

Aus dem Department für Diagnostische Labormedizin der Universität
Tübingen Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene

Fall-Kontroll-Studie zur Untersuchung von Risikofaktoren für
Kolonisation mit extensively drug resistant *Pseudomonas*
aeruginosa bei hämatologischen Patienten und Identifizierung eines
Scores zur Ermittlung von Hochrisikopatienten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Klimek, Anna Maria

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Willmann

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. H. Häberle

Tag der Disputation: 07.02.2019

Widmung

... meinen Großeltern.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung

1.1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8
1.2. Epidemiologie	9
1.3. Pathogenese	11
1.4. Antibiotika	12
1.4.1. Antibiotikaresistenzen	12
1.4.2. Extensively drug resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12
1.5. Risikofaktoren für eine Infektion mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15
1.6. Risikofaktoren für eine Kolonisation mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15
1.7. Zielsetzung dieser Arbeit	16

2. Patienten und Methoden

2.1. Studienrahmen	17
2.2. Studiendesign und Patienten	17
2.3. Definitionen	20
2.3.1. XDR-PA	20
2.3.2. Time at Risk	21
2.3.3. Nosokomiale Infektion/ Kolonisation	21
2.3.4. Basisinformationen, klinische Daten und Laborwerte	22
2.4. Medikamente	28
2.5. Mikrobiologische Diagnostik	30
2.6. Statistische Verfahren	31

3. Ergebnisse

3.1. Allgemeiner Teil	34
3.2. Univariate Risikoanalyse	34

3.3. Multivariante Risikoanalyse	37
3.4. Unabhängige Risikofaktoren	39
3.5. Entwicklung und Voraussagekraft des „Clinical Risk Scores“	39
4. Diskussion	41
5. Zusammenfassung	54
6. Literaturverzeichnis	55
7. Anhang	63
Abbildungsverzeichnis	66
Tabellenverzeichnis	67
Veröffentlichungen	68
Erklärung zum Eigenanteil	69
Danksagung	70
Lebenslauf	71

Abkürzungsverzeichnis

3/4 MRGN	Multiresistente gramnegative Stäbchenbakterien mit Resistenz gegen 3 beziehungsweise 4 definierte Antibiotikagruppen
95 % KI	95 %-Konfidenzintervall
°C	Grad Celsius
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
AB	Antibiotikum
ASC	Active Screening Culture
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrom
AUC	Area under the ROC curve
CCI	Charlson Comorbidity Index
CDC	Center for Disease Control and Prevention
COPD	Chronic obstructive lung disease
CRP	C-reaktives Protein
CRS	Clinical Risk Score
dl	Deziliter
DDD	Defined Daily Dose
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EDTA	Ethylene Diamine Tetraacetic Acid
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FiO ₂	inspiratorischer Sauerstoffanteil
H ₀	Nullhypothese
H ₁	Alternativhypothese
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HWZ	Halbwertszeit
ID	Identifikationsnummer
IL-6	Interleukin-6

IMP	Metallo- β -Laktamase vom Imipenemase-Typ
IQR	Interquartilsabstand
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
MALDI-TOF	Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight
MDR-PA	Multidrug resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
MBL	Metallo- β -Laktamase
MBL-PA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> mit einem Metallo- β -Laktamase-Gen
mEq/l	Milliäquivalent pro Liter
mg	Milligramm
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
MLST	Multilocus-Sequenz-Typisierung
mm	Millimeter
mm ³	Kubikmillimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol/l	Millimol pro Liter
n.a.	nicht analysiert
NDM	Metallo- β -Laktamase vom New Delhi-Typ
Non-MBL-PA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ohne ein Metallo- β -Laktamase-Gen
OprD	outer membrane protein D
OR	Odds Ratio (Chancenverhältnis)
PA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
R	resistent
RKI	Robert-Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
ROC-Kurve	Receiver-Operating-Characteristic Kurve
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in

	Epidemiology
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
USA	United States of America
vgl.	vergleiche
VIM	Metallo- β -Laktamase vom Verona Imipenemase-Typ
WHO	World Health Organisation
XDR-PA	Extensively drug resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
ZVK	Zentralvenöser Katheter

1. Einleitung

1.1. *Pseudomonas aeruginosa*

Im Jahr 1882 beschrieb Carle Gessard erstmalig ein gramnegatives, obligat aerobes und oxidasepositives Stäbchen. Dieser Nonfemeter, zur Gattung der Pseudomonaden zählendes Stäbchen, erhielt aufgrund der speziellen Farbgebung seines Eiters den Namen *Pseudomonas aeruginosa*, abgeleitet vom lateinischen *aerugo* für Grünspan. Charakteristisch ist zudem der lindenblütenartige Geruch, welcher von durch *P. aeruginosa* verursachten Wundinfektionen ausgeht (Hahn 2004).

Nicht ohne Grund wird *P. aeruginosa* auch als Pfützenkeim bezeichnet. Es bevorzugt ein feucht-warmes Milieu und ist extrem anspruchslos, wie auch widerstandsfähig gegen Umwelteinflüsse. Bisher wurde *P. aeruginosa* an den unterschiedlichsten Orten lokalisiert, wie zum Beispiel in Wasserleitungen, Waschbecken- und Toilettensiphons, Blumenerde, Vasen, Desinfektionsmittel, Lotion, an medizinischen Geräten und vielen mehr (Donlan 2001, Hahn 2004).

Eine Vielzahl von extrazellulären Produkten dient dem Überleben des Bakteriums. *P. aeruginosa* ist ein etwa 0,5 x 1,0 µm und 1,5 x 5 µm großes, polar begeißeltes Stäbchenbakterium (Köhler W. 2001), welches sich mit Hilfe von Fimbrien, die ausschließlich aus Adhäsinen bestehen, an Zelloberflächen anheftet. Nach Anheften an verschiedenste Oberflächen wird ein Biofilm produziert, welcher aus Alginate besteht. Dieser bietet Schutz vor Phagozytose (Hahn 2004) und gibt die Möglichkeit, sich vor dem Immunsystem des Wirtes zu schützen (Hall-Stoodley, Costerton et al. 2004). Kennzeichnend für Biofilme, welche von *P. aeruginosa* gebildet werden, ist die Fähigkeit Resistenzen gegen Antibiotika zu entwickeln (Anwar, Strap et al. 1992).

Weitere wichtige extrazelluläre Produkte sind Hämolsine (Phospholipase C, einem hitzestabilen Rhamnolipid), Proteasen (Elastase und alkalische Protease (AprA)) und spezielle Toxine, wie Exotoxin A und Exoenzym S (Hahn 2004).

1.2. Epidemiologie

P. aeruginosa ist ein oft nachgewiesener Erreger nosokomialer Infektionen (Gaynes, Edwards et al. 2005), wie Pneumonien, Harnwegsinfekte, Wundinfektionen und Septikämien (Hahn 2004, National Nosocomial Infections Surveillance 2004, Hirsch and Tam 2010). Durch solche nosokomiale Infektionen steigt die Morbiditäts- und Mortalitätsrate von stationären Patienten deutlich an (Gaynes, Edwards et al. 2005). Die Inzidenz der Besiedlung mit *P. aeruginosa* nimmt mit der Liegedauer konstant zu (Hahn 2004).

Bei Patienten als auch dem Krankenhauspersonal lässt sich der obligat pathogene Keim in feuchten und warmen Arealen wie perianal, Achsel-/ Leistenregion und pharyngeal nachweisen (Hahn 2004). In einer Studie von Thuong et al. waren bereits bei Aufnahme etwa 17 % aller Patienten mit einem *P. aeruginosa* kolonisiert (Thuong, Arvaniti et al. 2003).

