickelt und 1982 veröffentlicht. Die Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ist inzwischen Teil der ECOG-ACRIN Cancer Research Group [vgl. 11].

Tabelle 3: ECOG Performance-Status [11]

GRADE	ECOG PERFORMANCE STATUS
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities; up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare; confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled; cannot carry on any selfcare; totally confined to bed or chair
5	Dead

1.1.5 Diagnostik und Prognosefaktoren

Besteht der klinische Verdacht auf eine akute Leukämie, sollte zügig eine zielführende Diagnostik folgen. Dabei unterscheidet man allgemeine diagnostische Maßnahmen, wie Anamneseerhebung und körperlicher Untersuchung, von der speziellen Diagnostik. Das Ziel der allgemeinen Maßnahmen besteht darin, Komorbiditäten und Risiken für Unverträglichkeiten (Arzneimittelunverträglichkeiten) oder atypische Reaktionen (vorausgegangene Transfusionen) zu evaluieren. Bei prämenopausalen Frauen ist die Menstruationsanamnese wichtig, um Blutungsereignisse in Thrombozytopenie zu verhindern, sowie die Notwendigkeit einer Ovarprotektion zu ermitteln. Die anamnestische Unterscheidung einer de-novo, sekundären oder therapieinduzierten AML hat vor allem für die Therapieplanung und die Prognose eine Bedeutung.

Eine etwaig bestehende Thrombozytopenie stellt keine Kontraindikation für eine Knochenmarkspunktion dar. Ein Knochenmarksaspirat reicht für die Diagnose einer AML aus, eine Knochenmarkshistologie kann für die differentialdiagnostische Aussage über ein MPS oder ein MDS wegweisend sein [vgl. 12].

Die Abgrenzung einer AML von einem myelodysplastischen Syndrom (MDS) erfolgt über den Blastenanteil im peripheren Blut oder im Knochenmark. Bei einem Blastenanteil $< 20\%$ spricht man vom MDS, liegt er $> 20\%$ besteht eine AML [13].

Nach Diagnosestellung folgt in der Regel weiterführende Diagnostik mittels Zytogenetik, Molekulargenetik sowie Immunphänotypisierung. Hieraus lassen sich therapeutische, und prognostische Faktoren ableiten [vgl. 12].

Neben den bereits angedeuteten molekularen/zytogenetischen Veränderungen, spielt das Patientenalter prognostisch eine Rolle. Je älter und/oder komorbider die PatientInnen bei Diagnosestellung, desto weniger wahrscheinlich kann eine intensive Therapieform gewählt werden [vgl. 14].

Weitere Faktoren, welche die Prognose des Krankheitsverlaufs beeinflussen, sind der Krankheitsstatus (De novo gilt als günstig; Sekundär gilt als ungünstig) sowie das Ansprechen der Blastenbildung auf die erste Induktionstherapie an Tag 15 ($< 10\%$ gilt als günstig; $> 10\%$ gilt als ungünstig) [vgl. 2]. Dank verbesserter Diagnostik und Therapie lässt sich seit 20 Jahren eine sinkende Tendenz der Sterblichkeit einer AML verzeichnen [3].

1.1.6 Therapie und supportive Maßnahmen

Derzeit stützt sich die Therapie der AML auf klassische Chemotherapeutika [15]. Die Verabreichung der Chemotherapeutika kann in verschiedenen Regimes erfolgen, die sich in den Präparaten und der Abfolge der Verabreichung unterscheiden. In der hier untersuchten Patientengruppe wurde einheitlich das S-HAM-Regime (Tabelle 4) zur Remissionsinduktion angewandt. Die AML-CG 2008 Studie ergab, dass das S-HAM-Regime sowohl für PatientInnen unter und über dem Alter von 60 Jahren Anwendung findet, sowie bei Transplantationsstrategien [vgl. 16, 17].

Tabelle 4: S-HAM-Regime zur Remissionsinduktion [15]

Substanz \ Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
AraC 3g/m ² /12h	x	x						x	x		
Mitoxantron 10 mg/m ²			x	x						x	x

Ein Rezidiv der AML ist jedoch unausweichlich, selbst nach einer effektiven Induktionstherapie, und würde innerhalb von wenigen Monaten auftreten. Denn zum Zeitpunkt der kompletten Remission liegen immer noch ca. 10⁸-10⁹ leukämische Zellen beim/bei der PatientIn vor [18]. Deshalb schließt sich an die Induktionstherapie in der Regel die Postremissionstherapie an. Diese besteht entweder aus einer frühzeitigen Stammzelltherapie oder der Chemokonsolidierung.

Aufgrund der größeren Ähnlichkeit der Chemokonsolidierung mit dem S-HAM-Regime, wurden in der hier beschriebenen Arbeit ebenfalls PatientInnen mit Chemokonsolidierung dokumentiert. Diese erhielten das in Tabelle 5 beschriebene Therapieschema.

Tabelle 5: TAD-9 Regime zur Postremissionstherapie [15]

Substanz \ Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9
AraC 100mg/m ² (24-Stunden-Dauerinfusion)	x	x							
AraC 100mg/m ² /12h (über 30 Minuten)			x	x	x	x	x	x	

Daunorubicin 60mg/m ²			x	x	x				
6-Thioguanin 100mg/m ² /12h			x	x	x	x	x	x	x

Die deutsche Krebsgesellschaft verfasst im Rahmen der Leitlinie zur supportiven Therapie klar verständliche und nachvollziehbare Empfehlungen für alle an der Behandlung beteiligten Berufsgruppen [19]. Zusammengefasst handelt es sich vor allem um Maßnahmen zur Infektionsprophylaxe, bzw. Infektionstherapie bei immunsupprimierten oder stammzelltransplantierten PatientInnen. Des Weiteren um Maßnahmen zur Therapie des zytostatikainduzierten Erbrechens mit Medikamenten der Antiemese und Therapie gastrointestinaler Komplikationen [13]. Tumor- oder zytostatikainduzierte Zytopenien können entweder mittels Substitutionsprodukten (Entsprechend Transfusionsgesetz, nach § 13, Anwendung von Blutprodukten anhand der Leitlinien der Bundesärztekammer) ersetzt [vgl. 20] oder z.T. mittels Induktionsfaktoren wie G-CSF (Filgrastim/Pegfilgrastim) durch Anregung der Neubildung, behandelt werden [vgl. 5, 21].

1.1.7 Infektionen in Neutropenie

Bei onkologischen PatientInnen sind die Mechanismen der Infektabwehr auf vielen Ebenen bereits durch die Erkrankung schwer beeinträchtigt. So ist bei der AML das Phagozytose-System durch die Granulozytopenie in Mitleidenschaft gezogen. Auch die humorale wie die zelluläre Immunität leiden unter der Erkrankung.

Beginnt die Behandlung der PatientInnen, kommen weitere Risikofaktoren für Infektionen hinzu. Hautläsionen, Mukositis und Fremdkörper prädestinieren für Infektionen mit extrazellulären, Gram-negativen/positiven Bakterien, sowie Pilzinfektionen [vgl. 22].

Zu den Infektionen, mit denen AML-PatientInnen während der intensiven Chemotherapie rechnen müssen, zählen laut AGIHO Wundinfektionen, Harnwegsinfektionen, Venenkatheter-assoziierte Infektionen, abdominelle Infektionen (z.B. *Clostridium difficile*) sowie Lungeninfiltrate. Die Dauer der Neutropenie spielt für das Infektionsrisiko eine große Rolle. Um dieses Risiko besser zu kalkulieren, hat die AGIHO für die DGHO anhand der Neutropeniedauer eine Risikoordnung erstellt. Die Neutropenie (Granulozytopenie) wird die Anzahl der neutrophilen Granulozyten (Segment- und Stabkernige) $<500/\text{mm}^3$ oder $<1000/\text{mm}^3$ mit erwartetem Abfall von $<500/\text{mm}^3$ innerhalb der nächsten 2 Tage definiert. In Tabelle 6 sind die Kriterien dieser Einteilung und die Definition der Neutropenie

veranschaulicht [vgl. 23]

Tabelle 6: Risikoordnung der PatientInnen nach erwarteter Neutropeniedauer und Risikofaktoren [23]

Niedrigrisiko	Neutropeniedauer \leq 5 Tage; ohne Ausschlussgrund (Checkliste A)
Mittleres Risiko	Neutropeniedauer 6-9 Tage
Hochrisiko	Neutropeniedauer \geq 10 Tage

1.1.7.1 Fieber und Sepsis in Neutropenie

Fieber muss laut AGIHO immer als Infektionszeichen gewertet werden, kann aber in verschiedenen Varianten auftreten. „Fieber in Verbindung mit diagnostisch wegweisendem, lokalisiertem Befund“ gilt als klinisch gesicherte Infektion. Fieber mit „Erregernachweis zeitlich und mikrobiologisch plausibel neben lokalisierbarem Infektionsbefund oder Infektionserreger in der Blutkultur“ gilt als mikrobiologisch gesicherte Infektion [vgl. 24].

Erschwerend für die Einschätzung der Bedeutung einer Fieberepisode können viele Faktoren sein. Zytokine, zytotoxische Substanzen (z.B. Cytarabine) oder Transfusionen von Blutprodukten können Fieber auslösen, ohne dass eine infektiöse Ursache vorliegt. Darüberhinaus kann eine Fieberreaktion des Immunsystems durch Medikamente wie Prednisolon, NSAR oder Metamizol unterdrückt werden und einen fälschlicherweise infektionsfreien Eindruck erwecken [vgl. 25].

Tritt Fieber neu auf, ohne, dass es richtungsweisende klinische oder mikrobiologische Infektionsbefunde gibt, bzw. andere Umstände vorliegen, welche das Fieber erklären könnten, spricht man von unerklärtem Fieber ("fever of unknown origin", FUO) [vgl. 24]. Dieses sollte jedoch laut aktueller Leitlinien nach 96h neu evaluiert werden [25].

Eine Erfassung systematischer Untersuchungen über die Inzidenz der Sepsis in Neutropenie bei KrebspatientInnen existiert bisher nicht. In der Literatur finden sich Daten zur Inzidenz einer febrilen Neutropenie bei soliden Tumoren von 10-40%. Bei hämatologischen Neoplasien wird von einer Inzidenz von bis zu 80% ausgegangen. Das Risiko, bei febriler Neutropenie eine Bakteriämie bzw. eine Sepsis zu entwickeln, wird bei $>50\%$ vermutet. Bei zunehmender Anzahl älterer PatientInnen sowie intensiverer Therapie, ist mit einer Steigerung der Sepsisfrequenz zu rechnen [26].

Die komplexe und variable Reaktion des Körpers auf infektiöse Erreger, zeichnet das Krankheitsbild der Sepsis bzw. des septischen Schocks aus. Neben dem Hintergrund des erworbenen, transienten Immundefektes, spielen auch genetische Charakteristika und Komorbiditäten bei der Entstehung einer Sepsis eine Rolle [vgl. 27].

1.2 Infektiologie

Unter dem Begriff der „hygienerelevanten Erreger“ (HRE) werden all diejenigen Erreger zusammengefasst deren Nachweis nach Infektionsschutzgesetz mit der Empfehlung zur Einhaltung spezieller Hygienerichtlinien verbunden sind. Dies kann aufgrund neu erworbener Resistenzmuster der Fall sein (VRE, 3/4MRGN, MRSA, LRSE), oder aufgrund der hohen Virulenz eines Erregers (*Clostridium difficile*).

Folgende Erreger werden als hygienerelevant definiert:

- Vancomycin-resistenter Enterokokkus (VRE)
- Multiresistente Gram-negative Erreger (3/4MRGN)
- Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- *Clostridium difficile*
- Linezolid-resistenter *Staphylococcus epidermidis*¹ (LRSE)

1.2.1 Multiresistente Erreger

1.2.1.1 Vancomycin-resistente Enterokokken

Enterokokken sind Gram-positive, Katalase-negative Bakterien. Sie besiedeln den Intestinaltrakt und gehören damit zur normalen, physiologischen Darmflora [28]. Erhalten sie (zusätzlich zu den bestehenden, intrinsischen Resistenzen) die Möglichkeit, sich durch erworbene Resistenzmechanismen, auch unter Vancomycineinfluss zu vermehren, spricht man von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE). Sowohl bei den Spezies, als auch den Resistenzvarianten, gibt es große Unterschiede. Eine Übersicht über die verschiedenen Spezies, sowie die intrinsischen und erworbenen Resistenzen bietet Tabelle 7.

Die intrinsische Resistenz der seltenen Stämme *E. casseliflavus* und *E. gallinarum* wird chromosomal weitergegeben und ist damit nicht übertragbar. Somit besteht bei diesen Varianten keine Indikation zur Isolation oder anderen speziellen Hygienemaßnahmen [29].

¹ Anmerkung: *Staphylococcus epidermidis* mit Resistenz gegen Linezolid. Die Resistenz gegen Linezolid bei *S. epidermidis* wird als Sonderfall angesehen, weshalb dieser Keim am Klinikum Großhadern mit besonderer Vorsicht behandelt wird (siehe Kapitel 1.2.3).

Tabelle 7: Intrinsische und erworbene Antibiotikaresistenzen von Enterokokken [28-32]

Spezies	Intrinsische Resistenz	Erworbene Resistenz
Enterokokken (allgemein)	<ul style="list-style-type: none"> · Cephalosporine (1.-4. Generation) · semisynthetische Penicilline (z.B. Oxacillin) · Monobactame · Aminoglycoside (Low-Level-Resistenztyp) · Lincosamide (zumeist) · Polymyxine 	<ul style="list-style-type: none"> · Makrolide · Tetracycline · Aminoglycoside (High-level-Resistenz) · Chloramphenicol · Fluorchinolone · Oxazolidinone* (Linezolid) · Glycylcycline* (Tigecyclin) <p>* Resistenzen gegen diese Reserveantibiotika (bisher noch) sehr selten</p>
<i>E.faecium</i>		<ul style="list-style-type: none"> · Ampicillin (auch bei anderen Enterokokken möglich) · Glykopeptide · Streptogramine (z.B. Quinupristin/Dalfopristin)
<i>E.faecalis</i>	<ul style="list-style-type: none"> · Streptogramine (Quinupristin/Dalfopristin) 	
<i>E.gallinarum</i>	<ul style="list-style-type: none"> · Vancomycin (Low-Level-Resistenztyp) 	
<i>E.casseliflavus</i>		

Entsprechend der Resistenzeigenschaften werden Resistenztypen unterschieden. Der VanA- und der VanB-Typ zählen aufgrund der Übertragbarkeit von Glykopeptidresistenzen zu den klinisch bedeutsamen Resistenztypen. Die VanA-Variante zeichnet sich durch Kreuzresistenz von Vancomycin–Teicoplanin aus. Der VanB-Resistenztyp zeigt sich resistent gegen Vancomycin, aber empfindlich gegen Teicoplanin. Weitere Resistenztypen existieren zwar, haben aber in ihrer klinischen Bedeutung nur wenig Relevanz [vgl. 31].

Die Weitergabe der Glykopeptidresistenz der Enterokokken über Transposomen, auch an andere Bakterienstämme, ist in Theorie möglich. Beispielsweise sind Meldungen über einen Vancomycin-resistenten *Staphylococcus aureus* (VRSA) sehr vereinzelt und lokal begrenzt dokumentiert [33]. Aber schon diese einzelnen Nachweise solcher Erreger geben Anlass, diese Fälle konsequent und umfassend zu prüfen, um eine Besiedelung der Umgebung zu vermeiden

[vgl. 31].

1.2.1.2 Multiresistente Gram-negative Erreger (3MRGN/4MRGN)

Die Gruppe der 3/4MRGN umfasst die anzüchtbaren Enterobacteriaceae (=Fermenter; *E. coli*, *K. pneumoniae* etc.) und die Nonfermenter (*P. aeruginosa*, *A. baumannii* etc.). Vereinesendes Merkmal ist die Gram-negativität. Dieses Verhalten bei der Gram-Färbung kann ein erster, schnell zu ermittelnder Hinweis für eine kalkulierte Antibiotika-Therapie sein.

Die Erreger weisen sich durch intrinsische Resistenzen in ihren Antibiogrammen aus und sind höchst effizient in der Hochregulation oder Akquirierung von Resistenz-Genen. Auf den Selektionsdruck, welcher durch vermehrte Antibiotikagaben erzeugt wird, kann somit schnell mit Anpassung reagiert werden. Die charakteristischen Resistenzmuster sind in Abbildung 1 dargestellt [vgl. 34, 35].

Antibiotikumklasse	Antibiotikum	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella K. spp.</i>	<i>E. cloacae/aerogenes</i> <i>C. freundii</i> <i>Proteus vulgaris</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>
Penicilline	Aminopenicilline	+	-	-	-	-
	Aminopenicillin + BLI	+	+	+	-	+
	Piperacillin	+	-	-	+	-
	Piperacillin + BLI	+	+	+	+	+
Cephalosporine	I. Generation (Cefazolin)	+	+	-	-	-
	II. Generation (Cefuroxim)	+	+	+	-	-
	III. Generation (Ceftriaxon)	+	+	+	-	+
	Ceftazidim	+	+	+	+	+
	Cefepim	+	+	+	+	+
Carbapeneme	Imipenem Meropenem	+	+	+	+	+
	Etrapanem	+	+	+	-	+
Gyrasehemmer	Ciprofloxacin	+	+	+	+	+

+ sensibel, - resistent, BLI Beta-Laktamase-Inhibitor
Für die Generationen der Cephalosporine sind typische Leitsubstanzen angegeben.

Abbildung 1: Standardantibiotikaempfindlichkeiten sensibler Stämme einiger GNE-Spezies [34]

Die KRINKO bzw. die ESCMID formulierte für Deutschland eine klare Definition der Resistenzeigenschaften der GNE. Weisen die GNE zusätzlich zu ihren intrinsischen Resistenzen weitere Resistenzen auf, werden diese anhand der Antibiotikaklassen eingeteilt. Zu den Klassen zählen Cephalosporine der Gruppe 3a oder 3b, Acylureidopenicilline, Fluorchinolone und Carbapeneme. Ein „3MRGN“ ist gegen Antibiotika aus drei dieser Klassen

resistent, ein „4MRGN“ gegen alle vier. Abbildung 2 veranschaulicht dies für die einzelnen Erreger [36].

Tabelle: Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Eigenschaften (R=resistent oder intermediär empfindlich, S = sensibel)							
Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	Enterobakterien		Pseudomonas aeruginosa		Acinetobacter baumannii	
		3MRGN*	4MRGN*	3MRGN*	4MRGN*	3MRGN*	4MRGN*
Acylureidopenicilline	Piperacillin	R	R	nur eine der 4 Antibiotikagruppen wirksam (sensibel)	R	R	R
Cephalosporine der 3. Gen.	Ceftazidim UND/ODER Cefotaxim	R	R		R	R	R
Carbapeneme	Imipenem UND/ODER Meropenem	S	R		R	S	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R	R		R	R	R

* 3MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen)
 * 4MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen)

Abbildung 2: Definition multiresistenter Gram-negativer Erreger nach den Empfehlungen der Kommission der Krankenhaushygiene und Infektionsprävention für Deutschland (KRINKO) [36]

1.2.1.3 Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*

Staphylokokken sind Gram-positive Bakterien, die sich innerhalb ihrer Spezies grob durch ihre Koagulase-Eigenschaften unterscheiden lassen. So lässt sich der Koagulase-positive *Staphylococcus aureus* zusätzlich durch die Bildung weiß- bis orangefarbener Kolonien von anderen Koagulase-negativen Staphylokokken-Spezies abgrenzen [37]. Der Mensch gilt als natürliches Reservoir von Staphylokokken. Dabei stellt der Nachweis eines *S. aureus* nicht immer einen Krankheitswert dar, da *S. aureus* als fakultativ pathogen gilt. Untersuchungen zeigen, dass der positive Nachweis im Nasenvorhof bei bis zu einem Drittel der Bevölkerung gelingt, ohne, dass eine begleitende Klinik vorliegt [38, 39].