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass häufig immunsupprimierte Patienten, wie hämatologische und neutropene Patienten, Bakteriämien aufgrund einer Kolonisation mit *P. aeruginosa* entwickeln (Wisplinghoff, Seifert et al. 2003, Tumbarello, Spanu et al. 2009). Besonders anfällig für eine Besiedlung mit *P. aeruginosa* sind Patienten mit reduzierter mukosaler Barriere, Brandverletzte mit einer verminderten dermalen Barriere, oder mechanisch beatmete Patienten, wie auch Mukoviszidose-Patienten, bei denen die mukosale Clearance herabgesetzt ist (Murray 2007). Insbesondere bei hämatologischen Patienten wird zum Beispiel nach Hochdosis-Melphalantherapie und anschließender autologer Stammzelltherapie eine Mukositis des Mundraums und des Darms im Sinne einer Graft-versus Host Reaktion beobachtet (Blijlevens 2005, van der Velden, Blijlevens et al. 2009). Eine verminderte mukosale Barriere erleichtert die Adhärenz und Invasion fakultativ pathogener Keime wie *P. aeruginosa* (Blijlevens, Donnelly et al. 2000).

Eine Kontamination mit *P. aeruginosa* kann auf vielen Wegen stattfinden. Klassischerweise dienen Konnektoren wie mechanische Beatmungsgeräte (Morehead and

Pinto 2000), Absaugvorrichtungen, Bronchoskope (Srinivasan, Wolfenden et al. 2003), Luftbefeuchter, Gebrauch von Systemen zur künstlichen Ernährung (Cipriano Souza, Vicente et al. 2008) und der Gebrauch von Kathetersystemen (Pena, Suarez et al. 2009, Tumbarello, Repetto et al. 2011) der Übertragung der Erreger. Zudem kann eine Verbreitung durch medizinisches Personal auf Patienten bei unzureichenden Hygienemaßnahmen erfolgen (Moolenaar, Crutcher et al. 2000). In 30-60 % der Fälle einer Kolonisierung mit *P. aeruginosa* ist die Besiedlung Folge einer nosokominalen Übertragung (Agodi, Barchitta et al. 2007, Johnson, Smith et al. 2009). Eine Verbreitung von Patient zu Patient bei Benutzung von identischen Gegenständen und mangelnder Hygiene ist ein zusätzlicher Übertragungsweg (Hahn 2004). Bei unzureichender und inadäquater Flächendesinfektion kann *P. aeruginosa* einige Monate persistieren (Kramer, Schwebke et al. 2006). Als weitere potentielle Verbreitungswege dienen kontaminierte Nahrungsmittel, welche bei Verzehr eine Besiedlung des Darms mit *P. aeruginosa* zur Folge haben (Hahn 2009). Ebenfalls spielen in der Verbreitung kontaminierte Nasszellen, insbesondere wasserführende Rohre, sowie Waschbecken und Toiletten eine wichtige Rolle (Donlan 2001, Hota, Hirji et al. 2009).

Zur frühzeitigen Erfassung von Patienten mit einer *P. aeruginosa*-Besiedlung werden bei Aufnahme und im Verlauf Abstriche („active screening culture“, ASC) durchgeführt. Es erfolgt lediglich ein Nachweis einer Kolonisierung. Eine Reduktion von Neuinfektionen durch ASC wurde noch nicht nachgewiesen (Tacconelli, Cataldo et al. 2014). Die Screeningabstriche werden im Bereich des Rachens, der Axilla oder rektal gemacht, dabei liegt die Sensitivität der Abstriche bei 63 % (Rachenraum plus Axilla) beziehungsweise 78% (rektal plus Rachenraum oder rektal plus Axilla) (Dalben, Oliveira et al. 2010).

1.3. Pathogenese

Nach Adhäsion von *P. aeruginosa* mit Hilfe von Fimbrien an eine Zelle erfolgt die Invasion mittels Elastasen und Proteasen. Diese bewirken die Lyse des Zielgewebes und erleichtern somit die Penetration in die Zielzelle. Durch LasA (Serinprotease) und LasB (Zink-Metalloprotease) wird eine elastolytische Wirkung erzielt, welche intrazelluläre Verbindungen angreift und diese vernichtet. Ein weiteres extrazelluläres Produkt, welches die Invasion erleichtert und gewebeschädigend wirkt, ist die Phospholipase C, ein Hämolyysin. Die Wirkung wird durch Spaltung von Lipiden und Lecithin erreicht (Hahn 2004).

P. aeruginosa bildet zwei für die Pathogenese des Erregers wichtige Toxine. Das Exotoxin A bewirkt durch Hemmung der ADP-Ribosylierung die Lyse von Gewebe und Endotoxin verursacht eine systemische Reaktion auf die Invasion mit *P. aeruginosa* wie Fieber, hypotone Kreislaufage, Aktivierung der Akut-Phase-Proteine mit Erhöhung des C-reaktiven Proteins, erniedrigte Leukozytenzahl, disseminierte Koagulopathie und letztendlich das Vollbild eines septischen Schocks (Hahn 2004).

P. aeruginosa verwendet verschiedene Strategien, um sich dem Immunsystem des Wirts zu entziehen, beispielsweise die Ausbildung eines Biofilms aus Alginat (Mannuron- und Guluronsäure) (Hall-Stoodley, Costerton et al. 2004). Die Zerstörung von neutrophilen Granulozyten, um sich vor Phagozytose zu schützen, lässt sich auf alkalische Proteasen (AprA) zurückführen, welche ebenfalls das Komplementsystem über den Lektin abhängigen Weg angreift (Laarman, Bardoel et al. 2012). Mit Hilfe von endogenen Lipopolysacchariden kann sich *P. aeruginosa* einer Opsonierung durch das Komplementsystem entziehen (Köhler W. 2001, Murray 2007). Eine Funktionsbeeinträchtigung von IgG wird ebenfalls durch Elastase erreicht, und Exoenzym S (ADP-Ribosyltransferase) reguliert die lokale Abwehrreaktion herunter (Hahn 2004).

1.4. Antibiotika

1.4.1. Extensively drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*

Extensively drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* (XDR-PA) Stämme zeichnen sich in dieser Studie dadurch aus, dass sie gegen Meropenem, Ceftazidim, Piperacillin-Tazobactam und Ciprofloxacin resistent sind. Multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDR-PA) Stämme sind lediglich resistent gegen drei der oben genannten Antibiotika und noch sensibel auf eines der oben genannten. Bei Magiorakos et al. Bezieht sich die XDR-PA Klassifikation auf die Anzahl der resistenten AB-Klassen. Meropenem, Ceftazidim, Piperacillin-Tazobactam und Ciprofloxacin werden zur Monotherapie bei Infektionen mit *P. aeruginosa* eingesetzt (Magiorakos, Srinivasan et al. 2012). Die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) bezeichnet einen XDR-PA Stamm als 4MRGN (4-fach multiresistenten gramnegativen *Pseudomonas aeruginosa*) (KRINKO 2012).

In vielen Studien wird diskutiert, dass die Entstehung multiresistenter *P. aeruginosa* Stämme durch vorherige Antibiotikatherapie und insbesondere einer langen Gabe von Antibiotika begünstigt wird (Defez, Fabbro-Peray et al. 2004, Mentzelopoulos, Pratikaki et al. 2007, Montero, Sala et al. 2010). Die steigende Inzidenz von XDR-PA und MDR-PA Stämmen bei Patienten des Universitätsklinikums Tübingen korreliert mit einer vermehrten Gabe von Antibiotika (Willmann, Marschal et al. 2013). Viele XDR-PA Stämme sind nur noch auf Reserveantibiotika wie Amikacin und Colistin sensibel (Pena, Gomez-Zorrilla et al. 2012).

1.4.2. Antibiotikaresistenzen

Es wird eine konstante Zunahme von antibiotikaresistenten *P. aeruginosa* Isolaten beobachtet (National Nosocomial Infections Surveillance 2004). Im Jahr 2009 gehörten in Europa bereits 16 % (in Deutschland 7,4 %) aller isolierten *P. aeruginosa* Stämme der Gruppe der MDR-PA an (ECDC 2009).

Mit der Zeit hat *P. aeruginosa* verschiedenste Resistenzmechanismen und Eigenschaften entwickelt, die Antibiotikaresistenzen begünstigen. Multidrug efflux Systeme, Outer membrane Proteine, β -Laktamasen und/oder Carbapenemasen können die Wirksamkeit von Antibiotika beeinflussen (Hahn 2004). Viele der Resistenzen entstehen durch chromosomale Mutationen oder durch die Weitergabe von Virulenzfaktoren durch bewegliche Einheiten des Chromosoms, wie Integrons oder Transposons. Zudem kann ein horizontaler Gentransfer zwischen Bakterien mittels Plasmiden erfolgen, welche häufig Genabschnitte kodieren, die Resistenzen beinhalten (Murray 2007).

Charakteristisch für Antibiotikaresistenzen ist, dass das verwendete Antibiotikum trotz empfohlener Dosierung keine bakterizide oder bakteriostatische Auswirkung auf den Keim hat. Es kommt zu einer Erregervermehrung trotz vermeintlich adäquater Therapie mit wirksamer Konzentration eines Antibiotikums (Karow 2012).

Resistenzen gegen Fluorchinolone wie Ciprofloxacin und Levofloxacin entstehen aufgrund von Mutationen in den Genen *gyrA*, *gyrB*, *parC* und *parE* für Topoisomerase und Gyrase. Die Folge ist eine veränderte und in ihrer Funktion beeinträchtigte Topoisomerase II (*gyrA*, *gyrB*) und Topoisomerase IV (*parC*, *parE*). Zu beachten ist, dass Levofloxacin ein höheres Potential zur Induktion von Mutation besitzt als Ciprofloxacin (Gilbert, Kohlhepp et al. 2001). Ciprofloxacin wird derzeit häufiger im klinischen Alltag eingesetzt als andere gegen Pseudomonaden wirksame Antibiotika (Pena, Gomez-Zorrilla et al. 2012). Der gehäufte, oftmals auch unselektive Einsatz, unterstützt die Selektion von resistenten *P. aeruginosa* Stämmen (Pena, Gomez-Zorrilla et al. 2012).

Carbapenem-Resistenzen, insbesondere Imipenem-Resistenzen, beruhen oft auf einer erhöhten Expression von AmpC- β -Laktamase und einer erniedrigten Expression von Porinen. Aufgrund des Verlusts des OprD Porins ist die Membranpermeabilität für basische Aminosäuren herabgesetzt. Das beschriebene Resistenzmuster ist mittlerweile auch bei Meropenem zu beobachten (Kohler, Michea-Hamzhepour et al. 1999).

Punktmutationen im Bereich des AmpD Locus können bei Therapie mit pseudomonaden-wirksamen Antibiotika wie Penicillin oder Ceftazidim für eine partielle oder gänzliche Überexpression des AmpC Enzyms führen. Dieser Mechanismus ist für eine Vielzahl aller β -Laktamase Resistenzen bei *P. aeruginosa* verantwortlich (Cavallo, Fabre et al. 2000, Murray 2007).

Zu der Gruppe der β -Laktamasen gehören auch die Serin- β -Laktamasen und Metallo- β -Laktamasen (MBL). Kennzeichnend für die Gruppe der MBL ist eine Carbapenemase-Aktivität, sowie eine Resistenz gegen alle β -Laktam-Antibiotika außer Aztreonam. Aufgrund dessen, dass MBLs durch klinisch relevante β -Laktamase-Inhibitoren nicht inaktiviert werden, werden Kombinationsantibiotika wirkungslos, welche z.B. Tazobactam oder Clavulansäure beinhalten. Die MBL umfassen eine Vielzahl an verschiedenen Enzymen. Zu den wichtigsten Vertretern in Deutschland gehören folgende: IMP und VIM sowie dessen Subtypen (KRINKO 2012). Sie unterscheiden sich hauptsächlich in ihrer Fähigkeit Antibiotika zu binden und/ oder zu spalten. Es wird angenommen, dass bei *P. aeruginosa* die meisten VIM- und IMP-Carbapenemasen tragenden Stämme auf einige wenige Klone zurückzuführen sind (Giske, Libisch et al. 2006, Fonseca, Freitas Fdos et al. 2010, Santella, Pollini et al. 2010).

Resistenzen gegen Antibiotika unterschiedlicher Klassen können durch eine Überexpression von Effluxpumpen verursacht werden. Sie besitzen die Eigenschaft, Moleküle wie auch Antibiotika aus einer Zelle heraus zu transportieren. Eine Überproduktion von Effluxpumpen wurde in 80% aller *P. aeruginosa* Stämme bei Mukoviszidose-Patienten, welche vorher eine antibiotische Therapie mit Ciprofloxacin erhielten, gefunden (Jalal, Ciofu et al. 2000).

Resistenzen gegen Amnioglykoside sowie gegen Colistin beruhen zum Teil auf einer veränderten Struktur der Zellmembran. Betroffen sind die regulatorischen Gene, die den Aufbau von Lipopolysacchariden (LPS) und outer membrane protein H (oprH) kodieren (Li, Turnidge et al. 2001, Poole 2005).

1.5. Risikofaktoren für eine Infektion mit *P. aeruginosa*

Es sind bereits mehrere Risikofaktoren für eine Infektion mit *P. aeruginosa* bekannt. Liew et al. beschreibt unabhängige Risikofaktoren für eine Infektion mit einem XDR-PA bei hämatologischen Patienten. Die Gabe von Carbapenemen (OR 10.63, 95% KI 1.88-59.94, p-Wert <1.0), Knochenmarkaspiration (OR 16.41, 95% KI 1.57-171.73, p-Wert =0.2), und die Anwendung von Harnblasenkathetern (OR 11.24, 95% KI 1.075-117.62, p-Wert =0.04) (Liew, Tan et al. 2013) erhöhen das Risiko einer Infektion. Samonis et al. identifizierte zudem die Gabe von Fluorchinolonen (OR 11.1, 95% KI 2.0-60.5) und maligne hämatologische Erkrankungen (OR 40.7, 95% KI 4.5-367.6) als Risikofaktoren (Samonis, Vardakas et al. 2014).

Weitere unabhängige, nicht antibiotika-assoziierte Risikofaktoren für eine Infektion mit *P. aeruginosa* wurden in anderen Studienzentren bereits ermittelt. Dazu gehört die Anwendung von mechanischer Beatmung, der Gebrauch von Systemen zur künstlichen Ernährung (Cipriano Souza, Vicente et al. 2008), die Verwendung von Kathetersystemen wie Harnwegskathetern (Defez, Fabbro-Peray et al. 2004, Pena, Suarez et al. 2009) und Zentralvenöser Kathetern (Tumbarello, Repetto et al. 2011) oder Systemerkrankungen wie HIV (Tacconelli, Tumbarello et al. 2002).

1.5. Risikofaktoren für eine Kolonisation mit *P. aeruginosa*

Bisher haben sich jedoch nur wenige Studien mit der Detektion von unabhängigen Risikofaktoren für eine Kolonisation mit *P. aeruginosa* beschäftigt. Im Jahr 2004 wurde bereits ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gabe von Ciprofloxacin (OR 11.0, 95% KI 1.27-32.9, p-Wert =0.03) und einer Kolonisation mit einem MDR-PA beschrieben. In Folge der Kolonisation mit MDR-PA kam es in 70% der Fälle zu einer Infektion mit dem besagten Keim. Zudem korrelierte die Aufenthaltsdauer mit der Wahrscheinlichkeit mit einem MDR-PA besiedelt zu werden (Paramythiotou, Lucet et al. 2004). In der Studie von Nouer et al. wurden Chinolone (OR 14.7, 95% KI 1.70-127.34, p-Wert =0.01) als unabhängige Risikofaktoren für eine Kolonisation mit einem MDR-PA nachgewiesen

(Nouer, Nucci et al. 2005). Zusätzlich zu Chinolonen berichtet Montero et al., dass Carbapeneme ebenfalls das Risiko für Kolonisation mit MDR-PA steigern (Montero, Sala et al. 2010). Ein nicht antibiotika-assoziiertes unabhängiges Risikofaktor für die Besiedlung mit einem *P. aeruginosa* ist zum Beispiel ein Harnblasenkatheter (OR 2.1, 95% KI 1.1-4.3) (Pena, Suarez et al. 2009).