Schon in den 1960er Jahren gab es jedoch erste Meldungen von Stämmen, die gegen alle momentan verfügbaren β -Lactam-Antibiotika, sowie β -Lactamase-stabilen Penicilline und Cephalosporine, resistent sind [40].

Das Akronym MRSA steht für den Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*. Obwohl Methicillin selbst keine Anwendung mehr im klinischen Bereich findet, steht es als Leitsubstanz prototypisch für die Wirkungsweise fast aller β -Laktame. Die Resistenz wird durch eine zusätzliche Transpeptidase erzeugt, welche durch das *mecA*-Gen übertragen wird. Eine mögliche Betrachtungsweise der MRSA-Verbreitung erfolgt nach epidemiologischer Konstellation. Hierbei wird der HA-MRSA (healthcare-acquired) vom CA-MRSA (community-acquired) unterschieden. Der Vollständigkeit halber sei noch der LA-MRSA genannt, welcher sich durch Besiedelung von Tieren auszeichnet (livestock-acquired), aber für diese Arbeit eine

untergeordnete Rolle spielt. Neben der Resistenz gegen β -Laktame, hat sich seit Beginn der systematischen Untersuchung von Staphylokokkus-Stämmen auch die Entwicklung von Ko-Resistenzen gezeigt. So weist der HA-MRSA zusätzlich Ko-Resistenzen gegen beispielsweise Fluorchinolone, Makrolide und Clindamycin auf. Der CA-MRSA weist ein schmaleres Spektrum an Ko-Resistenzen als HA-MRSA auf, welcher meist sensibel gegenüber Cotrimoxazol und Clindamycin ist. Für die Reserveantibiotika Vancomycin, Teicoplanin sowie Linezolid und Daptomycin sind die Resistenzraten noch niedrig [41].

1.2.2 Infektionsprofil multiresistenter Erreger

1.2.2.1 Enterokokken

Obwohl sie zur normalen Darmflora des Menschen gehören, können Enterokokken teils schwere Infektionen hervorrufen. Besonders gefährdet sind Früh-/Neugeborene, ältere Personen, sowie PatientInnen mit chronischen Grundleiden oder Immunsuppression. Hochentwickelte Länder mit zunehmend hohen Zahlen älterer PatientInnen verzeichnen auch steigende Fälle von RisikopatientInnen für Enterokokkeninfektionen. Zu den häufigsten Infektionen durch Enterokokken zählen:

- Harnwegsinfektionen
- Wundinfektionen (besonders im Abdominalbereich, oft polymikrobiell)
- Sepsis
- Endokarditis

In der Vaginalflora, sowie den Gallenwegen, treten Enterokokken nur gelegentlich auf. Infektionen des Oropharynx sind nur selten durch Enterokokken ausgelöst [vgl. 28].

1.2.2.2 Gram-negative Erreger

Daten beschreiben Gram-negative Erreger in mehr als 30% der Fälle ursächlich für Infektionen, welche im Krankenhaus erworben werden. Begünstigt werden diese durch medizinische Eingriffe, welche die Haut- und Schleimhautintegrität beeinträchtigen. Zu den häufigsten Infektionen zählen [34, 35]:

- Harnwegsinfektionen
- Pneumonien (v.a. Beatmungspneumonie)
- Wundinfektionen
- Sepsis

Vor allem die Infektionen des unteren Atemtraktes und der Blutbahn sind von einem sehr

hohen Mortalitätsrisiko begleitet [35]. Eine retrospektive Studie von Nizar Andria et al. untersuchte den Zusammenhang von positiven Blutkulturen mit Carbapenem-resistenten Gram-negativen Bakterien (CRGNB) und der 14-Tages- bzw. 1-Jahres Mortalität. Diese zeigte sich in beiden Fällen bei hämatoonkologischen PatientInnen als signifikant erhöht [42].

1.2.2.3 Staphylokokken

Vor allem der *Staphylococcus aureus* ist schon lange bekannt als wichtiger Auslöser von Infektionserkrankungen beim Menschen. Diese werden besonders begünstigt, wenn die natürliche Haut- oder Schleimhautbarriere verletzt wird. Als Folge von operativen Eingriffen, zu oder abführenden Kathetern und einfachen Hautläsionen, können sich lokal-oberflächliche bis hin zu schweren systemischen Infektionen entwickeln [43]. Zu den Risikofaktoren, die eine Infektion mit Staphylokokken begünstigen gehören Diabetes mellitus (Typ 1), i.V.-Drogenabusus, Hämodialyse, chirurgische Eingriffe, erworbene Immundefizit-Syndrome, sowie eine qualitative- oder quantitative Leukozytenfunktionsstörung [39].

Diese Infektionen können sich an folgenderweise darstellen [39, 44, 45]:

- Haut- und Weichteilinfektionen
- Pneumonie
- septische Arthritis
- Endokartitis
- Osteomyelitis
- Sepsis/endovaskuläre Infektionen

Der Nachweis eines MRSA in Zusammenhang mit einer der o.g. Infektionen, erschwert die Therapie [43]. So konnte in verschiedenen Studien eine erhöhte Mortalität bei Infektionen mit MRSA im Vergleich mit dem Methicillin-Sensiblen *Staphylococcus aureus* nachgewiesen werden [45].

1.2.3 **Sonderfall: Linezolid-resistenter *Staphylococcus epidermidis***

Die Abgrenzung eines Linezolid-resistenten *Staphylococcus epidermidis* (LRSE) zu einem *S. epidermidis* mit unauffälligem Resistenzprofil gelingt am Max-von-Pettenkofer-Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie in München mit Hilfe einer phänotypischen Resistenzbestimmung, wie die Ermittlung des MHK-Wertes für Linezolid. Kann ein Wachstum von *S. epidermidis* in einem Linezolid-enthaltenden Kultur-Medium oberhalb einer bestimmten Linezolid-Konzentration nachgewiesen werden, wird von einer Linezolid-

Resistenz ausgegangen. Ein molekulargenetischer Nachweis spezifischer Linezolid-Resistenz-Gene findet nicht statt [46]. Das Einhalten spezieller Hygienemaßnahmen wird in einigen Einrichtungen durchgeführt, aber bisher nicht flächendeckend [47].

Es besteht das theoretische Risiko der Übertragung dieser Linezolid-Resistenz von *S. epidermidis* auf andere Gram-positive, humanpathogene Erreger. Besonders bestehende multiresistente Erreger (z.B. MRSA, Vancomycin-resistente Enterokokken) stellen dabei ein mögliches Ziel der Linezolid-Resistenz-Übertragung dar. So wäre beispielsweise bei einer Infektion mit einem MRSA eine weitere Behandlungsoption genommen und das Komplikationsrisiko deutlich erhöht [46]. Besonders bei bereits bestehenden Infektionskomplikationen mit HRE ist Linezolid ein häufig genutztes Reserveantibiotikum. Es kann ein direkter Zusammenhang zwischen einem hohen Verbrauch von Linezolid und dem Nachweis verschiedener resistenzvermittelnder Gene hergestellt werden. [47, 48].

Bisher konnten jedoch am Klinikum der Universität München seit Beginn der Erfassung des LRSE, keine Fälle von Linezolid-Resistenzübertragung von *S. epidermidis* auf *S. aureus* beobachtet werden [46]. Das Auftreten von LRSE-Infektionskomplikationen beschränkt sich bisher weitgehend auf Europa [48].

1.2.4 *Clostridium difficile*

Clostridium difficile gehört als Gram-positiver Anaerobier zur Familie der Sporen-bildenden Bacillen. Die Fähigkeit zur Sporenbildung macht den Erreger besonders resistent gegenüber Umwelteinflüssen, weshalb er ubiquitär nachweisbar ist. So bedeutet ein positiver Nachweis dieses Keims nicht immer eine Interventionsindikation, da er auch zur physiologischen Bakterienflora des Menschen gehören kann. Dies ist bei <5% der gesunden Erwachsenen und ca. 40% der KrankenhauspatientInnen der Fall [49-52].

Im Vergleich weltweit erhobener Daten zur Inzidenz einer *Clostridium difficile* Infektion (CDI), beschreiben Fawziah Marra und Karen Ng, einen deutlichen Anstieg der Fälle insgesamt, aber vor allem auch den zunehmenden Nachweis hochvirulenter Stämme [53]. Die hohe Virulenz dieser Stämme mit der Bezeichnung BI/NAP1/027, wird durch die Fähigkeit erklärt, das zwanzigfache der Menge an Enterotoxin A und B zu produzieren [54]. Der Nachweis einer toxigenen CDI erfüllt die Indikation für eine zügige und risikoadaptierte Therapie [55].

Schon in den 1970er Jahren wurde dieser Erreger als Ursache für die Antibiotika-assoziierte Diarrhoe identifiziert und noch heute ist die Morbidität und Mortalität einer Infektion hoch

[52]. Da viele Fälle nosokomialer Infektionen beschrieben sind, gehört eine Infektion mit diesem Keim zu den gefürchteten Risiken eines Krankenhausaufenthaltes [56].

Die Ergebnisse einer Metaanalyse von E. Ofori et al. weisen jedoch darauf hin, dass in etwa die Hälfte aller CDI außerhalb eines Krankenhauses erworben werden und dann im Verlauf bei 40% der Fälle eine Hospitalisation erforderlich machen. Das Risiko einer ambulant erworbenen CDI wird vor allem als erhöht beschrieben bei jungem Alter, weiblichem Geschlecht, Umgang mit Kindern, Nachweis einer Infektion bei Angehörigen, Einnahme von Protonen-Pumpen-Inhibitoren oder bestimmten Antibiotika und räumliche Nähe zu landwirtschaftlichen Betrieben bzw. Tierhaltung [57, 58]. Damit stehen diese Risikofaktoren denen gegenüber, die angewendet werden um ein mögliches Risiko einer im Krankenhaus erworbenen Infektion zu kalkulieren. Zu diesen gehören Alter >65 Jahre, Komorbidität, Krankenhausaufenthalte innerhalb der letzten drei Monate bzw. Betreuung in einem Altenheim (o.ä.), Immunsuppression, Einnahme von Protonen-Pumpen-Inhibitoren oder Antibiotika. Zu den Antibiotika mit besonders hohem Risiko, eine CDI auszulösen, gehören Clindamycin, Chinolone, Cephalosporine, Amoxicillin/Clacvulansäure [55]. Auch antineoplastische Medikamente sind als Risikofaktoren für eine CDI bekannt. PatientInnen, die im Rahmen der Behandlung einer malignen Erkrankung hospitalisiert sind, erfüllen so gut wie jeden Risikofaktor für eine CDI [59].

Seit 2007 gilt in Deutschland die Meldepflicht für schwer verlaufende Fälle einer *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhö. Auch der Nachweis des hochvirulenten Ribotyps 027 ist meldepflichtig [60].

1.3 Hygiene- und Präventionsmaßnahmen

Ein verantwortungsbewusster Umgang mit Antibiotika, sowohl in Human- als auch Veterinärmedizin, gilt als wichtigste Säule in der Prävention von Resistenzen. Gesetzliche Regelungen (§ 23 Infektionsschutzgesetz) finden im stationären Klinikalltag bereits Anwendung [61, 62].

Bei steigenden Zahlen des Antibiotikaverbrauchs, sinkt die Menge neuer antibiotischer Substanzen auf dem Markt. Damit sinkt die Auswahl an therapeutischen Alternativen [63-65]. Abbildung 3 zeigt beispielhaft diese Dissonanz. Die Förderung von Erforschung und Zulassung neuer Antibiotika ist auch Ziel des strategischen Aktionsplans zur Eindämmung von Antibiotikaresistenzen in der Europäischen Region der Initiative „Gesundheit 2020“ der WHO [66].

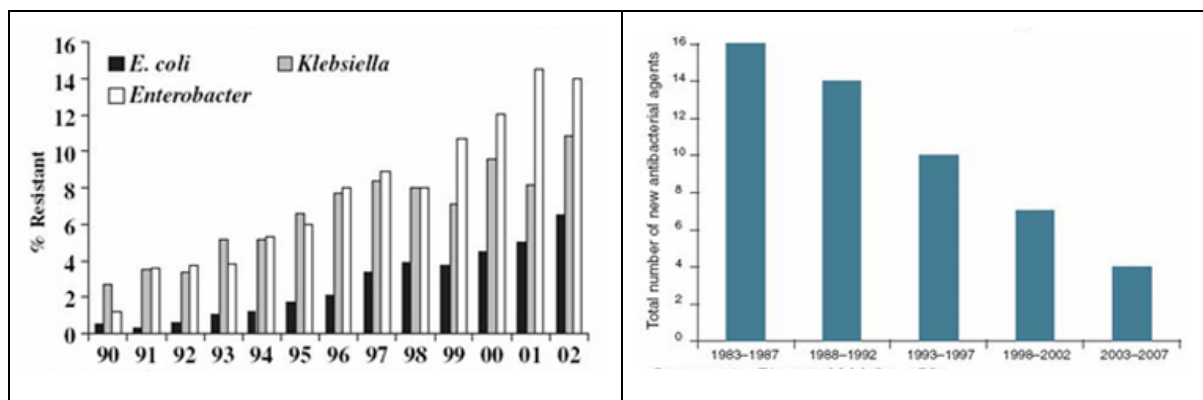


Abbildung 3: Entgegengesetzte Entwicklung von Resistenzen und neuen Antibiotika [64, 65]

Ein Ansatz, der vermehrten Resistenzentwicklung durch bewussteren Einsatz von Antibiotika, entgegenzuwirken wird als „Antibiotic stewardship“ (ABS) bezeichnet. Als Ziel gilt dabei, das beste Behandlungsergebnis mit der möglich geringsten Dosis bzw. Toxizität zu erreichen. Hinterfragt wird dabei die Indikation, die Präparatauswahl, die Applikationsart, sowie die Dosis und die Therapiedauer. Die S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotikaawendungen im Krankenhaus“ empfiehlt eine standardmäßig integrierte Anwendung von ABS-Programmen [61, 67]. Eine Meta-Analyse von 32 Studien durch David Baur et al. bestätigt die allgemein sinkende Inzidenz von HRE-Fällen bei Anwendung von ABS-Programmen [68].

Um die Verteilung und Entwicklung von hygiene relevanten Erregern, bzw. deren Bedeutung für die medizinische Versorgung, besser überblicken zu können, hat sich in Deutschland auch auf Bundes- und Landesebene viel getan.

Das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, die Paul-Ehrlich-

Gesellschaft für Chemotherapie e.V. und die Abteilung für Infektiologie an der medizinischen Universitätsklinik Freiburg veröffentlichten als Arbeitsgruppe GERMAP im Jahr 2008 erstmals den Bericht „GERMAP 2008“. Seit 2008 wurden die Inhalte bereits vier Mal aktualisiert, zuletzt 2015. Es handelt sich um eine Zusammenstellung von „Informationen über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin für Deutschland [28].“

Die Arbeitsgemeinschaft "Empfindlichkeitsprüfungen und Resistenz" der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. erhebt seit 1975 Daten unter hohen Qualitätsstandards. Dabei werden „alle in einer Erhebungsperiode gesammelten Isolate unter Verwendung einer einheitlichen und standardisierten Methodik identifiziert und auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika geprüft (...). Die Verwendung einheitlicher Methoden und Grenzwerte ist eine wesentliche Voraussetzung für die Interpretation der Messergebnisse, da Aussagen, die auf unterschiedlichen Testmethoden und uneinheitlichen Bewertungsgrenzen beruhen, nur schwer miteinander vergleichbar sind [69].“ Die gesammelten Daten werden im Rahmen der PEG-Resistenzstudie veröffentlicht und bilden dabei nicht nur die Resistenzsituation in Deutschland, sondern im gesamten mitteleuropäischen Raum ab.

Das Bundeskabinett verabschiedete im Mai 2015 die, vom Bundesministerium für Gesundheit und dem Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft erarbeitete, Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie „DART 2020“. Diese skizziert sechs konkrete Ziele zur Eindämmung von Entstehung und Ausbreitung von Resistenzen. Ein 10-Punkte-Plan soll das Erreichen der Ziele ermöglichen. Eine sektorenübergreifende Zusammenarbeit in Human- und Veterinärmedizin wird hier als zentrales Element im „One-Health-Ansatz“ benannt [70].

Seit 2001 ist die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) als Teil des Robert-Koch-Institutes gesetzlich verankert. Von der KRINKO entwickelte Leitlinien zum Umgang mit HRE und Präventionsmaßnahmen zu Entstehung und Verbreitung dieser Keime werden regelmäßig aktualisiert und veröffentlicht [36, 71]. Diese Vorgaben werden in der behandelnden Klinik der untersuchten Kohorte dieser Arbeit umgesetzt. Dazu gehören Screeninguntersuchungen der PatientInnen bei der stationären Aufnahme. Ein Screening von PatientInnen bei der stationären Aufnahme soll der Früherkennung von Besiedelung mit hygienerelevanten Erregern bei HochrisikopatientInnen dienen, um deren Verbreitung zu verhindern bzw. eine präklinische von einer nosokomialen Infektion unterscheiden [72].

1.4 Überblick über die Arbeit

Ziel der Arbeit ist die strukturierte Analyse infektiologischer Ereignisse während der stationären Therapie einer AML. In Kapitel 2 werden die Methoden der Datenerhebung und das Patientenkollektiv beschrieben. Zum besseren Verständnis werden einzelne der erhobenen Parameter hervorgehoben. Die Darstellung der so erhobenen Daten erfolgt in Kapitel 3. Im darauffolgenden Kapitel 4 werden diese Daten kontextualisiert, mögliche Schlussfolgerungen skizziert, aber auch Schwierigkeiten und Grenzen der Aussagekraft formuliert. Das letzte Kapitel 5 gibt einen zusammenfassenden Überblick und zieht Fazit.

2 Patientenkollektiv und Methodik

2	Patientenkollektiv und Methodik.....	22
2.1	Patientenkollektiv.....	23
2.2	Methodik.....	23
2.2.1	Erfasste Patientendaten und Methodik.....	23
2.2.2	Anmerkungen zu Variablen.....	24
2.2.3	Statistische Auswertung.....	29

2.1 Patientenkollektiv

Es wurden alle PatientInnen erfasst, die im Zeitraum 01.01.2011-31.12.2016 die Erstdiagnose der akuten myeloischen Leukämie, erhielten. Aus diesen PatientInnen wurden diejenigen ausgewertet, welche im Rahmen eines stationären Aufenthaltes eine Induktion mit S-HAM erhielten. Von diesen PatientInnen wurden weitere Daten erhoben, wenn sie eine Konsolidierung im Rahmen eines stationären Aufenthaltes im Klinikum Großhadern durchlebten. PatientInnen wurden nicht weiter ausgewertet, wenn sie in die ambulante Betreuung entlassen oder palliativ behandelt wurden oder wenn eine Knochenmarktransplantation erfolgte. Ein Follow up wurde nicht durchgeführt.

2.2 Methodik

2.2.1 Erfasste Patientendaten und Methodik

Die PatientInnen wurden über das klinikeigene AML-Register ermittelt. Insgesamt wurden 121 PatientInnen ausgewertet, wobei die Akten von zwei dieser PatientInnen nicht vollständig für die Auswertung vorlagen und die Daten somit nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden.