1.6. Zielsetzung der Arbeit

In dieser retrospektiven Fall-Kontroll-Studie werden Patienten der hämatologischen Stationen der Medizinischen Klinik Tübingen studiert, die mit einem XDR-PA kolonisiert sind. Diese Kohorte ist besonders gefährdet, im Verlauf des stationären Aufenthalts infolge einer Kolonisation mit XDR-PA auch eine Infektion zu erleiden.

Ziel der Studie ist es unabhängige Risikofaktoren zu detektieren, die eine Kolonisation mit einem XDR-PA begünstigen. Zudem soll mittels der erhobenen unabhängigen Risikofaktoren ein „Clinical Risk Score“ erstellt werden, welcher die Zuordnung von Patienten in eine Hochrisiko- und Niedrigrisikogruppe für eine Kolonisation mit einem XDR-PA erlaubt und mit dessen Hilfe Screening-Strategien risikoadaptiert angepasst werden könnten.

2. Methoden und Patienten

2.1. Studienrahmen

Das Universitätsklinikum Tübingen ist ein Haus der Maximalversorgung und verfügt über 1500 Betten. Jedes Jahr werden etwa 68.000 Patienten stationär behandelt und 335.000 Patienten ambulant versorgt (Tübingen 2013). Das Patientenkollektiv der Studie wurde aus der Abteilung für Innere Medizin II der Medizinischen Klinik Tübingen rekrutiert. Die Stationen für Hämatologie (Station 65+85) und die Intensivstation (ICU, Station 92) befassen sich überwiegend mit der Diagnostik und Therapie von hämatologischen Erkrankungen wie akuten/chronischen Leukämien, Lymphomen, sowie dem Multiplen Myelom. Die Station 92 ist eine Intensivstation. Sie besteht aus 12 Einzelzimmern. Die Zimmer der Station 92 verfügen über eine Umluftanlage mit vorgeschaltetem Hochleistungsfilter. Dadurch wird die Luft keimarm gehalten. Diese spezielle Ausstattung macht es möglich, dass regelmäßig Stammzelltransplantationen durchgeführt werden können.

Die Arbeit wurde in Übereinstimmung mit den von Vandembroucke et al. verfassten Richtlinien „Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)“ durchgeführt (Vandembroucke, von Elm et al. 2007).

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen genehmigt (Nummer 659/2012R, am 04.12.2012). Es wurden von Seiten der Ethikkommission keine Bedenken geäußert, da die Patientendaten anonymisiert wurden.

2.2. Studiendesign und Patienten

Es handelt sich um eine Fall-Kontroll-Studie, bei der retrospektiv Patienten betrachtet werden. Das heißt, die analysierten Daten lagen bereits vor Beginn der Studie vor (Medici 2005). Nicht-dokumentierte Daten konnten somit nicht ausgewertet werden. Durch das retrospektive Studieren von klinischen Daten werden Risikofaktoren identifiziert, die das

Auftreten bestimmter Erkrankungen oder weiterer klinisch wichtiger Endpunkte begünstigen (Geserick 2006).

In dieser Arbeit gibt es zwei Gruppen, die hinsichtlich ihrer Merkmale miteinander verglichen wurden. Die eine Gruppe war mit einem extensively drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* (XDR-PA) besiedelt (Fälle), die andere Gruppe war hingegen nicht mit einem XDR-PA besiedelt (Kontrollen). Ziel der Studie ist es, unabhängige Risikofaktoren zu ermitteln, die eine Besiedlung mit einem XDR-PA begünstigen.

Im Anschluss an die Erhebung der Daten mit einem Case Report File wurde mit der Software EpiData 3.1 (EpiData Association, Odense, Dänemark) eine Datenbank erstellt. Die Auswertung und statistische Analyse wurde mit Stata Version 12.1 (Stat Corp., College Station, Texas, USA) durchgeführt.

Die vorliegende Studie schließt Patienten der hämatologischen Stationen 65, 85 und 92 ein, die im Zeitraum von Juni 2010 bis Dezember 2013 stationär aufgenommen wurden. Rückblickend wurden nur Patienten studiert, auf die folgende Merkmale zutrafen:

- Älter als 18 Jahre bei der Aufnahme
- Mindestdauer des Krankenhausaufenthaltes > 48 Stunden
- mindestens ein erfolgter Screeningabstrich (rektal und/ oder pharyngeal) auf *P. aeruginosa*

Um geeignete Fallpatienten und Kontrollpatienten zu identifizieren, wurde die Software Hybase (Tieto GmbH, Eschborn, Deutschland) verwendet, welche mikrobiologische Befunde speichert, die im Institut für Medizinische Hygiene und Mikrobiologie des Universitätsklinikums Tübingen erhoben wurden. Mittels dieser Software konnten alle Patienten ermittelt werden, die einen positiven Abstrich auf einen XDR-PA im Zeitraum von Juni 2010 bis einschließlich Dezember 2013 hatten. Ein zweiter Datensatz wurde erstellt, welcher alle Patienten enthielt, deren Abstriche im Zeitraum von Juni 2010 bis

einschließlich Dezember 2013 durchgängig negativ auf einen XDR-PA waren. Die Kontrollen durften mit einem Non-XDR-PA besiedelt sein.

Es erfolgten Screeningabstriche mittels Wattestäbchen auf *P. aeruginosa* und weitere Keime auf allen Stationen am Aufnahmetag und danach wöchentlich. Die KRINKO empfiehlt als Screeningproben Rektal- und Rachenabstriche (KRINKO 2012). Die Sensitivität für den Nachweis einer Besiedlung mit *P. aeruginosa* wird durch verschiedene Screeninglokalisationen erhöht (Dalben, Oliveira et al. 2010). Falls der klinische Zustand eines Patienten einen früheren Abstrich erforderte, wurden diese auch außerhalb des davor erwähnten Schemas durchgeführt. Seit 2010 wird in der Abteilung für Hämatologie und im Universitätsklinikum Tübingen eine erhöhte Inzidenz an Infektionen durch *P. aeruginosa* beobachtet (Willmann, Marschal et al. 2013). Seitdem wurden regelmäßig pharyngeale und rektale Abstriche auf *P. aeruginosa* durchgeführt, was eine wichtige Bedingung für die Durchführung dieser Studie war. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung wurden alle Patienten am Aufnahmetag und danach wöchentlich gescreent (Active surveillance culture). Die Inzidenz von Besiedlungen mit *P. aeruginosa* konnte so genauer betrachtet werden.

Als Fallpatient wurden Patienten definiert, bei denen erstmalig während eines Krankenhausaufenthaltes eine Kolonisierung mit einem XDR-PA nachgewiesen werden konnte. Um sicherzustellen, dass es sich um eine Kolonisation handelte, die in einem zeitlichen Zusammenhang mit dem Krankenhausaufenthalt stand, durfte der erste Nachweis eines XDR-PA frühestens 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme erfolgen (vgl. Kapitel 2.3.3.).