Bei den 119 PatientInnen, bei denen alle Datenquellen verfügbar waren, wurden folgende Variablen mit Hilfe einer Microsoft-Excel-Tabelle erhoben und in SPSS ausgewertet/berechnet:

Tabelle 8: Erfasste Variablen und Quellen

Kategorie	Wert	Quelle
Demographische Daten	Geschlecht	Patientenakte
	Geburtsdatum	Patientenakte
AML-Informationen	ELN-Einteilung	LFL-Datenbank/ Arztbrief
	AML de-novo/ therapieassoziiert/ sekundär	LFL-Datenbank
	FAB-Klassifikation	LFL-Datenbank
	EMD	LFL-Datenbank/ Arztbrief
Aufnahmeinformationen	ECOG	Arztbrief/ Aufnahmeprotokoll
	Eigene Risikoevaluation	Arztbrief
	BMI (Größe und Gewicht)	Patientenakte
Daten zum stat. Aufenthalt	Aufenthaltsdauer	Arztbrief/ Patientenakte
	Neutropeniedauer	Laboratoriumsmedizin

Infektiologische Ereignisse	Sepsis-Erfassung	Patientenakte und Mikrobiologie
	Intensivaufenthalt	Patientenakte/ Arztbrief
	FUO-Episoden/Anzahl	Patientenakte/ Arztbrief
	Fieberepisoden mit pos. bakteriellem Nachweis	Patientenakte/ Arztbrief
	Bakterielle Erreger mit unauffäll. Resistenzprofil	Mikrobiologie/ Patientenakte/ Arztbrief
Keimscreening	Behandlungsjahr	Arztbrief
	Keimscreeningstatus bei Aufnahme	Mikrobiologie
	Nachweisart	Mikrobiologie
Infektiologie - HRE	HRE-Nachweis	Mikrobiologie
	HRE-Nennung	Mikrobiologie
	Nachweisort	Mikrobiologie
	Klinik bei Nachweis	Arztbrief/ Patientenakte
	Therapie	Mikrobiologie/ Patientenakte

2.2.2 Anmerkungen zu Variablen

2.2.2.1 ELN-Einteilung

In Jahr 2017 wurden überarbeitete ELN-Kriterien veröffentlicht. Im Gegensatz zur vorherigen Einteilung werden nur noch die Kriterien günstig, Intermediär und ungünstig unterschieden [10].

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung fand jedoch die vorher gültige Version Anwendung, weshalb in dieser Arbeit die ELN-Einteilung nach den Kriterien günstig, Intermediär I, Intermediär II und ungünstig erfolgt (Siehe Einleitung, Kapitel 1.1.3).

2.2.2.2 ECOG-Performance-Status

Dieser Wert wurde in der Regel im Aufnahmeprotokoll oder im Arztbrief vermerkt. In seltenen Fällen war jedoch kein schriftlich dokumentierter Wert vorhanden. Dann wurde die Einschätzung dieses Wertes anhand der ärztlichen Beschreibung des Allgemeinbefindens der PatientInnen bei Aufnahme getroffen. Waren hier keine deutlichen Anzeichen einer AZ-Minderung dokumentiert, wurde von ECOG 0 ausgegangen.

2.2.2.3 Risikoevaluation

Zu Beginn der Datenerhebung wurden Faktoren benannt, welche mit einem erhöhten Risiko einer HRE-Besiedelung oder Infektion vergesellschaftet sein könnten. Diese Faktoren werden im Folgenden aufgezählt:

- Externe Hospitalisierung
- Vorbekannte HRE-Infektion/Besiedelung
- Fernreisen in Risikoregionen
- Aufenthalt in medizinischen Einrichtungen (Pflegeheimen, Dialyse,...)
- Externe Antibiose

2.2.2.4 Aufenthaltsdauer

Die Aufenthaltsdauer bezieht sich auf den Aufenthalt während der Chemotherapie. Deshalb wurde als Beginn des Aufenthalts das Datum des ersten Tages (d1) der Chemotherapie dokumentiert. Mithilfe des Datums am Entlassungstag wurde dann die Dauer berechnet. Die Dauer eventuell vor Induktionsbeginn stattgefundener Staginguntersuchungen oder Vorphasetherapien wurde damit nicht erfasst/berechnet. Somit besteht eine bessere Vergleichbarkeit mit den Daten der Konsolidierung. Für die Konsolidierung wurde ebenfalls der erste Tag (d1) der Chemotherapie als Beginn erfasst, sowie der Tag der Entlassung, um daraus die Aufenthaltsdauer zu berechnen.

2.2.2.5 Neutropeniedauer

Die Neutropeniedauer wurde berechnet, aus dem Datum zu Beginn der Neutropenie und dem Datum am Ende der Neutropenie.

Als Neutropenie gilt ein Wert der neutrophilen Granulozyten unter 500/ μ l im Routinelabor. Als Ende der Neutropenie wurde der Tag gewertet, an dem die segmentkernigen Granulozyten über 500/ μ l zählten. Ist im entsprechenden Zeitraum kein Differentialblutbild vorhanden, wurde der Tag ausgewählt, an dem die Leukozyten unter bzw. über 1000/ μ l zählten.

2.2.2.6 Sepsis mit/ohne positive Blutkultur

Dieser Parameter findet Anlehnung an die Sepsis-1-Kriterien der deutschen Sepsis-Gesellschaft. Konnte bei PatientInnen während einer Fieberepisode in Neutropenie (entspricht zwei positiven Kriterien der Kategorie II) ein positiver Blutkulturbefund erfasst werden, wurde die Einteilung in „Sepsis mit BK“ getroffen.

Bei negativer Blutkultur während einer Fieberepisode in Neutropenie und gleichzeitigem Nachweis einer Herzfrequenz $>90/\text{min}$ bzw. Atemfrequenz $>20/\text{min}$ (entspricht allen 4 Kriterien des „systemic inflammatory response syndrome“/SIRS) wurde die Einteilung „Sepsis ohne BK“ getroffen [73, 74].

Konnten während einer Fieberepisode in Neutropenie keine weiteren Vitalzeichenentgleisungen festgestellt werden, wurde die Einteilung „kein Kriterium erfüllt“ getroffen.

Die mikrobiologischen Befunde wurden für das Klinikum Großhadern am Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene und medizinische Mikrobiologie erhoben und freigegeben. Eine Blutkultur wurde hier nur bei positivem Nachweis eines Bakterienstammes erfasst.

2.2.2.7 Intensivaufenthalt

Als Aufenthalt auf einer Intensivstation wurde gewertet, wenn PatientInnen mindestens eine Nacht dort verbracht haben. Interventionelle Aufenthalte auf Intensivstation, z.B. für eine BAL/ZVK-Anlage und die Nachbeobachtung, wurden nicht gewertet.

Auf der Transplantationsstation im Klinikum Großhadern ist Katecholamingabe und nicht-invasive Beatmung möglich. Deshalb wurde eine Verlegung von einer hämato-onkologischen Normalstation auf die Transplantationsstation ebenfalls als Intensivaufenthalt gewertet.

2.2.2.8 Fieber of Unknown Origin (FUO)

Jede gemessene Temperatur $>38^{\circ}\text{C}$ wurde als FUO erfasst, sofern in diesem Zeitraum kein Keimnachweis zur Erklärung des Temperaturanstiegs erbracht werden konnte. Dabei wurden aber nur Fieberepisoden ab dem Beginn der Chemotherapie (d1) gewertet. War die Temperatur der PatientInnen bereits febril vor Beginn der Chemotherapie (vor d1), wurde dies auch als Fieberepisode gewertet, wenn die Fieberepisode bis nach Beginn der Chemotherapie (nach d1) andauert hat. Lagen mindestens drei Tage Fieberfreiheit zwischen zwei gemessenen Temperaturen über 38°C , wurde dies als zwei Fieberepisoden gewertet. Neben der reinen Information, ob ein FUO vorlag, wurde auch die Anzahl der Fieberepisoden während des stationären Aufenthaltes erfasst.

2.2.2.9 Fieber unter Nachweis eines bakteriellen Erregers mit unauffälligem Resistenzprofil

Jede gemessene Temperatur über 38°C wurde als Fieberepisode unter bakteriellem Erregernachweis erfasst, sofern in diesem Zeitraum ein Keimnachweis zur möglichen Erklärung des Temperaturanstiegs erbracht werden konnte. Hier wurde jeder Keimnachweis

gewertet, unabhängig vom Nachweisort.

Dabei wurden aber nur Fieberepisoden ab dem Beginn der Chemotherapie (d1) gewertet. War die Temperatur der PatientInnen bereits febril vor Beginn der Chemotherapie (d1), wurde dies auch als Fieberepisode gewertet, wenn die Fieberepisode bis nach Beginn der Chemotherapie (d1) angedauert hat. Lagen mindestens drei Tage Fieberfreiheit zwischen zwei gemessenen Temperaturen über 38°C, wurde dies als zwei Fieberepisoden gewertet. Neben der reinen Information, ob eine Fieberepisode bei Normalkeimnachweis vorlag, wurde auch die Anzahl der Episoden während des stationären Aufenthaltes erfasst.

2.2.2.10 Erfasste bakterielle Erreger mit unauffälligem Resistenzprofil

Es wurden alle als „signifikant“ bewerteten mikrobiologischen Befunde erfasst, die in zeitlichem Zusammenhang mit einer Fieberepisode positiv waren. Dabei wurde der Erreger und der/die Nachweisort/e dokumentiert.

Zur besseren Beurteilbarkeit/Übersichtlichkeit der Daten wird im Ergebnisteil nur noch zwischen „Bakteriämie“ und „andere Nachweisorte“ unterschieden. Unter Bakteriämie werden positive bakterielle Nachweise in einer peripheren bzw. zentralen Blutkultur oder an der ZVK-Spitze verstanden. Unter „andere Nachweisorte“ werden bakterieller Nachweis in Probenmaterial aus Stuhl, Urin, Abstrichmaterial, Rachenspülwasser, Sputum, endotrachealer Absaugung und bronchoalveolärer Lavage, zusammengefasst.

Im Falle des Verdachts auf sekundäre Verunreinigung oder eines verdächtigen (aber nicht als „signifikant“ bewerteten) positiven Befundes, wurde der Befund dann als positiv gewertet, wenn eine begleitende Klinik dokumentiert und/oder eine therapeutische Intervention die Folge des Nachweises war.

2.2.2.11 Keimscreening

Als Screeninguntersuchung wurden Probenentnahmen innerhalb der ersten 48h nach stationärer Aufnahme gewertet. Zur Auswahl standen Stuhlproben und Abstrichpräparate, beispielsweise des Rektums. Proben mit Entnahmezeitpunkt über 48h nach Aufnahmezeitpunkt, wurden nicht als Screeninguntersuchungen berücksichtigt. Waren keine Screeningbefunde auffindbar bzw. keine klinischen Aufträge dokumentiert, wurde davon ausgegangen, dass kein Screening stattfand.

Zum Screening werden vornehmlich Abstrichpräparate angefertigt. In Tabelle 9 sind die individuellen Abstrichlokalisationen und die Erreger dargestellt.

Tabelle 9: Abstrichlokalisationen beim Screening auf multiresistente Erreger [72].

	Nase	Rachen	Rektalabstrich/Stuhlprobe	Wunde
MRSA	+	+		+
VRE			+	
MRGN			+	

2.2.2.12 Hygienerelevante Erreger (HRE)

Als hygienerelevanter Erreger gilt jeder Erreger, der sowohl nach den Vorgaben des Infektionsschutzgesetzes §23 als erfassungspflichtiger Erreger gilt und dessen Nachweis mit der Notwendigkeit der Einhaltung spezieller Hygienemaßnahmen einhergeht. Zu diesen Erregern gehören Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA), Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE), die multiresistenten Gram-negativen Erreger (3MRGN/4MRGN) sowie *Clostridium difficile*. Als Sonderfall gilt der Linezolid-resistente *Staphylococcus epidermidis*, siehe dazu Kapitel 1.2.3. Es wurden alle positiven HRE-Nachweise dokumentiert.

Konnte ein HRE nachgewiesen werden, wurde die Keim-Klasse (MRSA, VRE, 3MRGN/4MRGN, Linezolid-resistenter *Staphylococcus epidermidis*), sowie die Keimspezies erfasst. Die Dokumentation des Nachweisortes erfolgte nach den gleichen Prinzipien wie in Kapitel 2.2.2.10. beschrieben.

Um die klinische Symptomatik mit zeitlichem Bezug zu einem HRE-Nachweis zu beschreiben, wurden alle Symptome mit zeitlichem Zusammenhang mit einem positiven HRE-Nachweis erfasst. Die Therapie eines HRE wurde nur dokumentiert, sofern der Nachweis einer Bakteriämie (positive Blutkultur peripher oder zentral oder am ZVK) des HRE vorlag. Dann wurde die Substanz dokumentiert welche als Reaktion auf den Positivnachweis verabreicht wurde. Ebenfalls wurde verglichen, ob die Substanz entsprechend des Resistenzprofils des nachgewiesenen Keims empfohlen wurde, dieser also Resistenzgerecht behandelt wurde.

Um zu unterscheiden, ob es sich nach einem positiven HRE-Nachweis um eine Infektion oder eine (bestehende) Besiedelung handelt, wurde die Klinik und der Nachweisort für die einzelnen PatientInnen zum Zeitpunkt des Befundes in Zusammenhang gesetzt.

Eine Infektion mit VRE, MRSA, 3/4MRGN oder LRSE wird bei signifikantem Nachweis des Erregers in einer zentralen oder peripheren Blutkultur bzw. an einer ZVK-Spitze in Kombination mit Fieber definiert. Der Nachweis in einem anderen Medium als dem Blut wird als Besiedelung verstanden.

Für *Clostridium difficile* wird bei Nachweis von Toxin und begleitender Diarrhoe von einer Infektion (*Clostridium difficile* assoziierte Diarrhoe) ausgegangen. Die Fälle von Toxinnachweis ohne dokumentierte Diarrhoe werden zur Vollständigkeit ebenfalls aufgeführt, da es sich um Dokumentationslücken oder einen Zufallsbefund mit fraglicher klinischer Bedeutung handeln kann.

2.2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe der Statistik-Software SPSS (Version 24 für Windows) durchgeführt. Damit konnten absolute und relative Häufigkeiten der nominalen und ordinalen Variablen gezählt und in Grafiken (v.a. Balkendiagramme, Box-Plots, Tabellen) dargestellt werden. Aus erfassten Daten konnte die Dauer eines Zeitraumes (z.B. Aufenthaltsdauer) berechnet werden.

3 Ergebnisse

3	Ergebnisse	30
3.1	Epidemiologie	31
3.2	AML-Daten	32
3.3	Aufnahmestatus	32
3.4	Dauer des stationären Aufenthaltes bei Induktion und Konsolidierung	33
3.5	Dauer der Neutropenie unter Chemotherapie.....	34
3.6	Infektiologie: Infektiologische Ereignisse	34
3.6.1	Sterbefälle	34
3.6.2	Fieber	35
3.6.3	Sepsis mit/ohne positiver Blutkultur.....	35
3.6.4	Intensivaufenthalt.....	36
3.6.5	Fever of Unknown Origin (FUO)	37
3.6.6	Fieber unter Nachweis eines bakteriellen Erregers mit unauffälligem Resistenzprofil	38
3.6.7	Erfasste bakterielle Erreger mit unauffälligem Resistenzprofil.....	39
3.7	Infektiologie: Keimscreening.....	42
3.8	Infektiologie: Hygienerrelevante Erreger (HRE)	44
3.8.1	Positive HRE-Befunde im zeitlichen Verlauf.....	44
3.8.2	Erregerart und Spezies	45
3.8.3	HRE-Nachweis: Infektion/Besiedelung.....	46
3.8.4	Zusammenfassung.....	50

3.1 Epidemiologie

Von den 119 PatientInnen, die von 2011-2016 die Erstdiagnose AML erhielten und im Rahmen dieser mit der S-HAM-Induktion behandelt wurden, waren 64 (54%) weiblich und 55 (46%) männlich. Der Mittelwert des Alters bei Diagnose lag bei den Männern bei 58,3 Jahren, bei den Frauen bei 52,2 Jahren. Insgesamt (n=119) lag das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose bei 55 ($\pm 15,54$) Jahren. Der/die jüngste PatientIn war 21 Jahre alt, der/die älteste PatientIn war 79 Jahre alt.

Zur **Konsolidierung** wurden 66 PatientInnen weiterführend behandelt. Davon waren 31 (47%) weiblich und 35 (53%) männlich.

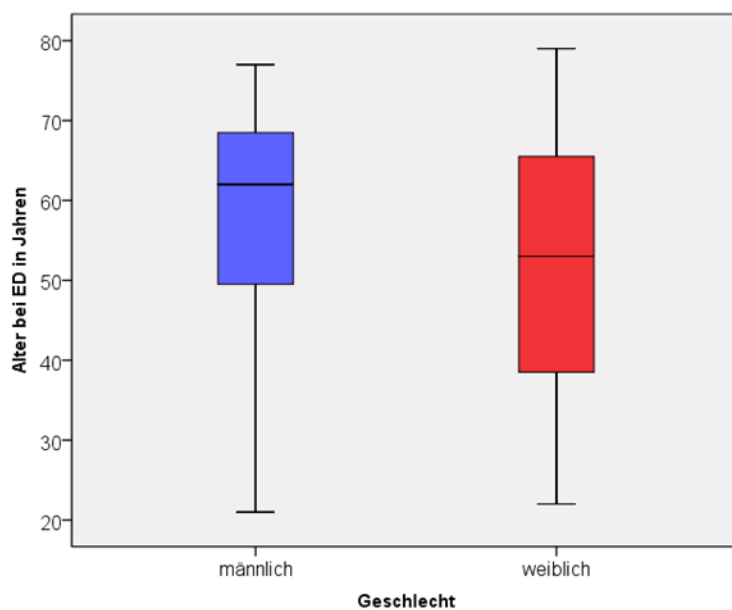


Abbildung 4: Alter bei Erstdiagnose der AML, getrennt nach Geschlecht

3.2 AML-Daten

Die ELN-Einteilung der PatientInnen bei Erstdiagnose, sowie die AML-Form sind in Tabelle 10 dargestellt. Bei 10 PatientInnen (8%) konnten extramedulläre Manifestationen (EMD) festgestellt werden.

Tabelle 10: AML-Daten Übersicht

Kategorie				
ELN	Günstig	Intermediär I	Intermediär II	Ungünstig
n=119	29 (24%)	44 (37%)	19 (16%)	27 (23%)
AML-Form	de-novo AML	Therapieassoz. AML	Sekundäre AML	
n=119	95 (80%)	4 (3%)	20 (17%)	
EMD	Positiv	Negativ		
n=119	10 (8%)	109 (92%)		

Die Einteilung der PatientInnen nach der FAB-Klassifikation ist in Abbildung 5 sichtbar.

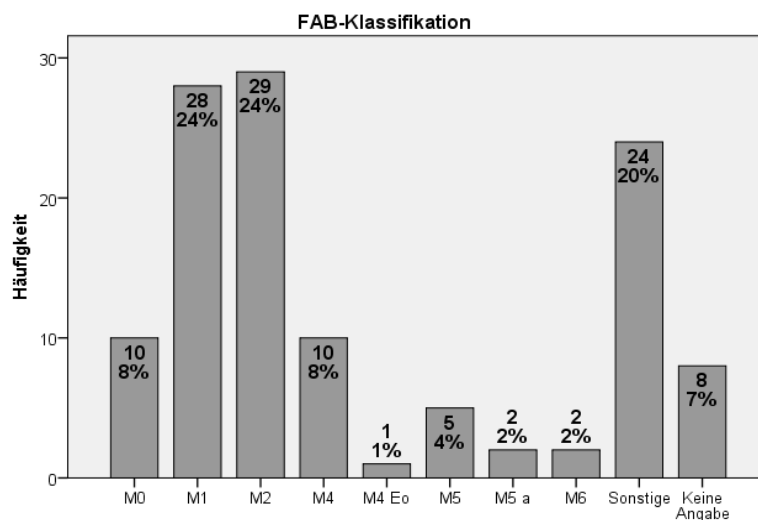


Abbildung 5: FAB-Klassifikation

3.3 Aufnahmezustand

Die ECOG/WHO-Einteilung der PatientInnen bei der stationären Aufnahme ergab bei 87 (73%) der PatientInnen die Kategorie ECOG 0, bei 26 (22%) ECOG 1 und bei 6 (5%) ECOG 2.

Tabelle 11: ECOG/WHO Score bei Aufnahme

ECOG bei ED	ECOG=0	ECOG=1	ECOG=2
n=119	87 (73%)	26 (22%)	6 (5%)

Die Risikoevaluation der PatientInnen bei Aufnahme ergab, dass bei 52 (44%) PatientInnen zuvor eine Hospitalisierung in einem externen Krankenhaus stattgefunden hat. Bei 67 (56%) PatientInnen konnte kein Anhalt für ein erhöhtes Risiko gefunden werden, bereits im Vorfeld Kontakt mit hygienerelevanten Keimen gehabt zu haben.

Die Berechnung des BMI bei Aufnahme ergab bei 8 (6%) PatientInnen Untergewicht (BMI < 18,5), bei 46 (39%) Normalgewicht (BMI = 18,5-25), bei 39 (33%) Übergewicht (BMI = 25-30) und bei 26 (22%) Adipositas (BMI > 30).

3.4 Dauer des stationären Aufenthaltes bei Induktion und Konsolidierung

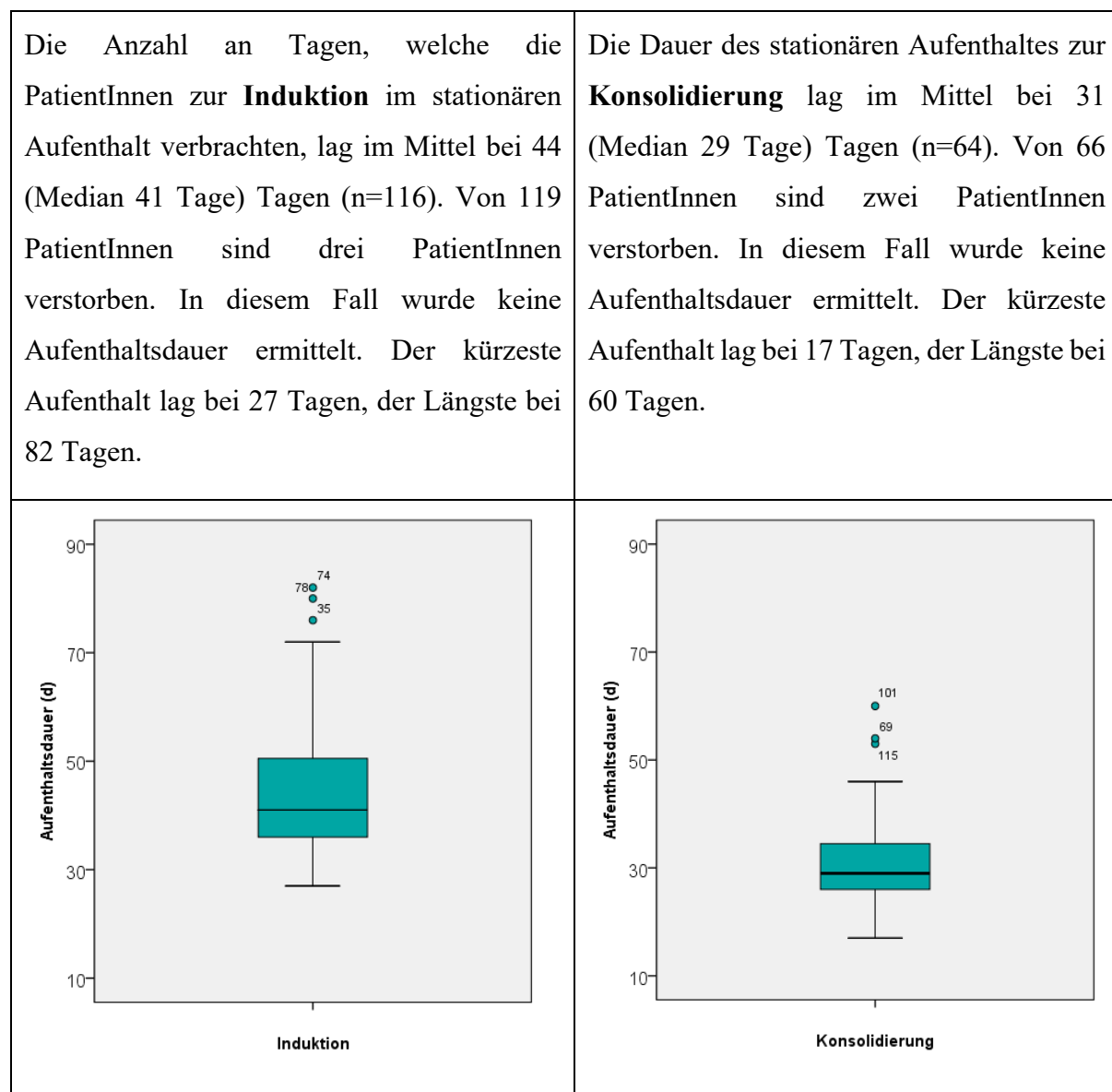


Abbildung 6: Dauer des stationären Aufenthaltes während der Induktion bzw. Konsolidierung

3.5 Dauer der Neutropenie unter Chemotherapie

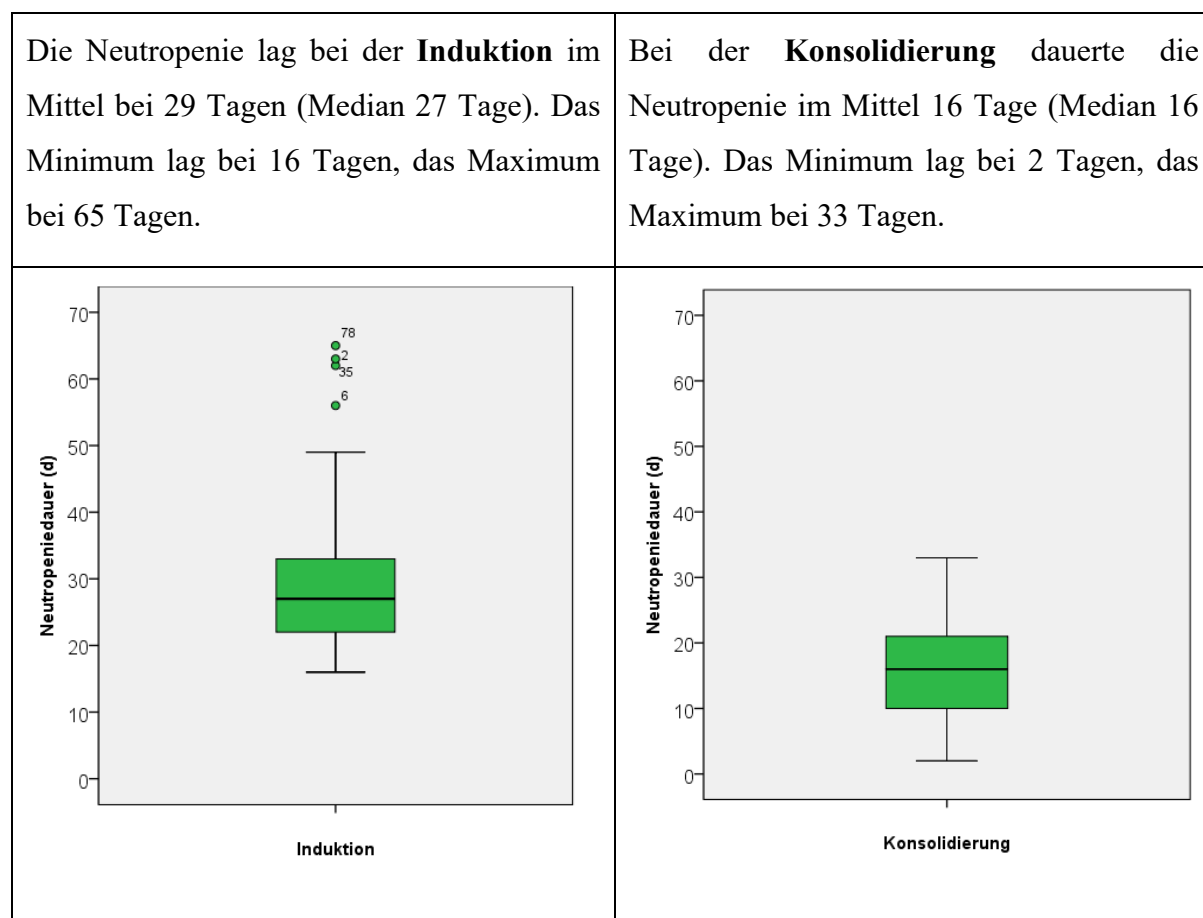


Abbildung 7: Dauer der Neutropenie während der Induktion bzw. Konsolidierung

3.6 Infektiologie: Infektiologische Ereignisse

3.6.1 Sterbefälle

<p>Während des stationären Aufenthaltes zur Induktion sind drei (2,5%) PatientInnen verstorben. Davon verstarben zwei PatientInnen aufgrund von Infekt komplikationen. Ein/eine PatientIn verstarb an den Folgen eines Schädel-Hirn-Traumas, hier konnte keine Infektiologische Ursache ausgemacht werden.</p>	<p>Während des stationären Aufenthaltes zur Konsolidierung sind zwei PatientInnen (3%) verstorben. In beiden Fällen handelte es sich um tödliche Folgen von kardiologischen Komplikationen/Asystolien.</p>
---	---

3.6.2 Fieber

Während der **Induktion** litten 100% der PatientInnen an mindestens einer Fieberepisode.

Während der **Konsolidierung** konnte bei 97% Fieber gemessen werden.

3.6.3 Sepsis mit/ohne positiver Blutkultur

Während der **Induktion** konnte bei 67 (56%) PatientInnen zu mindestens einem Zeitpunkt eine Sepsis mit positiver Blutkultur (bakterieller Nachweis) nachgewiesen werden. Alle drei PatientInnen, die während der Induktion verstorben sind, hatten während ihres stationären Aufenthaltes eine Fieberepisode mit Sepsis (und positiver Blutkultur). Jedoch sind nicht alle drei dieser PatientInnen an einer Sepsis verstorben (siehe Kapitel 3.6.1).

Bei 26 (22%) PatientInnen konnte eine Sepsis, jedoch ohne positive Blutkultur, festgestellt werden. Der Nachweis von Fieber, jedoch ohne Nachweis einer Sepsis bzw. Blutkulturen, konnte bei ebenfalls 26 (22%) PatientInnen erfolgen.

Bei den PatientInnen, die eine **Konsolidierung** erhielten, erfüllten 30 (46%) der PatientInnen zu mindestens einem Zeitpunkt während des stationären Aufenthaltes die Kriterien für eine Sepsis mit positiver Blutkultur. Von den 30 PatientInnen mit Sepsis und positiver Blutkultur, ist einer/eine verstorben, jedoch nicht an den Folgen einer Sepsis.

Die Kriterien für eine Sepsis ohne positive Blutkultur wurden bei 9 (13%) PatientInnen erfüllt. Bei 27 (41%) der PatientInnen wurden keine Sepsis-Kriterien erfüllt.

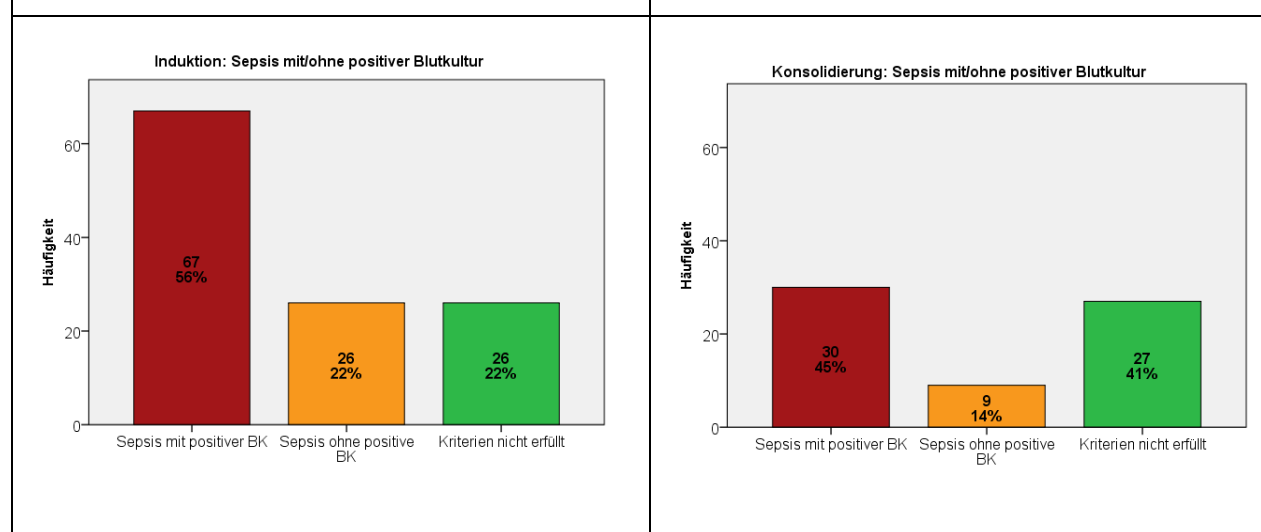


Abbildung 8: Nachweis erfüllter Kriterien für Sepsis mit/ohne Blutkultur während Induktion bzw. Konsolidierung

3.6.4 Intensivaufenthalt

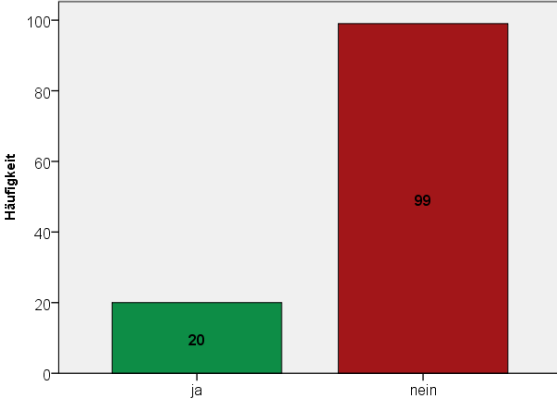
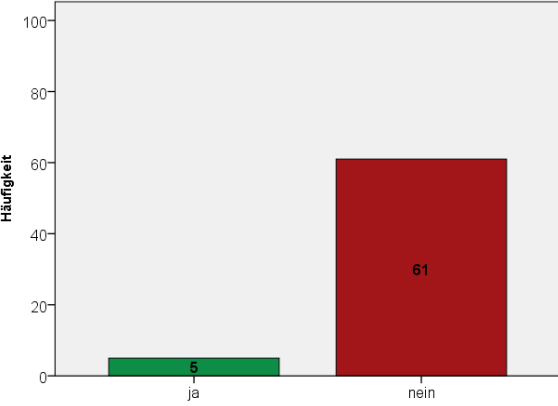
<p>Von den 119 PatientInnen in Induktion, wurde eine Verlegung auf die Intensivstation bei 20 (17%) PatientInnen nötig. Bei 13 dieser 20 PatientInnen war die Intensivpflichtigkeit durch eine Infektion bedingt (davon 6x Sepsis mit positiver Blutkultur, 3x Sepsis ohne positive Blutkultur, 2x atypische (Pilz-) Pneumonie, 1x zentraler (Pilz-) Abszess, 1x Infektexazerbierte COPD). Die Ursachen für die Intensivaufenthalte ohne infektiologischen Hintergrund waren SM-Implantation bei Sinusbradykardie, Troponinanstieg bei Leukostasesyndrom, Reanimationspflichtigkeit unklarer Genese, Reanimationspflichtigkeit bei Schädelbasisbruch/SAB, obere GI-Blutung und 2x nicht ermittelbar.</p>	<p>Während der Konsolidierung wurden von den 66 PatientInnen fünf (8%) auf die Intensivstation verlegt, bei allen fünf PatientInnen lag eine Infektion (Sepsis mit positiver Blutkultur) zugrunde.</p>												
<p>Induktion: Intensivaufenthalt während des stationären Aufenthaltes</p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategorie</th> <th>Häufigkeit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ja</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>nein</td> <td>99</td> </tr> </tbody> </table>	Kategorie	Häufigkeit	ja	20	nein	99	<p>Konsolidierung: Intensivaufenthalt während des stationären Aufenthaltes</p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategorie</th> <th>Häufigkeit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ja</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>nein</td> <td>61</td> </tr> </tbody> </table>	Kategorie	Häufigkeit	ja	5	nein	61
Kategorie	Häufigkeit												
ja	20												
nein	99												
Kategorie	Häufigkeit												
ja	5												
nein	61												

Abbildung 9: Intensivpflichtigkeit während der Induktion/Konsolidierung

3.6.5 Fever of Unknown Origin (FUO)

Bei 96 (81%) der PatientInnen konnte während der **Induktion** mindestens einmal Fieber festgestellt werden, ohne, dass ein Focus/Erreger ausgemacht werden konnte. Abbildung 10 zeigt dabei die Anzahl an FUO-Episoden. Dabei hatten 41 PatientInnen eine FUO-Episode, 38 PatientInnen hatten zwei FUO-Episoden, 13 PatientInnen hatten drei FUO-Episoden und 4 PatientInnen hatten 4 FUO-Episoden während des stationären Aufenthaltes zur Induktion.

Während der **Konsolidierung** konnte bei 34 (52%) PatientInnen mindestens einmal ein FUO evaluiert werden. Hier zeigt Abbildung 10, dass bei 26 PatientInnen eine FUO-Episode, bei sechs PatientInnen zwei FUO-Episoden, bei einem/einer PatientIn drei FUO-Episoden und bei einem/einer PatientIn vier FUO-Episoden erfasst werden konnten.

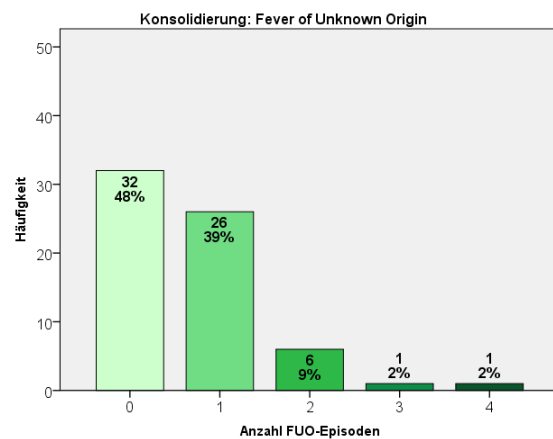
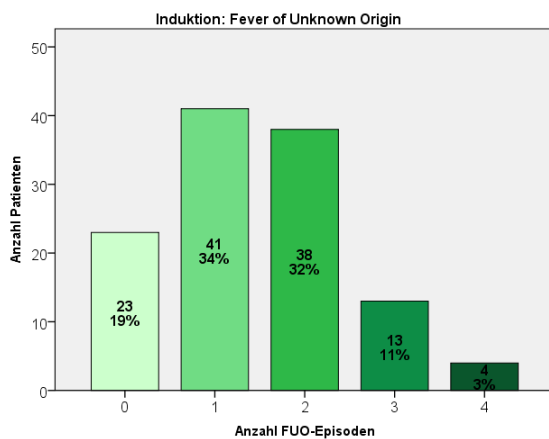


Abbildung 10: FUO-Episoden während des stationären Aufenthaltes zur Induktion bzw. Konsolidierung

3.6.6 Fieber unter Nachweis eines bakteriellen Erregers mit unauffälligem Resistenzprofil

Eine solche Fieberepisode konnte in **Induktion** bei 66 (55%) PatientInnen einmal, bei 13 (11%) PatientInnen zweimal und bei 2 (2%) PatientInnen dreimal nachgewiesen werden. In Summe ergibt sich daraus, dass bei 81 (68%) PatientInnen mindestens einmal Fieber auftrat, bei dem es zeitgleich zu einem positiven Nachweis eines Erregers kam. Bei 38 (32%) PatientInnen nicht. Der Nachweisort des Erregers spielt dabei keine Rolle.

Im Falle der **Konsolidierung** konnten bei zwei (3%) PatientInnen zwei Fieberepisoden gemessen werden, bei denen es zeitgleich zu einem positiven Nachweis eines bakteriellen Erregers kam. Bei 32 (48%) PatientInnen wurde eine Fieberepisode erfasst. In Summe ergibt sich daraus, dass bei 34 (51%) PatientInnen mindestens einmal Fieber mit Nachweis eines Erregers auftrat, bei 32 (49%) nicht.