Die Kontrollpatienten wurden aus der gesamten Risikopopulation ausgewählt. Als Risikopopulation wurden alle Patienten der hämatologischen Stationen 65, 85 und 92 im Zeitraum zwischen Juni 2010 und Dezember 2013 betrachtet. Um einem Selektionsbias entgegenzuwirken, wurden alle Kontrollpatienten aus der gleichen Fachabteilung rekrutiert und es musste mindestens ein Screeningabstrich auf *P. aeruginosa* erfolgt sein. Kontrollen

durften mit Non-XDR-PA kolonisiert sein, jedoch zu keinem Zeitpunkt mit einem XDR-PA.

Jedem Fallpatienten wurden drei Kontrollpatienten zugeordnet, die bezüglich folgender Merkmale gematcht wurden:

- stationärer Aufenthalt in der gleichen Abteilung (Station 65 oder 92)
- hospitalisiert im gleichen Quartal

Diese Kontrollpatienten wurden den Fallpatienten mittels Zufallsgenerator (Excel, Windows 2010, Microsoft, USA) zugeteilt.

2.3. Definitionen

2.3.1. XDR-PA

In dieser Arbeit wurden zur Definition von extensively drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* Stämmen die Vorschläge des US-amerikanischen Zentrums für Prävention und Kontrolle von Krankheiten (CDC) und des „European Centre for Disease Prevention and Control“ (ECDC) verwendet (Magiorakos, Srinivasan et al. 2012). Anders als diese Definition teilt die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention *P. aeruginosa* in 3 MRGN und 4 MRGN Stämme ein. Die Einteilung ist in Tabelle 1 dargestellt (KRINKO 2012).

Tabelle 1: Klassifizierung 3 MRGN und 4 MRGN auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften (KRINKO 2012).

Antibiotikagruppe	Antibiotikum	3MRGN	4MRGN
Penicillin+β-Laktamase Inhibitor	Piperacilin/Tazobactam	drei AB sind	R
Carbapeneme	Meropenem	resistent und	R
Cephalosporine (3. Generation)	Ceftazidim	ein AB ist	R
Fluorchinolone (3. Generation)	Ciprofloxacin	sensibel	R

3MRGN-PA, 3-fach multiresistenter gramnegativer *Pseudomonas aeruginosa*; 4MRGN-PA, 4-fach multiresistenter gramnegativer *Pseudomonas aeruginosa*; AB, Antibiotikum; R, resistent oder intermediär sensibel

Die oben genannten Antibiotika werden zur Monotherapie bei *P. aeruginosa* Infektionen angewendet. Sie wirken ausschließlich bakterizid. Meropenem, Ceftazidim und Piperacillin-Tazobactam hemmen die Zellwandsynthese. Ciprofloxacin ist ein Gyrasehemmer (Karow 2012).

2.3.2. Time at Risk

Für Fallpatienten wurde die Zeitspanne zwischen Beginn des aktuellen Krankenhausaufenthaltes und dem ersten positiven Abstrich eines XDR-PA als „Time at Risk“ definiert. Bei Kontrollpatienten bezeichnet die „Time at Risk“ den Zeitraum zwischen Beginn des stationären Aufenthaltes und dem letzten negativen Abstrich auf einen XDR-PA (Magiorakos, Srinivasan et al. 2012). Jegliche Screening-Abstriche bei Kontrollpatienten mussten während der „Time at Risk“ negativ auf XDR-PA sein. Beide Patientengruppen durften während des untersuchten Zeitraumes positive Abstriche auf Non-XDR-PA haben. Die Mindestdauer der „Time at Risk“ wurde auf 78 Stunden festgelegt.

2.3.3. Nosokomiale Infektion/ Kolonisation

Im Jahr 2011 veröffentlichte das RKI folgenden Artikel „Definitionen nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen)“ (RKI 2011). Bei der CDC-Definition von nosokomialen Infektionen handle es sich demnach um eine rein epidemiologische Definition. Sie diene nicht der Entscheidung zur Therapie, sondern lediglich der Erfassung von Infektionen, die zeitlich mit dem Krankenhausaufenthalt assoziiert sind. Es müssten im Verlauf eines stationären Aufenthaltes systemische oder lokale Entzündungszeichen vorhanden sein, die nicht zu Beginn des Krankenhausaufenthaltes existiert hätten. Infektionen, die erst nach einem Krankenhausaufenthalt diagnostiziert werden, dessen Erreger aber im Krankenhaus erworben worden sind, gehören per Definition auch zu den nosokomialen Infektionen. Zur Diagnosestellung müssten alle klinischen, laborchemischen, mikrobiellen und bildgebenden Befunde betrachtet werden. Teilweise müssten weiter Maßnahmen zur Diagnosesicherung eingeleitet werden. Nosokomiale Infektionen könnten durch exogene oder endogene Keime oder dessen Toxine bedingt sein. Die Besiedlung von Schleimhäuten oder Wunden durch

Keime ohne Zeichen einer Entzündungsreaktion sei keine Infektion. Es handle sich dabei lediglich um eine Kolonisation (RKI 2011).

In Anlehnung an diese durch das RKI beschriebene Definition von Kolonisationen, wurde eine Kolonisation im zeitlichen Zusammenhang mit dem Krankenhausaufenthalt eines Patienten wie folgt definiert:

- positiver Screening-Abstrich auf einen XDR-PA erfolgte frühestens 48 Stunden nach Klinikaufnahme
- erstmaliger Nachweis eines XDR-PA
- keine Infektion durch XDR-PA beim erstmaligen Nachweis

2.3.4. Basisinformationen, klinische Daten und Laborwerte

Mittels Identifikationsnummern wurden die Daten der einzelnen Patienten anonymisiert. Für alle Patienten wurden retrospektiv Basisinformationen, klinische Daten und Laborwerte erhoben, die in Tabelle 2 und 3 mit den dazugehörigen Definitionen dargestellt sind.

Tabelle 2: Demographische Daten und Basisinformationen mit Definitionen

Demographische Daten/ Basisinformationen	Definition
Patienten-ID	
Labornummer des Abstrichs	Fallpatienten: erster positiver Abstrich auf einen XDR-PA; Kontrollpatienten: letzter negativer Abstrich aktueller Krankenhausaufenthalt
Fallnummer des Krankenhausaufenthaltes	
Geburtsdatum	Tag/Monat/Jahr
Alter	in Jahren
Geschlecht	weiblich/ männlich
Aufnahmetag des Krankenhausaufenthaltes	Tag/Monat/Jahr
letzter Aufenthaltsort vor stationärer Aufnahme	von Daheim oder aus einer Einrichtung (zum Beispiel Pflegeheim, Altersheim oder ein anderes Krankenhaus)
Datum des letzten negativen Abstrichs bei Kontrollpatienten oder Datum des ersten positiven Abstrichs bei Fallpatienten	Tag/Monat/Jahr Fallpatienten: erster positiver Abstrich auf einen XDR-PA Kontrollpatienten: letzter negativer Abstrich
stationärer Aufenthalt auf Station 92	ja/nein
Gesamtlänge des Aufenthaltes auf Station 92 während der „time at risk“	in Tagen; bei mehreren Aufenthalten auf der Station 92 während der „time at risk“ wurden die einzelnen Tage addiert
„time at risk“	in Tagen; Fallpatienten: Zeitraum zwischen Aufnahme und erstem positiven Abstrich auf XDR-PA Kontrollpatienten: Zeitraum zwischen Aufnahme und letztem negativen Abstrich bei Kontrollpatienten
Lokalisation des Abstrichs	Rachen- oder Rektalabstrich
Nur für Fallpatienten erhoben: Infektion mit XDR-PA	ja/ nein; Infektionen wurde mittels der CDC Kriterien definiert.
Nur für Fallpatienten erhoben: Infektions-/ Kolonisationslokalisierung	Positiver Nachweis von XDR-PA: Rachen, Rektal, Lunge, Blut, Wunde, Urin, Katheter
Nur für Fallpatienten erhoben: Datum der Erstinfektion mit einem XDR-PA	Tag/Monat/Jahr