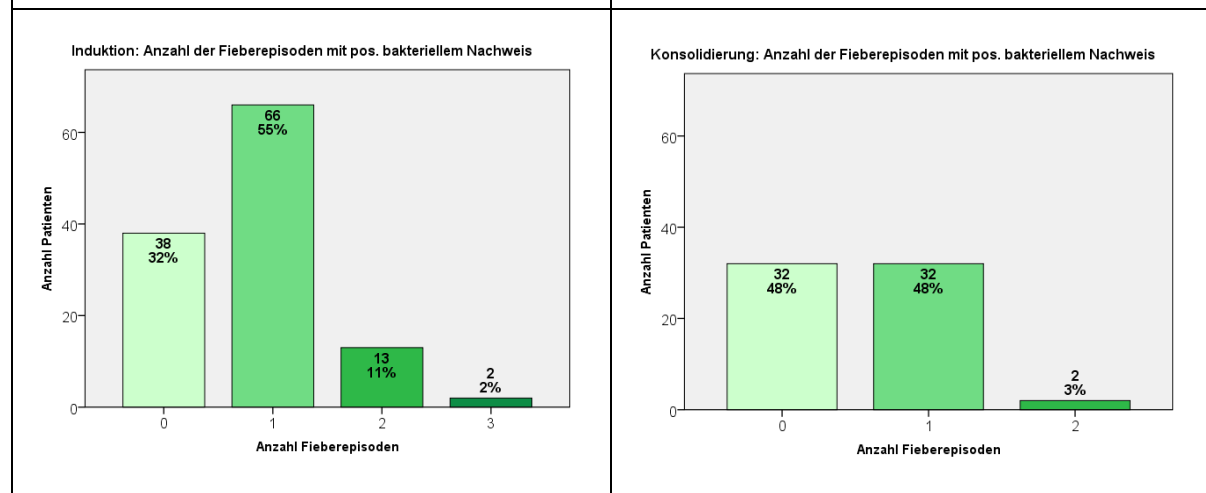


Abbildung 11: Fieberepisoden mit Nachweis eines bakteriellen Erregers während des stationären Aufenthaltes zur Induktion bzw. Konsolidierung

3.6.7 Erfasste bakterielle Erreger mit unauffälligem Resistenzprofil

3.6.7.1 Gram-positive Erreger während der Induktion (n=119)

Tabelle 12: Signifikanter Nachweis von Gram-positiven Erregern während der Induktion

Keim	Häufigkeit des Keimnachweises	Bakteriämie nachgewiesen
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	33	33*
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	15	15**
<i>Enterokokkus faecium</i>	9	6
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	3
<i>Enterokokkus faecalis</i>	5	5*****
<i>Streptococcus viridans</i>	3	3
<i>Staphylococcus hominis</i>	2	2
<i>Staphylococcus warneri</i>	2	2
Saprophytäre Kokken	1	0
<i>Bacillus sp.</i>	1	1
<i>Lactobacillus sp.</i>	1	1
<i>Clostridium perfringens</i>	1	1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	0
<i>Staphylococcus capitis</i>	1	1
<i>Streptococcus oralis</i>	1	1
<i>Propionibacterium acnes</i>	1	1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	0
<i>Streptococcus mitis</i>	1	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1
<i>Corynebacterium spp.</i>	1	1

Bakteriämie=Nachweis in peripherer Blutkultur, zentraler Blutkultur und/oder ZVK-Spitze

Andere Nachweisorte= Nachweis in Stuhl, Urin, Abstrichen, Rachenspülwasser und/oder Sputum

S. epidermidis-Nachweise wurden als positiv gewertet, wenn sie von entsprechender Klinik und/oder therapeutischer Konsequenz begleitet wurden.

*) ZVK-Spitze (n=13); BK zentral (n=6); BK zentral + ZVK-Spitze (n=6); BK peripher + BK zentral + ZVK-Spitze (n=5); BK peripher + BK zentral (n=3)

**) BK peripher (n=8); BK peripher + BK zentral (n=4); ZVK-Spitze (n=3)

***) Urin (n=2); Wundabstrich (n=1)

****) Hautabstrich (n=2); Rachenspülwasser (n=1); Sputum (n=1)

*****) BK peripher + BK zentral (n=2); BK peripher + BK zentral + ZVK-Spitze (n=1); BK peripher (n=1); ZVK-Spitze (n=1)

3.6.7.2 Gram-negative Erreger während der **Induktion** (n=119)

Tabelle 13: Signifikanter Nachweis von Gram-negativen Erregern während der Induktion

Keim	Häufigkeit des Keimnachweises	Bakteriämie nachgewiesen
<i>E. coli</i>	14	12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	6
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	6	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	3
<i>Pseudomonas putida</i> Komplex	3	0
<i>Enterobacter cloacae</i> Komplex	2	2
<i>Moraxella nonliquefaciens</i>	1	1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	1
<i>Citrobacter koseri</i>	1	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	1
<i>Neisseria elongata</i>	1	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1
<i>Neisseria meningitidis</i>	1	0
<i>Aeromonas caviae</i>	1	1
<i>Campylobacter-ELISA-AG</i>	1	0
<i>Serratia liquefaciens</i>	1	0
<i>Bacteroides fragilis</i>	1	0

Bakteriämie=Nachweis in peripherer Blutkultur, zentraler Blutkultur und/oder ZVK-Spitze

Andere Nachweisorte= Nachweis in Stuhl, Urin, Abstrichen, Rachenspülwasser und/oder Sputum

*) Urin (n=1); Sputum (n=1)

**) Endotracheale Absaugung (n=1); Sputum (n=1); Stuhl (n=1); Stuhl + BAL (n=1); Rachenspülwasser (n=1); Rachenspülwasser + Sputum (n=1)

3.6.7.3 Gram-positive Erreger während der Konsolidierung (n=66)

Tabelle 14: Signifikanter Nachweis von Gram-positiven Erregern während der Konsolidierung

Keime	Häufigkeit des Keimnachweises	Bakteriämie nachgewiesen
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	14	14*
<i>Streptococcus viridans</i>	2	2
<i>Enterokokkus faecalis</i>	2	2**
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	1
<i>Streptococcus mitis</i>	1	1

Bakteriämie=Nachweis in peripherer Blutkultur, zentraler Blutkultur und/oder ZVK-Spitze

Andere Nachweisorte= Nachweis in Stuhl, Urin, Abstrichen, Rachenspülwasser und/oder Sputum

S. epidermidis-Nachweise wurden nur dann als positiv gewertet, wenn sie von entsprechender Klinik und/oder therapeutischer Konsequenz begleitet wurden.

*) ZVK-Spitze (n=6); BK peripher (n=3); BK peripher + ZVK-Spitze (n=3); BK peripher + BK zentral (n=2)

***) ZVK-Spitze (n=2)

3.6.7.4 Gram-negative Erreger während der Konsolidierung (n=66)

Tabelle 15: Signifikanter Nachweis von Gram-negativen Erregern während der Konsolidierung

Keime	Häufigkeit des Keimnachweises	Bakteriämie nachgewiesen
<i>E.coli</i>	9	7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8	6
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1
<i>Yersinia enterocolica</i>	1	0
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0
<i>Pseudomonas putida</i> Komplex	1	0
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	0
<i>Enterobacter cloacae</i> Komplex	1	0

Bakteriämie=Nachweis in peripherer Blutkultur, zentraler Blutkultur und/oder ZVK-Spitze

Andere Nachweisorte= Nachweis in Stuhl, Urin, Abstrichen, Rachenspülwasser und/oder Sputum

*) Urin (n=1); Rachenspülwasser (n=1)

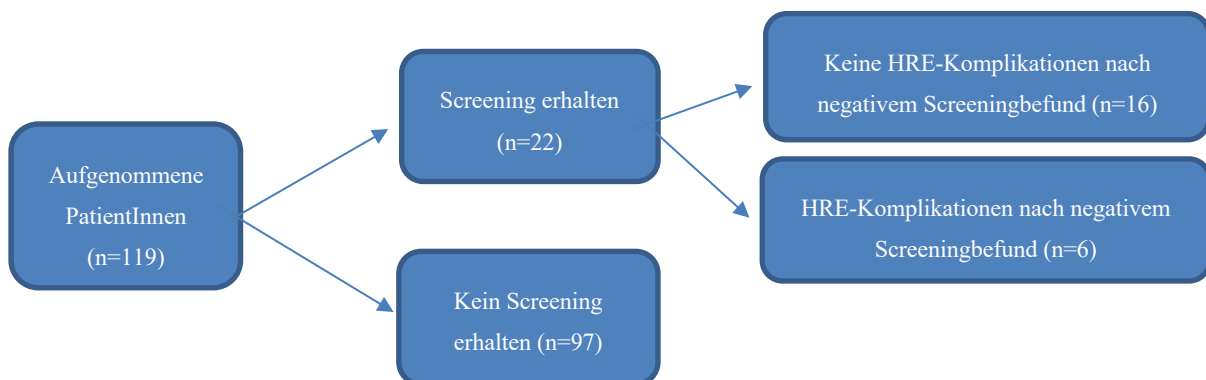
***) Rachenspülwasser (n=1); Urin (n=1)

****) Stuhl (n=2); Rachenspülwasser (n=1)

3.7 Infektiologie: Keimscreening

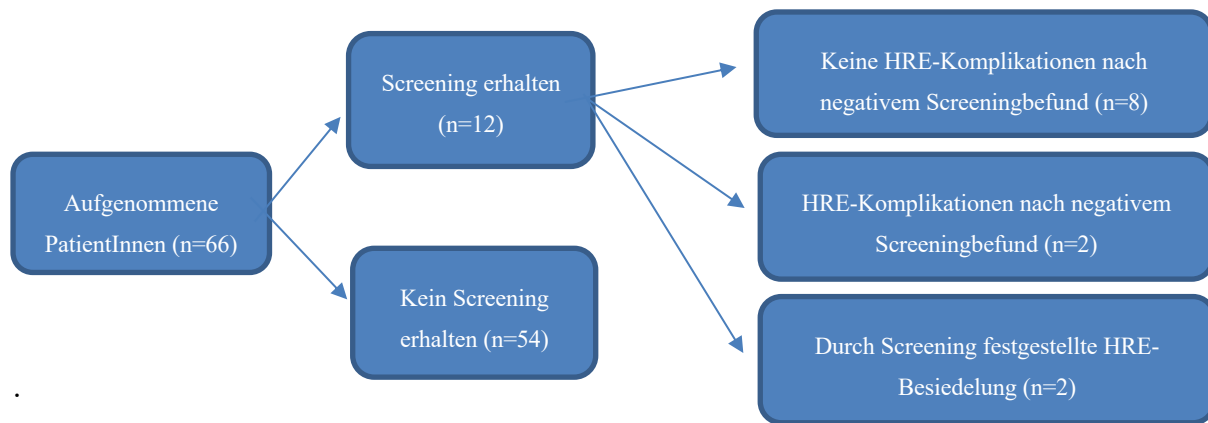
Im beobachteten Zeitraum zwischen 2011 und 2016 wurden 119 PatientInnen zur **Induktion** stationär aufgenommen. Dabei wurden insgesamt 22 (18%) PatientInnen innerhalb der ersten 48h auf eine bestehende Infektion oder Besiedelung mit einem hygienerelevanten Erreger (HRE) gescreent. Bei 97 (82%) PatientInnen fand kein Screening bei Aufnahme statt. Als Screeningmethode wurden Wund-/Hautabstriche oder Stuhl-/Rektumabstriche gewählt.

In keinem Screeningbefund von Aufnahme zum stationären Aufenthalt der **Induktion** zeigte sich eine Infektion oder Besiedelung mit einem HRE. Von den 22 PatientInnen, welche ein (unauffälliges) Screening erhielten, trat bei 16 (73%) der PatientInnen im weiteren stationären Aufenthalt zur Induktion keine Infektion bzw. eine Besiedelung mit einem HRE auf. Bei sechs (27%) der gescreenten PatientInnen kam es im weiteren stationären Aufenthalt zu einer Infektion bzw. einer Besiedelung mit einem HRE. Dabei handelte es sich um drei Fälle von VRE-Infektionen, einer C.diff-Infektion, eine VRE-Besiedelung und eine VRE + 3MRGN-Besiedelung.



Von den, zur **Konsolidierung** aufgenommenen 66 PatientInnen, wurden 12 (18%) gescreent. 54 (82%) der PatientInnen erhielten kein Screening bei Aufnahme. Als Screeningmethode wurden ebenfalls Wund-/Hautabstriche oder Stuhl-/Rektumabstriche gewählt.

In den 12 Screening-Befunden waren zwei (17%) positiv (VRE-Besiedelung; 3MRGN-Besiedelung). Bei zwei (17%) der gescreenten PatientInnen trat im Verlauf des stationären Aufenthaltes nach negativem Screeningergebnis eine HRE-Komplikation auf. Dabei handelte es sich um eine 3MRGN-Infektion und eine VRE-Besiedelung. Acht (66%) der (unauffällig) gescreenten PatientInnen blieben ohne HRE-Komplikation.



Auf alle (in Induktion und Konsolidierung) durchgeführten Screeninguntersuchungen (n=34) lässt sich ein positives Screeningergebnis (n=2) von 6% berechnen.

Um die Screening-Situation im zeitlichen Verlauf interpretieren zu können, wurde in Abbildung 12 die Screening-Aktivität pro Jahr dargestellt.

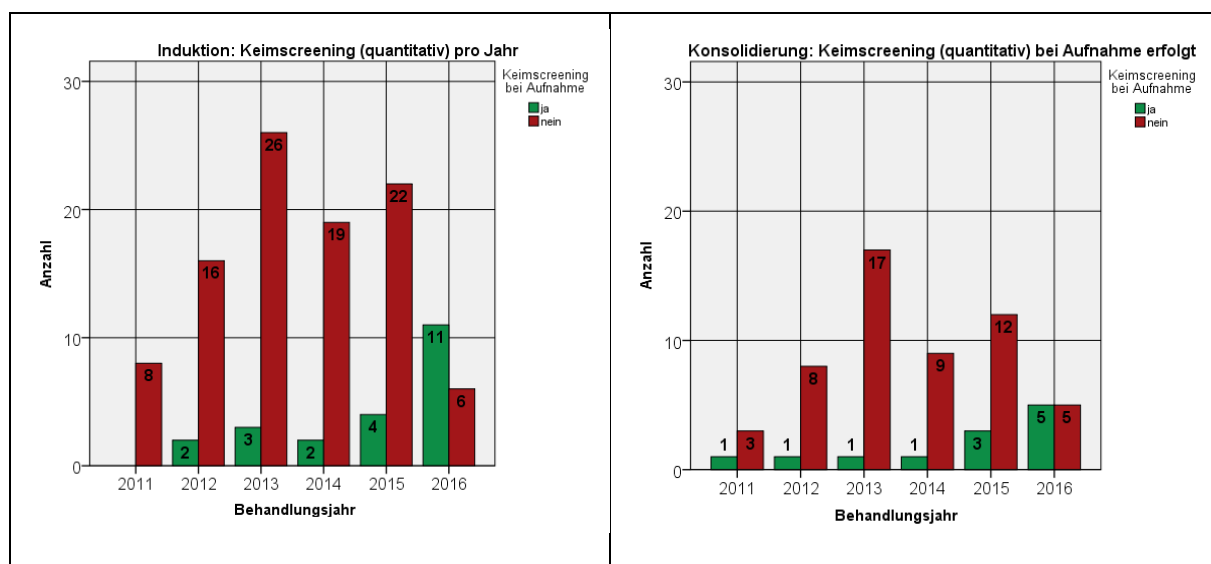


Abbildung 12: Überblick über durchgeführte Keimscreenings pro Jahr im beobachteten Zeitraum bei Aufnahme zur Induktion bzw. Konsolidierung

Der deutliche Anstieg der Screening-Untersuchungen im Jahr 2016 lässt sich durch die Einführung eines neuen Aufnahmestandards erklären. Dieser sieht ein Aufnahmescreening bei allen PatientInnen vor. Screeninglücken wie im Jahr 2016 sollen nach Etablierung des Standards nicht mehr auftreten.

3.8 Infektiologie: Hygienerelevante Erreger (HRE)

Im Zeitraum von 2011 – 2016 konnten während des stationären Aufenthaltes der PatientInnen, welche eine **Induktion** (n=119) erhielten, bei 21² (18%) PatientInnen mindestens ein hygienerelevanter Erreger (HRE) nachgewiesen werden.

Während des stationären Aufenthaltes zur **Konsolidierung** (n=66) konnte bei 14² (21%) PatientInnen mindestens ein HRE nachgewiesen werden.

3.8.1 Positive HRE-Befunde im zeitlichen Verlauf

Um die Häufigkeit dieser positiven HRE-Befunde im zeitlichen Verlauf (01.01.2011-31.12.2016) überblicken zu können, wurden in Abbildung 13 die Anzahl der positiven Befunde pro Jahr dargestellt.

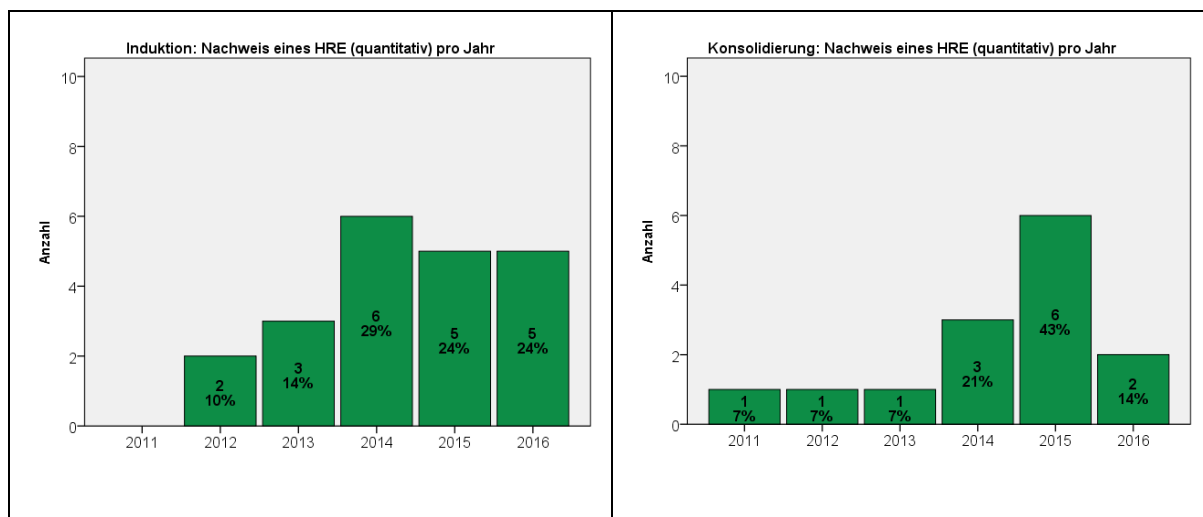


Abbildung 13: positiver HRE-Befund während des stationären Aufenthaltes zur Induktion bzw. Konsolidierung, getrennt nach Jahr

Insgesamt, wurden also im beobachteten Zeitraum 21 bzw. 14 positive HRE-Befunde erhoben. In den ersten 3 Jahren fällt vor allem bei der **Induktion** ein steigender Trend auf.

In der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraumes scheinen die Fälle an HRE jedoch eher zu stagnieren, bzw. im Falle der **Konsolidierung** sogar einen fallenden Trend zu zeigen.

² Anmerkung: Hier wird nicht zwischen Infektion oder Besiedelung unterschieden, alle Nachweisorte sind eingeschlossen.

3.8.2 Erregerart und Spezies

Nicht nur die Information, ob ein HRE nachgewiesen wurde, vor allem die nachgewiesene Erregerart gibt Information darüber, wie sich die Häufigkeiten der einzelnen HRE entwickeln. Dafür gibt Abbildung 14 Auskunft darüber, welche Erregerart bzw. welche Spezies wie oft nachgewiesen wurde. Bei mehrfacher Nennung von Erregern, verbunden mit einem „+“, handelt es sich um Fälle, bei denen pro PatientIn zwei oder drei unterschiedliche Erregerarten während eines stationären Aufenthaltes nachgewiesen werden konnten.

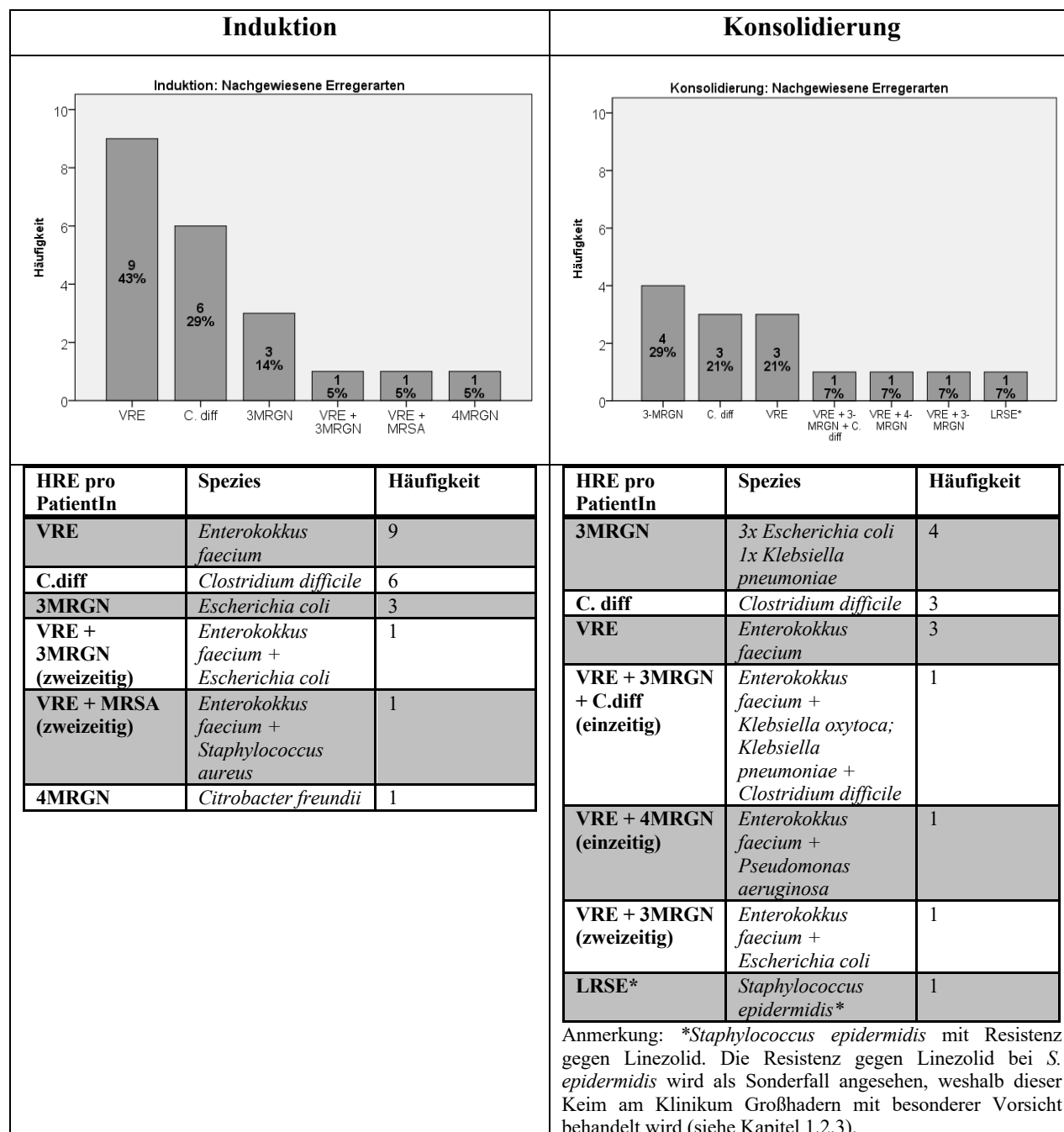


Abbildung 14: Positiver Nachweis von HRE, getrennt nach Erregerarten, während des stationären Aufenthaltes zur Induktion bzw. Konsolidierung

3.8.3 HRE-Nachweis: Infektion/Besiedelung

Um zu unterscheiden, ob es sich nach einem positiven HRE-Nachweis um eine Infektion oder eine (bestehende) Besiedelung handelt, wurde die Klinik und der Nachweisort für die einzelnen PatientInnen zum Zeitpunkt des Befundes, wie in Kapitel 2.2.2.12 beschrieben, in einen Zusammenhang gesetzt.

3.8.3.1 Infektionen/Besiedelungen während der Induktion

Es wurde für die 21 HRE-Nachweise zwischen Infektion und Besiedelung unterschieden. Eine Infektion konnte bei 7,6% (9) von 119 PatientInnen festgestellt werden. Von einer Besiedelung ist in 8,4% (10) von 119 PatientInnen auszugehen.

Laut Dokumentation war bei keinem der PatientInnen eine zurückliegende Infektion/Besiedelung mit einem HRE vor stationärer Aufnahme bekannt.

Tabelle 16: Infektionen/Besiedelungen während der Induktion

Erregerart	VRE	C.diff	3MRGN	VRE + 3MRGN	VRE + MRSA	4MRGN
Summe (n=119)	n=9	n=6	n=3	n=1	n=1	n=1
Infektion	4*	4	1**	0	0	0
Besiedelung	5	-	2	1	1	1
Toxinnachweis ohne Klinik***	-	2	-	-	-	-

Anmerkung: Infektion = Bakteriämie + Fieber; Besiedelung = Nachweis in Stuhl, Urin oder Rektumabstrich; Infektion/CDAD = Toxinnachweis + Diarrhoe;

* periphere und zentrale BK (n=2); periphere BK (n=1); ZVK-Spitze (n=1)

** E.coli; periphere und zentrale BK (n=1)

*** Toxinnachweis ohne dokumentierte Klinik, möglicherweise Dokumentationslücke oder Zufallsbefund mit fraglicher klinischer Bedeutung

Die Resistenztestung mittels Antibiogramm ergab bei allen nachgewiesenen VRE eine Sensibilität auf Linezolid, weshalb die Therapie der VRE-Infektionen in allen vier Fällen mit Linezolid erfolgte. Die Infektion durch 3MRGN wurde mit Meropenem, Tazobactam und Amikacin ebenfalls entsprechend der Empfehlungen nach Resistenztestung behandelt.

Im zeitlichen Verlauf der HRE-Infektionen/Besiedelungen pro Jahr, zeigt sich keine einheitliche Verteilung oder Vermehrung einzelner HRE.

Tabelle 17: Infektionen mit HRE im zeitlichen Verlauf während der Induktion

	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Infektion	-	1x VRE	2x C. diff	1x VRE 2x C.diff	1x 3MRGN	2xVRE

Bei den Besiedelungen fällt auf, dass Nachweise verschiedener Erregerarten pro PatientIn auftreten.

Tabelle 18: Besiedelungen mit einem HRE im zeitlichen Verlauf während der Induktion

	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Besiedelung	-	1x VRE	1x 4MRGN	2x VRE	2x VRE	1x MRSA + VRE
	-	-	-	1x VRE + 3MRGN	2x 3MRGN	-
Toxin- Nachweis	-	-	-	-	-	2x C.diff

3.8.3.2 Infektionen/Besiedelungen während der Konsolidierung

Die 14 HRE-Nachweise während der Konsolidierung wurden ebenfalls nach den genannten Kriterien in Infektion und Besiedelung unterschieden. Es konnte bei 10,6% (7) von 66 PatientInnen eine Infektion festgestellt werden. Bei ebenfalls 10,6% (7) von 66 PatientInnen in Konsolidierung fand sich eine Besiedelung.

Tabelle 19: Infektionen/Besiedelungen während der Konsolidierung

	3MRGN	C.diff	VRE	VRE + 3MRGN + C.diff	VRE + 4MRGN	VRE + 3MRGN	LRSE****
Summe (n=66)	n=4	n=3	n=3	n=1	n=1	n=1	n=1
Infektion	2*	3	0	1 (3MRGN** + C.diff)	0	0	1***
Besiedelung	2	-	3	1 (VRE)	1	1	0

Anmerkung: Infektion = Bakteriämie + Fieber; Besiedelung = Nachweis in Stuhl, Urin oder Rektumabstrich; Infektion/CDAD = Toxinnachweis + Diarrhoe

* E.coli; periphere BK (n=1), periphere und zentrale BK (n=1)

** Klebsiella pneumoniae; periphere BK (n=1)

*** periphere BK (n=1)

**** *Staphylococcus epidermidis* mit Resistenz gegen Linezolid (LRSE). Die Resistenz gegen Linezolid bei *S. epidermidis* wird als Sonderfall angesehen, weshalb dieser Keim am Klinikum Großhadern mit besonderer Vorsicht behandelt wird (siehe Kapitel 1.2.3).

Die Infektionen mit 3MRGN wurden entsprechend der Empfehlungen nach Resistenztestung mit Meropenem und Fosfomycin behandelt.

Im Falle des gleichzeitigen Nachweises von VRE, 3MRGN und C.diff bestand aufgrund der Klinik und des Nachweisortes eine Infektion mit 3MRGN und C.diff und eine Besiedelung mit VRE. Die Infektion mit 3MRGN wurde mit Meropenem und Amikacin resistenzgerecht behandelt.

Der als Sonderfall dokumentierte Nachweis einer Infektion mit LRSE wurde entsprechend der Behandlungsempfehlung nach Resistenztestung mit Cotrimoxazol und Tazobactam behandelt.

In der Darstellung des zeitlichen Verlaufs der HRE-Infektionen lässt sich keine Häufung einer Erregerart feststellen. Auffällig ist die Abnahme der Infektionen im Jahr 2016 bei gleichzeitigem Auftreten von Besiedelungen in den Jahren 2015/2016.

Tabelle 20: Infektionen mit HRE im zeitlichen Verlauf während der Konsolidierung

	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Infektion	1x C.diff	1x VRE	1x C.diff	1x 3MRGN 1x C.diff 1x (VRE) + 3MRGN + C.diff	1x LRSE* 1x 3MRGN	

Anmerkung: **Staphylococcus epidermidis* mit Resistenz gegen Linezolid (LRSE). Die Resistenz gegen Linezolid bei *S. epidermidis* wird als Sonderfall angesehen, weshalb dieser Keim am Klinikum Großhadern mit besonderer Vorsicht behandelt wird (siehe Kapitel 1.2.3).

Tabelle 21: Besiedelungen mit HRE im zeitlichen Verlauf während der Konsolidierung

	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Besiedelung					1x VRE 2x 3MRGN 1x VRE + 3MRGN	1x VRE 1x VRE + 4MRGN

Bei der Konsolidierung handelt es sich um einen erneuten stationären Aufenthalt, weshalb nun Daten zu HRE-Komplikationen der PatientInnen vorliegen.

Von den insgesamt 14 nachgewiesenen HRE-Komplikationen während der Konsolidierung, sind sieben (50%) HRE-Infektionsepisoden neu aufgetreten.

Bei sieben (50%) PatientInnen trat eine HRE-Komplikation mit der gleichen Erregerart wie schon in der Induktion auf. Dabei handelte es sich um vier Fälle von VRE-Besiedelungen, zwei Fälle von 3MRGN-Infektionen und einen Fall von 3MRGN-Besiedelung. Welche HRE-Komplikation pro PatientIn bereits in der Induktion auftrat, stellt Tabelle 22 dar.

Jeweils eine Besiedelung mit VRE und 3MRGN wurde im Screening bereits detektiert (siehe Kapitel 2.2.2.11).

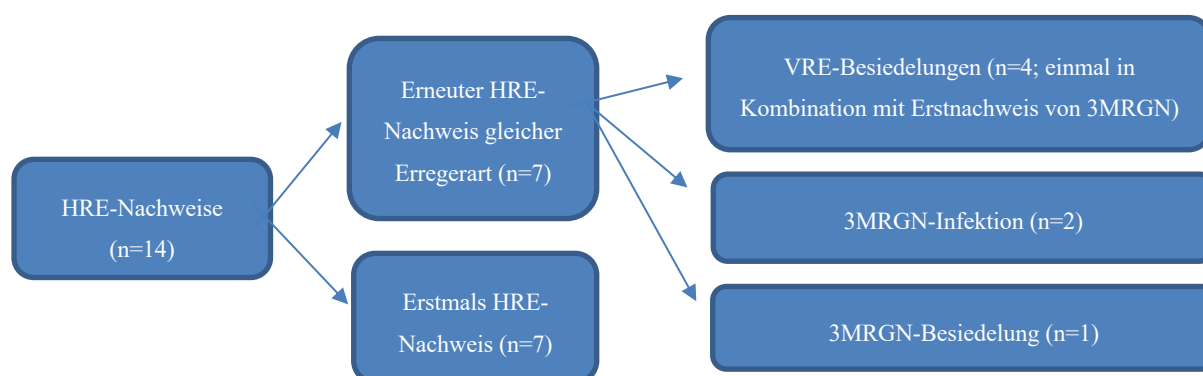


Tabelle 22: Vergleich von HRE-Komplikationen bei erneutem Nachweis in Konsolidierung (n=7)

Induktion		Konsolidierung
VRE - Besiedelung	→	VRE - Besiedelung
VRE - Besiedelung	→	VRE - Besiedelung
VRE - Infektion	→	VRE - Besiedelung
VRE - Besiedelung	→	VRE + 3MRGN (<i>E.coli</i>) - Besiedelung
VRE + 3MRGN (<i>E.coli</i>) - Besiedelung	→	3MRGN (<i>E.coli</i>) - Infektion
3MRGN (<i>E.coli</i>) - Infektion	→	3MRGN (<i>E.coli</i>) - Infektion
3MRGN (<i>E.coli</i>) - Besiedelung	→	3MRGN (<i>Klebsiella pneumoniae</i>) - Besiedelung

Dies sind die sieben Fälle von erneuten HRE-Komplikationen in Konsolidierung nach bereits in Induktion aufgetretenen Komplikationen. Es fällt auf, dass alle Varianten auftreten. Auf eine Besiedelung kann eine Besiedelung oder eine Infektion folgen, obwohl die Infektion eine seltenere Folge ist. Nach überstandener Infektion kann sowohl eine erneute Infektion als auch eine Besiedelung folgen. Die Spezies der Erreger bleibt in zwei Fällen gleich, in einem Fall kann eine andere Spezies einer gleichen Erregerart (3MRGN) nachgewiesen werden.

3.8.4 Zusammenfassung

Die Daten von Induktion und Konsolidierung zusammengefasst ergeben 185 PatientInnen. Davon erlitten insgesamt 8,6% (16) eine Infektion mit HRE. Eine Besiedelung mit HRE konnte in 9,2% (17) festgestellt werden.

4 Diskussion

4	Diskussion.....	51
4.1	Abstract - Infection and colonisation with focus on resistant bacteria in AML patients receiving intensive chemotherapy	52
4.2	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	54
4.3	Diskussion der Methoden.....	55
4.4	Diskussion der Ergebnisse	56
4.4.1	Patientenkohorte	56
4.4.2	Infektiologie.....	57

4.1 Abstract - Infection and colonisation with focus on resistant bacteria in AML patients receiving intensive chemotherapy

Background: Infections and colonization caused by resistant bacteria are a widespread problem and require complex hygienic efforts. In this thesis the colonization and infection with problematic resistant bacteria (VRE, 3/4MRGN, MRSA) and *C.difficile* in AML-patients were explored for a period of six years (2011-2016) using retrospective data.

Methods: 119 consecutive patients, who received chemotherapy (119 induction cycles with S-HAM and 66 consolidation) between 01.01.2011 and 31.12.2016 were analyzed. We retrospectively analyzed all available data from patient documentation, microbiological, radiological and laboratory findings. Follow up ended with discharge. Patients were analyzed regarding developing fever in neutropenia and fulfilling criteria of sepsis (BSI + HR >100/min; T >38°C; RR >20/min; neutropenia. BSI + two criteria = sepsis) or not.

Results: Patients, who underwent induction therapy had a mean duration of neutropenia of 29 days patients receiving consolidation therapy of 16 days. All of the induction patients developed fever (vs. 97% of the consolidation patients). Microbiological screening procedures were performed in 18% (22) of the inductions no positive result. Screenings were done in 18% (12) of consolidations and showed two positive results. There is an increasing trend to do screenings over the years, with most frequent tests in 2016. The criteria of sepsis were fulfilled in 56% (67) of all 119 patients in induction, and in 45% (30) of all 66 patients in consolidation. Infection episodes with detection of VRE or 3MRGN in blood culture were seen in 5 patients with induction and in 3 patients with consolidation. All patients were treated according to resistance testing. Detection of VRE or 3/4MRGN in other media than blood culture were seen in 10 induction patients and 9 consolidation patients and interpreted as colonisation. 21% (14) out of 66 patients with consolidation had complications (infection or colonisation) with problematic bacteria, seven of these cases showed the same germ (VRE or 3MRGN) as detected in induction. During the six years we see an increase of positive results for resistant bacteria in induction, starting and reaching a plateau in 2014 (6 positive results). In consolidation the peak was 2015 (6 positive results) with a decrease in 2016 (2). *Clostridium difficile* infections (*C. diff* associated diarrhea, CDAD) were seen in 6 patients receiving induction therapy and in 4 patients during consolidation.

Conclusion: complications (Infections/colonisations) with bacteria carrying resistances to commonly used antibiotics and CDAD are high in AML patients (19%, n=185). The increasing

number of resistant isolates reported in national and international surveillance studies should initiate a discussion about their causes and about strategies to prevent the transmission in AML patients.

4.2 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Die Kohorte beinhaltet 119 PatientInnen (54% w, 46% m) mit dem durchschnittlichen Alter von 55 Jahren bei Diagnose einer akuten myeloischen Leukämie.

Während der Induktion (n=119) lag die Dauer des stationären Aufenthaltes mit Mittel/Median bei 44/41 Tagen. Die Anzahl der Tage in Neutropenie betrug im Mittel/Median 29/27 Tage. Während dieser Behandlungsphase konnte bei allen PatientInnen Fieber nachgewiesen werden, bei 67% kam es zur Sepsis, unter Nachweis von positiven Blutkulturen. 17% der PatientInnen mussten zwischenzeitlich auf der Intensivstation behandelt werden.

Der Nachweis hygienerelevanter Erreger gelang bei 18% (n=21) der PatientInnen (VRE (n=9); *C.diff* (n=6); 3/4MRGN (n=4); VRE + 3MRGN (n=1); VRE + MRSA (n=1)). Der Nachweis einer Bakteriämie wurde in vier Fällen als VRE-Infektion und in einem Fall als 3MRGN-Infektion gedeutet und entsprechend der Resistenztestung behandelt. In 10 von 21 Fällen, wurde von einer Besiedelung mit VRE- und/oder 3/4MRGN/MRSA ausgegangen. Eine Infektion mit *Clostridium difficile* konnte in vier von sechs Fällen von Toxinnachweis durch das Auftreten von Diarrhoe als CDAD definiert werden. Ein Screening auf HRE wurde in 18% (22) durchgeführt und brachte in keinem Fall einen positiven Befund.

Während der Konsolidierung (n=66) lag die Dauer des stationären Aufenthaltes mit Mittel/Median bei 31/29 Tagen. Die Anzahl der Tage in Neutropenie betrug im Mittel/Median 16/16 Tage. Während dieser Behandlungsphase konnte bei 97% der PatientInnen Fieber nachgewiesen werden, bei 46% kam es zur Sepsis, unter Nachweis von positiven Blutkulturen. 8% der PatientInnen mussten sepsisbedingt auf der Intensivstation behandelt werden.

Der Nachweis hygienerelevanter Erreger gelang bei 21% (n=14) der PatientInnen (3MRGN n=4; *C.diff* n=3; VRE n=3; LRSE n=1; VRE+3MRGN+*C.diff* (n=1); VRE+4MRGN (n=1); VRE+3MRGN (n=1)). Der Nachweis einer Bakteriämie wurde in zwei Fällen als 3MRGN-Infektion und in einem Fall als LRSE-Infektion gedeutet und entsprechend der Resistenztestung behandelt. In 7 von 14 Fällen, wurde von einer Besiedelung mit VRE- und/oder 3/4MRGN ausgegangen. Drei Nachweise von *Clostridium difficile* wurden als Infektion/CDAD gewertet. In einem Fall trat gleichzeitig eine Infektion mit 3MRGN + *Clostridium difficile* und eine Besiedelung mit VRE auf. Als Besonderheit sind sieben der 14 HRE-Komplikationen „Rezidive“ bereits in Induktion aufgetretener HRE-Komplikationen. Im Rahmen eines Screenings auf HRE bei 18% (12) konnten zwei HRE-Besiedelungen gefunden werden.