ID, Identifikationsnummer; XDR-PA, extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; CDC, Center for Disease Control and Prevention

Tabelle 3: Klinische Parameter und Laborwerte mit Definitionen

Klinische Parameter und Laborwerte	Definitionen
Infektion, die nicht durch PA verursacht wurde	ja/ nein; ja, falls Infektion nicht durch PA verursacht worden ist, sondern durch einen anderen pathogenen Keim zum Aufnahmezeitpunkt
Immunsuppression	ja/ nein; ja, falls zum Aufnahmezeitpunkt einer der Punkte 1-4 zutrifft
1. HIV	ja/ nein; zum Aufnahmezeitpunkt
2. maligne hämatologische Erkrankung	ja/ nein; ja, falls eine der folgenden Erkrankungen zum Aufnahmezeitpunkt vorliegt: Lymphom, Leukämien, Plasmozytom, Multiples Myelom
3. Gabe von Chemotherapeutika/ anti-inflammatorische monoklonale Antikörper in den letzten zwei Monaten der „time at risk“	ja/ nein
4. Gabe von Prednisolon während der letzten 14 Tagen der „time at risk“	ja/ nein; täglich mindestens 10 mg Prednisolon oder äquivalente Dosis von Kortikosteroiden
Diabetes Mellitus (Insulinpflichtig)	ja/ nein; zum Aufnahmezeitpunkt
Kardiovaskuläre Erkrankungen	ja/ nein; ja, falls zum Aufnahmezeitpunkt Arterielle Hypertonie/ Koronare Herzerkrankungen bekannt sind
COPD	ja/ nein; zum Aufnahmezeitpunkt
Renale Erkrankungen	ja/ nein; ja, falls Kreatinin > 3 mg/dl oder Dialyse-Therapie zum Aufnahmezeitpunkt
Lebererkrankungen gemäß CCI (Charlson Comorbidity Index)	ja/ nein; zum Aufnahmezeitpunkt
neurologische Erkrankungen gemäß CCI (Charlson Comorbidity Index)	ja/ nein; zum Aufnahmezeitpunkt
Maligne Erkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre	ja/ nein; ja, falls solider maligner Tumor festgestellt worden ist
Chirurgischer Eingriff	ja/ nein; ja, falls chirurgischer Eingriff während der letzten 2 Wochen der „time at risk“ stattgefunden hat
Stammzelltransplantation	ja/ nein; ja, falls Stammzelltransplantation während der „time at risk“ stattgefunden hat
Nicht-invasive Beatmung während der „time at risk“	ja/ nein; ja, falls Gebrauch von Nasensonden zur Sauerstofftherapie während der „time at risk“
Vorhandensein eines ZVK`s	ja/ nein
Dauer der Anwendung des ZVK`s während der „time at risk“	in Tagen

Vorhandensein eines Harnblasenkatheters während der „time at risk“	ja/ nein
Dauer der Anwendung des Harnblasenkatheters	in Tagen
Belegung des Zimmers durch einen Fallpatienten in den letzten 30 Tagen vor Aufnahme	ja/ nein
Belegung des Zimmers durch einen Fallpatienten in den letzten 6 Wochen vor Aufnahme	ja/ nein
Laborwerte	Am weitesten von der Norm abweichender Laborwert während der letzten zwei Wochen der „time at risk“
Anzahl der Leukozyten	
Neutrophilen Granulozyten	
<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl < 1000 Zellen/μl • Anzahl < 500 Zellen/μl • Wie viele Episoden von < 1000 Zellen/μl und < 500 Zellen/μl • Dauer der Episoden von < 1000 Zellen/μl und < 500 Zellen/μl 	ja/ nein ja/ nein in Tagen; falls mehrere Episoden vorhanden waren, wurden die Tage addiert
Anzahl der Lymphozyten	
Anzahl der Thrombozyten	> 50.000 Zellen/ μ l oder < 50.000 Zellen/ μ l
Harnstoff (mg/dl)	
Gesamt Bilirubin (mg/dl)	
C-reaktives Protein (mg/dl)	
Kreatinin (mg/dl)	

PA, *Pseudomonas aeruginosa*; HIV, Humanes Immundefizienz Virus; COPD, chronic obstructive lung disease; CCI, Charlson Comorbidity Index; ZVK, Zentralvenöser Katheter; μ l, Mikroliter; mg, Milligramm; dl, Deziliter

Die Erhebung der Daten erfolgte mit Hilfe des am UKT verwendeten Software-Programms SAP R73 (SAP Deutschland AG & Co.KG, Walldorf, Deutschland). Mittels dieser Software konnten von Patienten Befunde, Arztbriefe und Dokumente der letzten Klinikaufenthalte abgerufen werden. Das Computersystem LAURIS (Swisslab GmbH, Berlin, Deutschland) ermöglicht das Einsehen von Laborwerten. Des Weiteren wurde das Programm SWISSLAB (Swisslab GmbH, Berlin, Deutschland) verwendet, in welchem mikrobiologische Befunde gespeichert werden, die durch das Institut für Medizinische Hygiene und Mikrobiologie des UKT erstellt wurden.

Die in Tabelle 3 aufgeführten Grunderkrankungen oder deren Therapie gehen häufig mit einer Immunsuppression einher. Patienten mit einem Immundefizit sind vermutlich anfälliger für Infektionen durch *P. aeruginosa* Stämme (Schechner, Nobre et al. 2009).

Um eine bessere Vergleichbarkeit der Patientenkollektive zu gewährleisten, wurden für jeden Patienten folgende Scores zum Aufnahmezeitpunkt bis maximal 48 Stunden nach Aufnahme berechnet:

- Simplified Acute Physiology Score II (Le Gall, Lemeshow et al. 1993)
- CCI (Charlson Comorbidity Index) (Charlson, Pompei et al. 1987).

Um Patienten in klinischen Studien bezüglich ihres Gesundheitszustandes vergleichen zu können, wurde der Simplified Acute Physiology Score (SAPS II Score) entwickelt. Es wurden folgende Parameter in den ersten 48 Stunden nach stationärer Aufnahme erhoben: Grund der Aufnahme, Chronische Erkrankungen, Glasgow-Coma-Scale, Alter, systolischer Blutdruck, Herzfrequenz, Körpertemperatur, PaO₂/ FiO₂ mmHg, Urinausscheidung, Harnstoff/ Kalium/ Natrium/ HCO₃⁻ und Bilirubin jeweils aus dem Serum, wie auch die Leukozyten.

Der Charlson-Komorbiditäts-Index trifft an Hand einer additiven Punktezahl eine Aussage über die Begleiterkrankungen. Vereinfacht lässt sich festhalten, dass je höher die Punktezahl ist, umso mehr Erkrankungen bzw. schwerwiegende Erkrankungen der Patient hatte (Charlson, Pompei et al. 1987).

Tabelle 4: Charlson Comorbidity Index (CCI) (Charlson, Pompei et al. 1987, Onkopedia 2017)

Erkrankung	Bewertung	Punkte
Herzinfarkt ¹	1 Pkt	
Herzinsuffizienz ²	1 Pkt	
Periphere arterielle Verschlusskrankheit ³	1 Pkt	
Cerebrovaskuläre Erkrankungen ⁴	1 Pkt	
Demenz ⁵	1 Pkt	
Chronische Lungenerkrankungen ⁶	1 Pkt	
Kollagenosen ⁷	1 Pkt	
Ulkuskrankheit ⁸	1 Pkt	
Leichte Lebererkrankung ⁹	1 Pkt	
Diabetes mellitus (ohne Endorganschädigung) ¹⁰	1 Pkt	
Hemiplegie	2 Pkt	
Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung ¹¹	2 Pkt	
Diabetes mellitus mit Endorganschäden ¹²	2 Pkt	
Tumorerkrankungen ¹³	2 Pkt	
Leukämien ¹⁴	2 Pkt	
Lymphome ¹⁵	2 Pkt	
Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung ¹⁶	3 Pkt	
Metastasierter solider Tumor	6 Pkt	
AIDS	6 Pkt	

Summe

¹Patient mit Hospitalisierung wegen elektrokardiographisch und/ oder enzymatisch nachgewiesenem Herzinfarkt

²Patient mit nächtlicher oder durch Anstrengung induzierter Dyspnoe mit Besserung der Symptomatik unter Therapie

³Patient mit claudicatio intermittens, nach peripherer Bypass-Versorgung, mit akutem arteriellen Verschluss oder Gangrän sowie nicht versorgtem abdominellen oder thorakalen Aortenaneurysma > 6cm

⁴Patient mit TIA oder Apoplex ohne schwerwiegenden Residuen

⁵Patient mit chronischem kognitiven Defizit

⁶Patient mit pulmonaler bedingter Dyspnoe bei leichter oder mäßig schwerer Belastung ohne Therapie oder Patient mit anfallsartiger Dyspnoe (Asthma)

⁷Polymyalgia rheumatica, Lupus erythematoses, schwere rheumatoide Arthritis, Polymyositis

⁸Patienten, die bereits einmal wegen Ulcera behandelt wurden

⁹Leberzirrhose ohne portale Hypertension

¹⁰Patient mit Diabetes mellitus und medikamentöser Therapie

¹¹Dialysepflichtig oder Kreatinin > 3 mg/dl

¹²oder zurückliegende Krankenhausaufnahmen wegen hyperosmoralen Koma oder Ketoazidose

¹³Sämtliche solide Tumore ohne Metastasennachweis innerhalb der letzten 5 Jahre

¹⁴Akute und chronische Leukosen

¹⁵Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome, multiples Myelom

¹⁶Leberzirrhose mit portaler Hypertonie ohne stattgehabte Blutung und Patienten mit Varizenblutung in der Anamnese

2.4. Antibiotika

Einer der Hauptrisikofaktoren für eine Kolonisation mit einem *P. aeruginosa* ist der Gebrauch von Antibiotika als Mono- oder Kombinationstherapie (Paramythiotou, Lucet et al. 2004, Mentzelopoulos, Pratikaki et al. 2007).

Nicht nur die Gabe ist von Bedeutung, sondern auch die Dauer der Anwendung und die Gesamtdosis der Antibiotika scheint die Wahrscheinlichkeit des Erwerbs eines *P. aeruginosa* zu erhöhen (Lodise, Miller et al. 2007).

Zudem kann sich die vermehrte Anwendung von Antibiotika negativ auf die Standortflora im Bereich des Darm- oder Respirationstrakts auswirken. Bonten et al. (1999) beschreibt die negative Wirkung von Antibiotika wie Amoxiclav auf die Flora des Respirationstrakts. Durch Anwendung von Antibiotika wird die anaerobe Standortflora reduziert. Während der Einnahme zum Beispiel von Amoxiclav wird eine vermehrte Besiedlung mit *P. aeruginosa* im Bereich des Respirationstrakts beobachtet. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass eine reduzierte anaerobe Standortflora durch Antibiotika die Besiedlung mit einem potenziellen pathogenen Keim wie *P. aeruginosa* begünstigt (Vollaard and Clasener 1994, Bonten, Bergmans et al. 1999).

In dieser Fall-Kontroll-Studie wurden folgende Variablen untersucht:

- welche Medikamente wurden gegeben
- wie lange wurden die einzelnen Medikamente verwendet (kumulativ in Tagen)
- die Gesamtdosis der einzelnen Medikamente, die standardisiert als „defined daily dose“ (DDD) angegeben wurde (WHO 2013)

Die Verabreichung erfolgte per os oder intravenös. Alle erfassten Antibiotika sind in der folgenden Tabelle mit ihrer zugehörig zur jeweiligen Antibiotikagruppe plus spezifischen Wirkmechanismus dargestellt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Darstellung der untersuchten Antibiotika und ihrer Charakteristika (Karow 2012)

Antibiotikagruppe	Antibiotikum	Wirkmechanismus
Aminoglykoside	Gentamicin	Hemmung der Proteinsynthese (Inhibition 30 S); bakterizid
	Amikacin	
	Tobramycin	
Ansamycine	Rifampicin	Hemmung der DNA-abhängigen RNA-Polymerase; bakterizid
Carbapeneme	Meropenem	Hemmung der Zellwandsynthese; bakterizid
Cephalosporine	Cefuroxim	Hemmung der Zellwandsynthese; bakterizid
	Ceftazidim	
	Cefepim	
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	Gyrasehemmer; bakterizid
	Levofloxacin	
Glykopeptide	Vancomycin	Hemmung der Zellwandsynthese; bakterizid
Isoxazolylpenicillin	Flucloxacillin	Hemmung der Zellwandsynthese; bakterizid
Lincosamide	Clindamycin	Hemmung der Proteinsynthese (Inhibition 50 S); bakteriostatisch
Makrolide	Azithromycin	Hemmung der Proteinsynthese (Inhibition 50 S); bakteriostatisch
	Erythromycin	
	Clarithromycin	
Monobaktam	Aztreonam	Hemmung der Zellwandsynthese; bakterizid
Nitroimidazole	Metronidazol	Hemmung der Nukleinsäuresynthese; bakterizid
Penicilline und β -Laktamaseinhibitoren	Piperacillin-	Hemmung der Zellwandsynthese, bakterizid
	Tazobactam	
Polymyxin	Colistin	Hemmung der Zellmembran; bakterizid
Tetrazykline	Doxycyclin	Hemmung der Proteinsynthese (Inhibition 30 S); bakteriostatisch

DNA, Desoxyribonukleinsäure; RNA, Ribonukleinsäure

2.5. Mikrobiologische Diagnostik

Die in der Medizinischen Klinik Tübingen gewonnenen Abstriche wurden im Institut für Medizinische Hygiene und Mikrobiologie des Universitätsklinikums Tübingen untersucht. Nach Eingang der Proben im Institut wurden die Rachen- und Rektalabstriche auf Ceftrimid-Agar aufgetragen. Es handelt sich hierbei um ein Selektivmedium zur Vermehrung von *P. aeruginosa*. Die Identifizierung der Spezies erfolgte durch ein lineares MALDI-TOF Massenspektrometer (AXIMA Assurance, bioMérieux, Marcy l'Etoile, France), welches unterstützt wurde durch das Vitek-2 Identifizierungssystem (Mérieux, Marcy l'Etoile, France).

Die Resistenztestung wurde ebenfalls mit dem Vitek-2 System (Mérieux, Marcy l'Etoile, France) durchgeführt. Die Interpretation der Ergebnisse erfolgte gemäß den Richtlinien der EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)(EUCAST).

In einem nächsten Schritt wurden die *P. aeruginosa* Stämme auf molekularbiologischer Ebene untersucht. Mittels Multiplex-Polymerase-Kettenreaktion (PCR) wurde parallel auf die Anwesenheit von IMP und VIM MBL-Genen getestet (Pitout, Gregson et al. 2005). Diese wurden mit Hilfe von IMP-A-IMP-B und VIM2004A-VIM2004B Primerpaaren in Kombination mit Klasse-1-Integron-Primerpaaren 5CS und 3CS oder mit VIM-2SQR sequenziert (Pitout, Gregson et al. 2005, Lee, Peng et al. 2008).

Um die nun identifizierten XDR-PA noch genauer zu untersuchen, wurde eine Multilocus-Sequenz-Typisierung durchgeführt (<http://pubmlst.org/paeruginosa/>). Durch dieses Verfahren können verwandte Stämme nachgewiesen werden, die sich lediglich durch Punktmutationen in sogenannten Housekeeping-Genen unterscheiden. Wenn nun bei einigen Patienten *P. aeruginosa* Stämme mit den gleichen Punktmutationen identifiziert werden, lässt dieses auf einen genetisch eng verwandten Stamm schließen. Dieses Wissen ist von großem Nutzen, um Verbreitungswege und -mechanismen nachvollziehen zu können (Giske, Libisch et al. 2006).

2.6. Statistische Verfahren

Es wurden verschiedene statistische Verfahren angewendet. Die Auswertung und statistische Analyse wurde mit Stata Version 12.1 (Stat Corp., College Station, Texas, USA) durchgeführt.

Als erstes wurden die Nullhypothese (H_0) und die Alternativhypothese (H_1) formuliert:

- H_0 = Die untersuchte Variable hat keinen Einfluss auf den Erwerb eines XDR-PA während eines Krankenhausaufenthaltes.
- H_1 = Die untersuchte Variable hat einen Einfluss auf den Erwerb eines XDR-PA während eines Krankenhausaufenthaltes.

Es wurde zweiseitig getestet. Das Signifikanzniveau in der univariaten Analyse wurde auf 10% (p-Wert < 0.1) und in der multivariaten Analyse auf 5 % (p-Wert < 0.05) festgelegt. Bei p-Werten, die unter diesem lagen, wurde die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese angenommen.

Die Variablen wurden mit Hilfe des D'Agostino's K-Quadrat Tests auf Normalverteilung untersucht. Waren Variablen nicht normalverteilt, erfolgte die Darstellung mit Medianvergleich und Interquartilsabstand (IQR).

Um die Stärke eines Zusammenhanges zweier Merkmale darzustellen, wurde die Odds Ratio (OR) berechnet. Die OR gibt wider, inwieweit ein Risikofaktor (Exposition) mit einem bestimmten Ereignis (Erkrankung) verbunden war. Besteht kein Zusammenhang zwischen Exposition und Erkrankung, umfasst die Odds Ratio den Wert 1. Wenn bei Vorhandensein eines potenziellen Risikofaktors mehr Fälle als Kontrollen vorlagen, war die Odds Ratio größer als 1. Um nun zu ermitteln, ob ein Zusammenhang statistisch signifikant war, mussten Konfidenzintervalle und p-Wert berechnet werden. Der Chi-Square Test, sowie Fischer's exakter Test und der Likelihood Ratio Test wurden verwendet, um die statistische Signifikanz der Ergebnisse darzustellen (p-Wert). Da in dieser Studie mehr als ein potenzieller Risikofaktor untersucht wurde, wurde die Analyse mittels konditionaler logistischer Regression durchgeführt. Dies hat den Vorteil, dass

mehrere Variablen im Zusammenhang miteinander untersucht werden konnten und für jede Variable das Konfidenzintervall und der p-Wert berechnet wurde. Diese waren dann unabhängig von den restlichen untersuchten Variablen. Zudem wurde durch die konditionale Variante der logistischen Regression dem Matching-Design Rechnung getragen.

Die auffälligen klinischen Variablen mit einem p-Wert < 0.1 in der univariaten Analyse wurden in eine multivariante Analyse (Schritt I Model) überführt. In diesem konditionalen logistischen Regressionsmodell wurde eine „backward stepwise elimination procedure“ durchgeführt, das heißt, die Analyse wurde so lange wiederholt, bis nur noch Variablen mit einem p-Wert < 0.05 übrig geblieben waren. Variablen mit einem p-Wert von > 0.05 wurden davor einzeln aus dem Model eliminiert, beginnend mit der Variable mit dem höchsten p-Wert.

Daraufhin erfolgte die Konstruktion eines Schritt II Models. Die erhobenen Daten zum Gebrauch von Antibiotika wurden nun im Zusammenhang mit den im Schritt I Model identifizierten, klinischen Risikofaktoren analysiert. Jede Variable (Antibiotikum, Länge der Anwendung, DDD) wurde einzeln dem Schritt I Model hinzugefügt und mit Hilfe konditionaler logistischer Regression untersucht. Es wurden alle Variablen mit einem p-Wert < 0.1 als signifikant angesehen.

In der finalen konditionalen logistischen Regressionsanalyse (Schritt III Model) wurden nun gemeinsam die signifikanten Ergebnisse des Schritt I und Schritt II Models untersucht. Es wurden drei verschiedene Schritt III Modelle konstruiert, bei denen jeweils einmal die Anwendung eines bestimmten Antibiotikums, dessen Anwendungsdauer und die Gesamtdosis des Antibiotikums mit den signifikanten Ergebnissen des Schritt I Models untersucht wurden. In jedem dieser drei Modelle wurde nach dem gleichen Prinzip („backward stepwise elimination procedure“) wie in dem Schritt I Model vorgegangen. Variablen mit einem p-Wert von > 0.05 wurden einzeln aus dem jeweiligen Model eliminiert, beginnend mit der Variable mit dem höchsten p-Wert.

Der Likelihood-Ratio Test wurde angewendet, um mögliche Interaktionen zwischen verschiedenen Variablen zu identifizieren.

Zur Entwicklung und Beurteilung der Vorraussagekraft des „Clinical Risk Scores“ wurde eine Receiver-Operating-Characteristic-Analyse (ROC) durchgeführt und die Area under the Curve (AUC) berechnet. Die AUC kann dabei alle Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Der schlechteste Wert mit der geringsten Vorhersagekraft wäre 0,5. Umso näher der Wert an 1 liegt, desto höher ist die positive Vorraussagekraft des Scores. Dementsprechend bedeutet ein Wert, welcher zu 0 tendiert eine negative Vorraussagekraft (Weiß 2013).

3. Ergebnisse

3.1. Allgemeiner Teil

Die vorliegende retrospektive Fall-Kontroll-Studie schließt 124 Patienten (31 Fälle und 93 Kontrollpatienten) ein. Alle Patienten wurden im Zeitraum von Juni 2010 bis Dezember 2013 stationär auf den Stationen 65, 85 und 92 der Medizinischen Klinik Tübingen behandelt. Ziel der Studie war es unabhängige Risikofaktoren zu detektieren, die eine Kolonisation mit einem XDR-PA begünstigen.

Aus verschiedenen mikrobiologischen Materialien wurden XDR-PA Stämme isoliert. Dabei wurde bei 23 der 31 Fallpatienten (74.2%) ein XDR-PA aus einem Rektalabstrich identifiziert. Die restlichen acht Fallpatienten (25.8%) hatten einen positiven Rachenabstrich auf einen XDR-PA. Die XDR-PA Stämme waren resistent gegenüber Piperacillin-Tazobactam, Ceftazidim, Ciprofloxacin und Meropenem. Jedoch waren fünf der identifizierten XDR-PA empfindlich auf Aminoglykoside. Es wurden 14 XDR-PA detektiert, die ein ähnliches Antibiotogramm aufwiesen. Diese 14 Stämme wurden auf molekularbiologischer Ebene im Institut für Medizinische Hygiene und Mikrobiologie des UKT's untersucht. Es stellte sich heraus, dass 12 Stämme ein IMP-8 Gen besaßen und dem MSLT Typ 308 zugeordnet werden konnten. Bei den anderen 2 Stämmen wurde VIM-2 nachgewiesen. Beide Stämme gehörten dem MSLT Typ 233 an. Stämme gleichen Sequenztyps wurden als genetisch eng verwandt betrachtet. Von den 93 Kontrollpatienten waren 16 Patienten (17.2%) während ihres Krankenhausaufenthaltes mit einem Non-XDR-PA kolonisiert. Die restlichen 77 Kontrollpatienten (82.8%) waren nicht mit einem *P. aeruginosa* Stamm besiedelt.

3.2. Univariate Risikoanalyse

Mögliche Risikofaktoren für den Erwerb eines XDR-PA sollten mit Hilfe einer univariaten Risikoanalyse entdeckt werden. Die Odds Ratio wurde mittels konditionaler logistischer Regression für alle Variablen bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Univariate Risikoanalyse