4.3 Diskussion der Methoden

Für diese Arbeit wurde die gesamte, verfügbare Dokumentation während der stationären Aufenthalte der PatientInnen, herangezogen. Die Daten wurden ausschließlich retrospektiv erhoben. Es wurden alle Fälle von PatientInnen im Zeitraum 2011-2016 miteinbezogen, die eine Induktionstherapie einer AML mit S-HAM erhielten. Weiterführend wurde bei diesen PatientInnen der Verlauf der Konsolidierung erfasst. Lediglich die Unvollständigkeit von Dokumentationsdaten führte zum Ausschluss. Dies war bei zwei von 121 PatientInnen der Fall sodass Daten von 119 PatientInnen erhoben werden konnten. Die Unveränderlichkeit und Vielzahl der Daten als Vorteil einer retrospektiven Datenerhebung ist andererseits aber direkt abhängig von einer qualitativ hochwertigen und vollständigen Dokumentation während der stationären Behandlung der PatientInnen. Ein Follow-Up der PatientInnen, wie bei Nizar Andria et al. mit der Frage nach Einfluss von HRE-Bakteriämie auf die 1-Jahres-Mortalität [42] wurde aufgrund von zu komplexen, individuellen Krankheits- und Behandlungsverläufen nicht durchgeführt.

4.4 Diskussion der Ergebnisse

4.4.1 Patientenkohorte

Risikoevaluation – Die KRINKO hat Risikofaktoren für eine Besiedelung bzw. Infektion mit HRE formuliert [75]. Orientiert daran wurden in dieser Arbeit Risikofaktoren evaluiert. Im Verlauf der Dokumentation zeigte sich jedoch, dass diese Risikofaktoren mittels retrospektiver Datenerfassung nicht zu ermitteln sind. Lediglich die Zuverlegung aus einem externen Krankenhaus wurde zuverlässig dokumentiert und in die Datenerhebung aufgenommen. Eine Zuteilung zu Risikofaktoren wie zeitnahe Aufenthalt im Ausland, externe Antibiotikagabe, zurückliegende HRE-Nachweise oder ein dauerhafter Aufenthalt in medizinischen Einrichtungen (wie Pflegeheim, Dialyse...) konnte anhand der retrospektiven Daten nicht gemacht werden. Somit blieb die Frage nach Risikofaktoren, um beispielsweise die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von positiven HRE-Nachweisen vorherzusagen, ohne Ergebnis. Für die Berechnung eines statistischen Zusammenhangs zwischen dem Aufenthalt in einem externen Krankenhaus und einem HRE-Nachweis, stellten sich die Fallzahlen als zu niedrig heraus.

ECOG - Eine Möglichkeit, den Ausgangszustand der PatientInnen zum Aufnahmezeitpunkt zu klassifizieren, besteht im ECOG/WHO-Score. Bei der Interpretation der dazu erhobenen Daten muss berücksichtigt werden, dass die Aufnahmedokumentation hierzu teils lückenhaft war. In diesem Fall erfolgte die Einteilung nach dem dokumentierten klinischen Aufnahmezustand. Dieses Vorgehen ermöglichte, eine Kategorie für alle PatientInnen zu finden, was als deutlicher Vorteil für die Interpretation der Daten gesehen wird. Diese zeigten, dass die PatientInnen zum Aufnahmezeitpunkt nur wenig durch die Erkrankung beeinträchtigt waren. Im Verlauf trat bei allen PatientInnen Fieber und in vielen Fällen weitere Infektionskomplikationen auf. Somit lässt sich schlussfolgern, dass anhand eines niedrigen ECOG-Scores zum Aufnahmezeitpunkt keine Prognose auf den infektbezogenen Verlauf der Behandlung möglich ist.

Aufenthaltsdauer/Neutropeniedauer - Laut einer Studie von Jan Braess et al. liegt die Neutropeniedauer (Leukozyten $<1000/\mu\text{l}$) bei PatientInnen, welche eine Chemotherapie im S-HAM-Regime erhalten haben, im Median bei 31 Tagen [vgl. 17]. Die hier erfassten liegen bei 27 Tagen/16 Tagen während der Induktion bzw. der Konsolidierung. Somit liegen alle hier erfassten PatientInnen in der Hochrisikogruppe (>10 Tage in Neutropenie) nach AGIHO [23]. Das Risiko für infektiologische Komplikationen ist also für alle PatientInnen sehr hoch.

Die Aufenthaltsdauer wurde ermittelt, um die Patientenkohorte zu beschreiben. Die Frage nach

statistischem Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Infektionen/HRE-Besiedelungen und der Aufenthaltsdauer konnte nicht beantwortet werden. Die Fallzahlen stellten sich für belastbare und aussagekräftige Schlussfolgerungen als zu gering heraus.

4.4.2 Infektiologie

Fieber - Infektiologische Komplikationen spielen trotz aller Bemühungen auf prophylaktischer und krankenhaushygienischer Ebene eine große Rolle. Allein die erhobenen Daten zu Fiebernachweisen (Induktion: 100%/Konsolidierung: 97%) bestätigen dies.

Um die Fieberepisoden bzw. Episoden mit Infektverdacht besser zu differenzieren, wurde die Einteilung nach Sepsis-Kriterien, Blutkulturergebnissen, Intensivaufenthalten, FUO und Fieber unter allgemeinem Keimnachweis gewählt.

Sepsis - Die Sepsis-1-Kriterien werden bei hoher Sensibilität aber bei geringer Spezifität seit 2016 durch messbare Organfehlfunktionen (Sepsis-3) ergänzt [76]. Im beobachteten Zeitraum von 2011-2016 gab es den aktuellen SOFA-Score noch nicht. Somit wurden die Parameter zur Beurteilung der verschiedenen Organsysteme (Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)-Score) die in den Sepsis-3-Kriterien Anwendung finden, nicht oder durch Zufall nur teilweise erhoben bzw. dokumentiert [74]. Eine Anwendung der Sepsis-3-Kriterien konnte für die retrospektiv ausgewertete Kohorte nicht stattfinden.

Die Kritikpunkte, welche 2016 zur Erneuerung der Sepsis-Kriterien geführt haben, treffen auf die hier gewählte Einteilung ebenfalls zu. Aber vor allem die Vorteile – einfach interpretierbare und schnell ermittelbare Parameter führen zu einem zeitnahen Informationsgewinn – überzeugten uns, damit bei der Datenerhebung aussagekräftige Daten zu erhalten. Zudem ist anzunehmen, das im beobachteten Zeitraum 2011-2016 bei Interventionsentscheidungen eher eine Orientierung an den Sepsis-1-Kriterien stattfand. Für die beschriebene Kohorte steht fest, dass Sepsis-Ereignisse mit und ohne positive Blutkulturen häufig auftreten. Perspektivisch scheinen also Bemühungen, mittels Assessments eine Sepsis schnell zu erkennen und ohne großen Zeitverlust Maßnahmen einzuleiten, sinnvoll und wichtig.

Intensivstation - Der Anteil der PatientInnen, die auf der Intensivstation behandelt werden mussten, scheint bei der ersten Betrachtung unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung nicht auffallend hoch (Induktion: 17%/Konsolidierung: 8%). Die Gründe der Intensivpflichtigkeit der PatientInnen unterstreichen die große Bedeutung von Infektionskomplikationen für die AML-Behandlung.

FUO - Die hohe Anzahl an Fieberepisoden (Induktion: 81%/Konsolidierung: 52%), ohne dass

ein Infektfokus gefunden werden kann (FUO), gibt die Möglichkeit, das Symptom „Fieber“ zu hinterfragen. Dabei stellt sich die Frage, welche weiteren Ursachen für Fieberepisoden während einer intensiven Chemotherapie noch mögliche Erklärungen sind. Chemotherapeutika oder Antibiotika selbst können Fieber auslösen. Eine weitere Erklärung könnte Tumorfieber sein. Die Notwendigkeit, beim Auftreten von Fieber die standardmäßige Diagnostik- und Therapieschleife in Gang zu bringen wird nicht zuletzt durch die hohen, hier ermittelten, Sepsis-Fälle bestätigt. Bleiben diagnostische oder therapeutische Maßnahmen jedoch ohne Ergebnisse oder Erfolge, könnte eine genauere Untersuchung der PatientInnen unter Umständen die Behandlungsoptionen erweitern.

Fieber mit positivem mikrobiellem Keimnachweis - Tritt Fieber bei neutropenen PatientInnen auf, sollte dies stets als Alarmsignal gedeutet werden. Die Folge ist eine standardmäßige Reihe an diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen. Ein Keimnachweis in einer Blutkultur wird bei entsprechender Klinik als Sepsis gewertet (siehe Absatz Sepsis); kann kein Keim oder Infektfokus gefunden werden, steht ein FUO im Raum (siehe Absatz FUO). Die Frage, welche Bedeutung ein Keimnachweis in einem anderen Medium als Blut als Fieberursache hat, kommt auf. Ebenso ist zu evaluieren, ob beispielsweise eine kalkulierte Antibiosebehandlung bei Fieber unter einem Keimnachweis in einem Hautabstrich geändert werden soll. Ergibt sich für die PatientInnen bzw. die behandelnden ÄrztInnen wirklich ein Vorteil, wenn in einer Fieberepisode möglichst viel Diagnostik getätigt wird? Die ermittelten Daten zu Keimnachweisen in zeitlichem Bezug zu Fieberepisoden (Induktion: 68%/Konsolidierung: 51%) zeigen, dass der reine Keimnachweis sehr häufig gelingt. Die Interpretation der Bedeutung dieses Keimnachweises stellt die eigentliche Herausforderung dar.

Screening - Die Anzahl der PatientInnen, bei denen bei der stationären Aufnahme ein Screening durchgeführt wurde, ist insgesamt betrachtet niedrig (Induktion: 18%/Konsolidierung: 18%). Im Verlauf des beobachteten Zeitraumes 2011-2016 steigen die Zahlen der gescreenten PatientInnen jedoch deutlich an. Dies ist am ehesten auf eine verstärkte Etablierung bzw. Umsetzung von Vorgaben des klinikinternen Hygienemanagements zurückzuführen.

In den hier insgesamt 34 durchgeführten Screenings wurde in 6% (2) ein positiver Befund erhoben. Die aktuelle Datenlage, ob ein durchgeführtes Screening die vor allem die Infektionsrate reduziert ist sehr uneinheitlich. Die beiden PatientInnen, bei welchen die Screeningbefunde in Konsolidierung Besiedelungen nachgewiesen haben, erlitten zumindest

im weiteren Verlauf keine HRE-Infektion. Die Fallzahlen sind jedoch zu gering, um daraus allgemeingültige Inhalte abzuleiten.

Trotz negativer Screeningbefunde in 94% (32), traten HRE-Komplikationen (Infektion oder Besiedelung) im weiteren Verlauf bei 25% (8) auf. Anstelle einer Community Acquired-Besiedelung scheint eine nosokomiale Kontaminierung mit einem HRE also die deutlich häufigere Ursache für eine HRE-Infektion oder Besiedelung. Da die deutliche Mehrzahl der PatientInnen nicht gescreent wurden ist die Dunkelziffer potenziell mit HRE besiedelter PatientInnen vermutlich höher und eine Übertragung in gemeinsamen Räumlichkeiten eher wahrscheinlich.

Die Umsetzung von Screeningempfehlungen im klinischen Alltag wurde von N. Oster et al. untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass in nur gut der Hälfte der untersuchten Einrichtungen ein KRINKO-konformes Screening stattfand [77]. Laut S. Scheithauer et al. hängt außerdem die Aussagekraft eines durchgeführten Screenings stark von der Qualität der Probenentnahme ab [72]. Durch ein Screening zu verlässlichen Ergebnissen zu gelangen, stellt sich in der Umsetzung im klinischen Alltag offensichtlich als schwierig dar.

Ein risikoadaptiertes Screening wurde 2017 vom RKI evaluiert und kam zu dem Ergebnis, dass die Risikofaktoren teils zu unscharf definiert sind, oder eine Risikoeinschätzung zu spät erfolgt [78]. Auch hier scheint also die Umsetzung im klinischen Alltag ein Teilaspekt der Problematik zu sein, die letztlich dazu führt, dass Screeningmaßnahmen nicht einheitlich durchgeführt werden. Im Bezug auf VRE wird ein Screening nach Risikoanalyse nach Prüfung der aktuellen Informationslage empfohlen [79]. Dieses Vorgehen wird durch die hier erhobenen Daten bestätigt. In sieben von 14 HRE-Komplikationen in Konsolidierung war bereits eine zurückliegende HRE-Episode mit VRE- oder 3MRGN-Nachweis in Induktion aufgetreten. Der erneute Nachweis von HRE bestätigt eine vorangegangene HRE-Episode als Risikofaktor für eine weiterhin bestehende oder neue Besiedelung.

Gleichzeitig beschreibt das RKI aktuell laufende Studien, welche die Effekte von horizontalen Präventionsmaßnahmen (wie antiseptische Ganzkörperwaschungen) anstelle von Screening untersuchen [78, 79].

Es wird deutlich, dass die Umsetzung von Screeningmaßnahmen optimiert werden muss, da sie nur bei einheitlicher und flächendeckender Durchführung verlässliche Daten liefert und nosokomiale Kontaminationen reduzieren kann. Die Entscheidung darüber, welche Maßnahme im Aufnahmemanagement die effektivste ist um HRE-Transmissionen zu verringern, ist noch

nicht gefallen.

HRE: zeitlicher Verlauf - Betrachtet man den zeitlichen Verlauf der rein zahlenmäßigen Entwicklung der positiven HRE-Nachweise, fallen gleichbleibende (Induktion) bzw. sinkende (Konsolidierung) Zahlen auf. Gleichzeitig wurden die Hygienemaßnahmen erhöht, beispielsweise durch standardisierte Abstriche bei stationärer Aufnahme. Obwohl also davon auszugehen ist, dass im Verlauf der Jahre verstärkt nach HRE gescreent wurde, steigen die Zahlen nicht an. In Bezug auf Screening ermöglichen diese Ergebnisse eher kritische Fragestellungen. Unklar bleibt, ob die verstärkte und gezielte Suche nach einer Keimbesiedelung von PatientInnen wirklich die Transmission verhindert. In der zeitlichen Gegenüberstellung der Nachweise von Infektionen/Besiedelungen in Induktion, zeigt sich ein sehr heterogenes Bild, sowohl was die Erregerart als auch den zeitlichen Nachweis angeht. Während der Konsolidierung zeigt sich jedoch ein anderes Bild. Hier nehmen die Infektionen im beobachteten Zeitraum tendenziell ab, die Besiedelungen treten erst in den Jahren 2015/2016 auf. Der zunehmende Nachweis von Besiedelungen legt einen Zusammenhang mit vermehrtem Screening nahe.

HRE: Erregerart – Vancomycin-resistente Enterokokken fallen in dieser Kohorte am deutlichsten auf. Sowohl weil die Einzelnachweise, aber vor allem die Nachweise in Kombination mit anderen HRE-Nachweisen hoch sind. Alle Fälle, in denen bei PatientInnen, mehrere HRE während eines stationären Aufenthaltes nachgewiesen werden konnten, treten in Kombination mit einem VRE auf. Eine mögliche Erklärung könnte der reduzierte Immunstatus und das damit generell hohe Risiko für Besiedelungen oder Infektionen sein.

Belegt ist die Eigenschaft, dass der VRE stark zur Besiedelung neigt, und nur selten zur Infektion. Deshalb ist beispielsweise der Nutzen eines VRE-Screenings noch sehr umstritten, da die klinische Bedeutung des Nachweises bei klinisch unauffälligen PatientInnen unklar ist [80]. Da aber der VRE auch in weiteren Studien als Keim beschrieben wird, der sich zunehmend und trotz bestehender Hygienebemühungen besiedelnd verbreitet [69], scheint es angezeigt, diesen Keim weiterhin zu beobachten und zu untersuchen.

Zahlenmäßig der zweithäufigste Erregernachweis gelingt mit *Clostridium difficile*. Dieser Erreger tritt häufig als Folge von Antibiotikabehandlungen auf [55]. Bereits bei Verdacht auf eine Infektion finden Antibiotika Anwendung in der Behandlung von neutropenen PatientInnen [13]. Es ist davon auszugehen, dass fast alle PatientInnen dieser Kohorte bei Infektkomplikationen mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit Antibiotika verabreicht bekommen

haben. Die Daten bilden hier deshalb kein Extrem ab, sondern bestätigen die bekannte Risikoexposition.

Das 3MRGN-Infektionen oder Besiedelungen in den häufigsten Fällen durch die Spezies *E.coli* ausgelöst werden, deckt sich mit den Zahlen von Maria J.G.T. Vehreschild et al. [81].

HRE: Infektion/Besiedelung - Viele der großen epidemiologischen Studien zur Frage nach der Verbreitung von hygienerlevanten Erregern stützen sich auf Nachweis-Daten aus Laboren. So werden in der PEG-Resistenzstudie reine Labor-Nachweise untersucht [69, 82] und im GERMAP-Bericht durch Daten des gleichzeitigen Antibiotikaverbrauchs ergänzt [28]. Bei der hier verfassten Arbeit wurde ein direkter klinische Bezug geschaffen, indem nicht nur der Keimnachweis, sondern die begleitende Klinik (Fieber, Diarrhoe) dokumentiert wurde. Somit lässt sich ein Keimnachweis als Infektion oder Besiedelung identifizieren.

Bei retrospektiver Datenerhebung in Bezug auf das Symptom Fieber liegt der Vorteil darin, dass die Körpertemperatur in der Regel mehrmals täglich gemessen wird. Selbst bei Durchrühungs- oder Dokumentationslücken ist eine Fieberkurve eine verlässliche Informationsquelle. Anders sieht es aus bei der Dokumentation von Fieber-begleitenden Symptomen, welche für die Unterscheidung von Infektion oder Besiedelung eine Rolle spielen. Außer Diarrhoe konnte der Dokumentation kein weiteres Symptom entnommen werden. In zwei Fällen fand sich bei dem Nachweis von toxischem *Clostridium difficile* keine dokumentierte Klinik, sodass die Kriterien für eine CDAD retrospektiv formal nicht erfüllt sind. Wie dieser Befund im Nachhinein zu werten ist, bleibt unklar.

Bei der Auswertung fiel auf, dass einige Fälle von Besiedelung mit dem Auftreten von Fieber begleitet sind. Diese Fälle wurden dennoch als Besiedelung interpretiert. Das gleichzeitige Auftreten von Fieber kann viele Gründe haben. Es kann sich um FOU, gleichzeitige Infektion mit anderen bakteriellen Erregern, Pilzinfektionen oder Rekonstitution handeln. Fieber bei gleichzeitiger Besiedelung mit HRE unterstreicht die Vulnerabilität der Kohorte bezüglich infektiologischer Komplikationen.

Die Interpretation eines Nachweises von HRE in der Blutstrombahn begleitet von Fieber als Infektion, lässt ebenfalls Zweifel zu. Nämlich dann, wenn ein HRE-Nachweis nur in einem Medium, z.B. nur in einer peripheren BK oder nur an der ZVK-Spitze erfolgt. Theoretisch könnte es sich um eine Verunreinigung handeln. Klinisch gedacht, würde aber selbst der Verdacht auf eine Blutstrominfektion bei gleichzeitigem Fieber bei neutropenen PatientInnen als Infektion mit Behandlungsindikation beurteilt werden. Alle Fälle von HRE-Nachweis in

mindestens einem Blut-Medium in dieser Arbeit waren von Fieber begleitet und wurden resistenzgerecht antibiotisch behandelt. Diese als Infektion zu werten liegt also nahe.

In der Arbeit von Vehreschild et al. wird beschrieben, dass die Zahlen von HRE-Besiedelungen stark schwanken zwischen verschiedenen Einrichtungen in denen hämatologische HochrisikopatientInnen behandelt werden. Die Frage nach dem Nutzen von Screening und Isolation wird in Abhängigkeit von der HRE- Inzidenz gesehen [81]. Die hier erhobenen Daten unterstützen ein Screening vor allem bei PatientInnen mit zurückliegend nachgewiesenen HRE-Infektionen oder Besiedelungen. Da hier sowohl Fälle von Besiedelungen nach Infektionen als auch Infektionen bei vermeintlich besiedelten PatientInnen auftreten, lässt sich vermuten, dass jede anamnestische Information zu vorangegangenen HRE-Kontakten helfen kann, zukünftige Komplikationen zu reduzieren.

HRE: Therapie - Beschäftigt man sich mit der Prävalenz bakterieller Infektionen, folgt die Frage nach der durchgeführten Behandlung. Die Behandlung mit antimikrobiellen Medikamenten bei PatientInnen in Neutropenie beinhaltet sehr viele Präparate verschiedener Substanzklassen. Zusätzlich kommt es im Verlauf einer Fieberepisode beispielsweise bei Nichtansprechen einer Therapie oder nach erfolgtem Keimnachweis regelhaft zu Änderungen oder Ergänzung der Substanzklasse oder der Applikationsform. Im Rahmen der Datenerhebung wurde in allen Fällen positiver HRE-Keimnachweise die gesamte antibiotische Therapie im Zeitraum des Nachweises dokumentiert. Während der Datenauswertung zeigte sich dann, dass lediglich die Frage nach einem Wechsel der Medikation auf eine resistenzgerecht getestete Substanzklasse eine sinnvolle Aussagekraft enthält. Die Frage, ob die resistenzgerecht verabreichte Therapie auch zu einem Behandlungserfolg führt, bleibt offen. Ebenfalls unbeantwortet bleibt die Frage, wie ein Behandlungserfolg gemessen werden könnte. Ein Ausbleiben von Fieber und rückläufige Infektparameter geben laborchemisch einen Hinweis. Dreimalig negative Abstriche sind die Vorgabe, eine Isolation aufzuheben. Häufig wird aber ein Patient bereits vorher Entlassen, da zwar Infektfreiheit, aber nicht „Besiedlungsfreiheit“ Voraussetzungen für eine Entlassung sind. Offen bleibt damit, ob der Patient wirklich „HRE-frei“ ist, oder dieser als Teil seines neuen Keimspektrums keine immunologische Reaktion mehr hervorruft. Um den Verlauf von PatientInnen nach einer Behandlung eines HRE-Nachweises zu beurteilen, müsste ein engmaschigeres Follow Up erfolgen. Eine Retrospektive Datenerhebung stößt damit an die Grenze.

5 Zusammenfassung/Fazit

Am Klinikum Großhadern finden jährlich eine Vielzahl an komplexen Behandlungen hämatoonkologischer Erkrankungen statt. Dies bietet die Möglichkeit, die dokumentierten Daten aufzuarbeiten und daraus weiteres Wissen zu gewinnen.

Weltweit entwickeln sich Bakterienstämme mit zunehmend neuen Mechanismen, die ihnen ermöglichen trotz angewandter Antibiotika zu überleben. Diese Entwicklungen lassen sich besser einordnen, je mehr strukturierte Informationen darüber gewonnen werden.

Ziel dieser Arbeit war es, das Auftreten infektiologischer Komplikationen durch HRE zu erheben. Dafür konnten die dokumentierten Daten aus den Jahren 2011-2016 von 119 PatientInnen erfasst werden. Alle PatientInnen haben im Klinikum Großhadern eine intensive chemotherapeutische Behandlung einer akuten myeloischen Leukämie mit dem S-HAM-Regime erhalten. Nach Erhebung der retrospektiven Daten konnten diese gesammelt und ausgewertet bzw. zur Darstellung gebracht werden.

Infektiologische Ereignisse traten während der langen stationären Aufenthalte sehr häufig auf. Fieberepisoden konnten in 100%/97% (Induktion/Konsolidierung) der Fälle erfasst und zusätzlich in verschiedene Varianten eingeteilt werden. Es konnte Fieber mit positiven Sepsis-Kriterien (Induktion: 56%/Konsolidierung: 45%), Fever of Unknown Origin (Induktion: 81%/Konsolidierung: 52%) und Fieber bei Nachweis bakterieller Erreger ohne besondere Resistenzmechanismen (Induktion: 68%/Konsolidierung: 51%) unterschieden werden.

Hygienerrelevante Erreger wurden während des stationären Aufenthaltes zur Induktion bei 18% und zur Konsolidierung bei 21% der PatientInnen festgestellt werden. Im beobachteten Zeitraum stabilisieren sich die Fallzahlen (Induktion) bzw. zeigen fallende Tendenz (Konsolidierung). Bei den hygienerlevanten Erregern handelte es sich um VRE, 3MRGN, 4MRGN, *Clostridium difficile* und den Sonderfall eines LRSE.

Infektiologische Ereignisse, sowohl mit unauffälligen- oder hygienerlevanten Erregern, sind weiterhin ein großes Problem bei der Behandlung mit hämatotoxischen Substanzen. Die Fallzahlen der hygienerlevanten Erreger bleiben über die Jahre aber eher stabil. Daraus kann man entweder schließen, dass die aufwendigen Bemühungen zur Eindämmung dieser Keime, erfolgreich sind, oder aber, dass die Pathogenität der Keime als zu hoch eingeschätzt wird und der betriebene Aufwand in weiteren Untersuchungen zu hinterfragen ist.

6 Quellen

1. Herold, G. and Mitarbeiter, *Innere Medizin*. 2016, Köln: Gerd Herold. P. 95-96.
2. Schaich, M., *Akute Leukämien*, in *Facharztwissen Hämatologie, Onkologie*. 2015, Elsevier, Urban & Fischer: München. p. XVIII , 1085 S. .:
3. *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland*. 2016, Berlin: Robert Koch-Institut. Online-Ressource.
4. Marcucci, G. and C.D. Bloomfield, *Akute myeloische Leukämie*, in *Harrisons Innere Medizin*, T.R. Harrison, Editor. 2016, ABW, Wissenschaftsverlag Thieme: Berlin [Stuttgart]. p. 828-838.
5. Kasper, D.L., A.S. Fauci, and N. Suttorp, *Harrisons Innere Medizin*. 2016, Berlin [Stuttgart]: ABW, Wissenschaftsverlag Thieme. XL, 925 Seiten .:
6. Vardiman, J.W., et al., *The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes*. *Blood*, 2009. **114**(5): p. 937-951.
7. Bennett, J.M., et al., *Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia A report of the French-American-British Cooperative Group*. *Annals of internal medicine*, 1985. **103**(4): p. 620-625.
8. FAB-Klassifikation [cited 2017 13.10.2017]; Available from: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/aml/klassifikation/>.
9. Döhner, H., et al., *Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet*. *Blood*, 2010. **115**(3): p. 453-474.
10. Döhner, H., et al., *Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel*. *Blood*, 2017. **129**(4): p. 424-447.
11. Oken M, C.R., Tormey D, et al. . *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. . 1982 [cited 2017 13.10.2017]; Available from: <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>.
12. Christ, O., B. Heilmeyer, and J. Braess, *Klinik und Diagnostik*, in *Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 2009, Tumorzentrum München: München. p. 32-35.
13. Christoph, R., et al. *Akute Myeloische Leukämie*. 2017 [cited 2017 17.10.2017]; Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@view/html/index.html#litID0ELCBG>.
14. Juliusson, G., et al., *Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed*. *Blood*, 2012. **119**(17): p. 3890-3899.
15. Braess, J. and M. Subklewe, *Therapie einschließlich Risikofaktoren*, in *Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 2009, Tumorzentrum München: München. p. 35-48.
16. Kreuzer, K.-A., et al., *High Efficacy and Significantly Shortened Neutropenia Of Dose-Dense S-HAM As Compared To Standard Double Induction: First Results Of a Prospective Randomized Trial (AML-CG 2008)*. *Blood*, 2013. **122**(21): p. 619-619.
17. Braess, J., et al., *Dose-dense induction with sequential high-dose cytarabine and mitoxantone (S-HAM) and pegfilgrastim results in a high efficacy and a short duration of critical neutropenia in de novo acute myeloid leukemia: a pilot study of the AMLCG*. *Blood*, 2009. **113**(17): p. 3903-3910.
18. Büchner, T., et al., *Intensified induction and consolidation with or without maintenance chemotherapy for acute myeloid leukemia (AML): two multicenter studies of the German AML Cooperative Group*. *Journal of Clinical Oncology*, 1985. **3**(12): p. 1583-1589.
19. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF). *Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.1*. 2017 [cited 2017 17.10.2017]; AWMF Registernummer: 032/054OL:[Available from: <http://leitlinienprogramm.onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html>]

20. Regierer, A.C., et al., *Supportive Therapie*, in *Facharztwissen Hämatologie Onkologie*. 2015, Urban & Fischer: München. p. 149-195.
21. Engelhardt, M., D.P. Berger, and R. Mertelsmann, *Das Blaue Buch*. Vol. 6. 2017, Berlin ; Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. 1 Online-Ressource (XXXII, 594 Seiten).
22. Finberg, R.W., *Infektionen bei onkologischen Patienten*, in *Harrisons Innere Medizin*. 2016, ABW, Wissenschaftsverlag Thieme: Berlin [Stuttgart]. p. 589-598.
23. Link, H. and e. al. *Definition Neutropenie/Infektionen bei Neutropenie/Diagnostik und Therapie 2006/Empfehlungen für die Praxis 2006* [cited 2017 20.10.2017]; Available from: <https://www.agiho.de/leitlinien-empfehlungen/empfehlungen/empfehlungen-fuer-die-praxis/definition-neutropenie>.
24. Link, H., D. Buchheidt, and G. Maschmeyer. *Definition Infektionen/Infektionen bei Neutropenie/Diagnostik und Therapie 2006/Empfehlungen für die Praxis*. 2006 [cited 2017 20.10.2017]; Available from: <https://www.agiho.de/leitlinien-empfehlungen/empfehlungen/empfehlungen-fuer-die-praxis/definition-infektionen>.
25. Heinz, W.J., 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.
26. Penack, O., et al., *Sepsis bei neutropenischen Patienten*. 2014, Arbeitsgemeinschaft Infektionen (AGIHO): Berlin.
27. Angus , D.C. and T. van der Poll *Severe Sepsis and Septic Shock*. *New England Journal of Medicine*, 2013. **369**(9): p. 840-851.
28. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit and Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V, *GERMAP 2015/Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch/Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland*. 2016: Rheinbach.
29. Sutter, S.T., et al., *Not All Patients with Vancomycin-Resistant Enterococci Need To Be Isolated*. *Clinical Infectious Diseases*, 2010. **51**(6): p. 678-683.
30. Werner, G., et al., *Tigecycline-resistant Enterococcus faecalis strain isolated from a German intensive care unit patient*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2008. **61**(5): p. 1182-1183.
31. Schulz-Stübner, S. and M. Dettenkofer, *Vancomycin-resistente Enterokokken*, in *Multiresistente Erreger*. 2016, Springer: Berlin ; Heidelberg. p. 38-44.
32. Seedat, J., et al., *Rapid emergence of resistance to linezolid during linezolid therapy of an Enterococcus faecium infection*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006. **50**(12): p. 4217-9.
33. Gardete, S. and A. Tomasz, *Mechanisms of vancomycin resistance in Staphylococcus aureus*. *The Journal of Clinical Investigation*, 2014. **124**(7): p. 2836-2840.
34. Mattner, F., *Multiresistente gramnegative Erreger (MRGN) in Multiresistente Erreger*. 2016, Springer: Berlin; Heidelberg. p. 47-60.
35. Peleg, A.Y. and D.C. Hooper, *Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria*. 2010: Massachusetts Medical Society.
36. Robert Koch Institut and Antibiotika-Resistenz-Surveillance. *Definition multiresistenter gramnegativer Erreger nach den Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO)*. 2015 [cited 2017 25.10.2017]; Available from: https://ars.rki.de/Docs/Multiresistance/KRINKO/KRINKO_HO.pdf.
37. Bannerman, T., *Staphylococcus, Micrococcus and other catalase positive cocci that grow aerobically*, Chapter 28. *Manual of Clinical Microbiology*, 2003: p. 384.
38. Weidenmaier, C., C. Goerke, and C. Wolz, *Staphylococcus aureus determinants for nasal colonization*. *Trends in Microbiology*, 2012. **20**(5): p. 243-250.
39. Lowy, F.D., *Staphylococcus aureus Infections*. *New England Journal of Medicine*, 1998. **339**(8): p. 520-532.
40. Barrett, F.F., R.F. McGehee, and M. Finland, *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus at Boston City*

- Hospital*. New England Journal of Medicine, 1968. **279**(9): p. 441-448.
41. Dawson, A., M. Herrmann, and S. Schulz-Stübner, *MRSA-Infektionen in Multiresistente Erreger*. 2016, Springer: Berlin; Heidelberg. p. 16-33.
 42. Andria, N., O. Henig, and O. Kotler, *Mortality burden related to infection with carbapenem-resistant Gram-negative bacteria among haematological cancer patients: a retrospective cohort study*. 2015: Oxford University Press.
 43. Kluytmans, J., A. van Belkum, and H. Verbrugh, *Nasal carriage of Staphylococcus aureus: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks*. Clin Microbiol Rev, 1997. **10**(3): p. 505-20.
 44. David, M.Z. and R.S. Daum, *Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic*. Clin Microbiol Rev, 2010. **23**(3): p. 616-87.
 45. *Staphylococcus aureus Infections*. New England Journal of Medicine, 1998. **339**(27): p. 2025-2027.
 46. Schubert, S. Max von Pettenkofer-Institut, Lehrstuhl für Bakteriologie, Ludwig-Maximilians-Universität München.
 47. Weßels, C., et al., *Emergence and control of linezolid-resistant Staphylococcus epidermidis in an ICU of a German hospital*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2018. **73**(5): p. 1185-1193.
 48. Layer, F., et al., *Dissemination of linezolid-dependent, linezolid-resistant Staphylococcus epidermidis clinical isolates belonging to CC5 in German hospitals*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2018. **73**(5): p. 1181-1184.
 49. Bartlett, J.G., *Narrative review: the new epidemic of Clostridium difficile-associated enteric disease*. Ann Intern Med, 2006. **145**(10): p. 758-64.
 50. McFarland, L.V., et al., *Nosocomial acquisition of Clostridium difficile infection*. N Engl J Med, 1989. **320**(4): p. 204-10.
 51. Kola, A., *Clostridium-difficile-Infektionen*. Der Internist, 2010. **51**(2): p. 154-160.
 52. Planche, T. and N. Karunaharan, *Clostridium difficile*. 2017: Elsevier Ltd.
 53. Marra, F. and K. Ng, *Controversies Around Epidemiology, Diagnosis and Treatment of Clostridium difficile Infection*. Drugs, 2015. **75**(10): p. 1095-1118.
 54. McDonald, L.C., G.E. Killgore, and A. Thompson, *An Epidemic, Toxin Gene-Variant Strain of Clostridium difficile*. 2005: Massachusetts Medical Society.
 55. Lübbert, C., E. John, and L.v. Müller, *Clostridium Difficile Infection*. Dtsch Arztebl International, 2014. **111**(43): p. 723-31.
 56. Hota, S.S., C. Achonu, and N.S. Crowcroft, *Determining Mortality Rates Attributable to Clostridium difficile Infection*. 2012: Centers for Disease Control and Prevention.
 57. Ofori, E., D. Ramai, and M. Dhawan, *Community-acquired Clostridium difficile: epidemiology, ribotype, risk factors, hospital and intensive care unit outcomes, and current and emerging therapies*. 2018: Elsevier Ltd.
 58. Adams, D.J., M.D. Eberly, and M. Rajnik, *Risk Factors for Community-Associated Clostridium difficile Infection in Children*. 2017: Elsevier Inc.
 59. Raza, S., M. Baig, and H. Russell, *Clostridium Difficile Infection Following Chemotherapy*. 2010: Bentham Science Publishers Ltd.
 60. Robert-Koch-Institut. *RKI-Ratgeber*. Clostridium difficile [cited 2018 08.07.2018]; Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html.
 61. Schulz-Stübner, S., *Multiresistente Erreger*. 2016, Berlin ; Heidelberg: Springer. 1 Online-Ressource (X, 104 S.) .:
 62. Schulz-Stübner, S., *Geschichtliche Entwicklung und Public-Health-Aspekte*, in *Multiresistente Erreger*. 2016, Springer: Berlin ; Heidelberg.
 63. Der-Arzneimittelbrief. *Neue Arzneimittel 2007*. 2009 [cited 2018 08.07.2018]; 43/01:[Available from:

- <https://www.der-arzneimittelbrief.de/de/Artikel.aspx?J=2009&S=01>.
64. Livermore, D.M., *The need for new antibiotics*. Clinical Microbiology and Infection, 2004. **10**: p. 1-9.
 65. Fox, J.L., *The business of developing antibacterials*. Nature Biotechnology, 2006. **24**: p. 1521.
 66. für Europa, W.R., *Gesundheit 2020–Rahmenkonzept und Strategie der Europäischen Region für das 21. Jahrhundert*. 2013, Kopenhagen: WHO Regionalbüro für Europa.
 67. Meyer, E., *Prävention der Resistenzentwicklung in Krankenhaus, Arztpraxis und in der Veterinärmedizin in Multiresistente Erreger*. 2016, Springer: Berlin ; Heidelberg.
 68. Baur, D., et al., *Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis*. The Lancet Infectious Diseases, 2017. **17**(9): p. 990-1001.
 69. Kresken, M., D. Hafner, and B. Körber-Irrgang, *PEG-Resistenzstudie - Epidemiologie und Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem Hospitalbereich gegenüber Antibiotika*. 2016, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz: Rheinbach.
 70. *DART 2020 - Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie*. 05.06.2018 04.10.2018]; Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/antibiotika-resistenzen/antibiotika-resistenzstrategie.html>.
 71. *Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2018. **61**(10): p. 1310-1361.
 72. Scheithauer, S. and M. Kaase, *Prävention und Diagnostik multiresistenter Erreger*. 2018: © Georg Thieme Verlag KG.
 73. Weis, S., et al., *Sepsis 2017: Eine neue Definition führt zu neuen Konzepten*. Dtsch Arztebl International, 2017. **114**(29-30): p. 1424-.
 74. Schmoch, T., et al., *Neue SEPSIS-3-Definition*. Der Anaesthesist, 2017. **66**(8): p. 614-621.
 75. Ruscher, C., *Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen*. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz, 2014. **57**(6): p. 695-732.
 76. Marx, G. and M. Weigand, *Sepsis-3: Zweifel an der Überlegenheit der neuen Definition*. Dtsch Arztebl International, 2017. **114**(29-30): p. 1429.
 77. Oster, N., B. Knorr, and S. Haag, *MRGN-Screening nach KRINKO: Sachstand aus 34 Krankenhäusern in der Metropolregion Rhein Neckar*. 2018: Georg Thieme Verlag KG.
 78. Institut, R.K., *Epidemiologisches Bulletin 41/17*. **41**.
 79. Institut, R.K., *Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2018.
 80. Mutters, N.T., et al., *Kontrolle von Vancomycin-resistenten Enterokokken im Krankenhaus*. Dtsch Arztebl International, 2013. **110**(43): p. 725-31.
 81. Vehreschild, M.J.G.T., A. Hamprecht, and L. Peterson, *A multicentre cohort study on colonization and infection with ESBL-producing Enterobacteriaceae in high-risk patients with haematological malignancies*. 2014: Oxford University Press.
 82. Kresken, M., et al., *PEG-Resistenzstudie - Epidemiologie und Resistenzsituation bei Clostridium difficile-Isolaten aus dem Hospital- und niedergelassenen Bereich gegenüber Antibiotika*. 2016, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz Rheinbach.



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Weber, Katja

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Epidemiologie von Infektionen mit multiresistenten Erregern bei akuter myeloischer Leukämie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Heilbronn, 18.7.2021

Ort, Datum

Katja Weber

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand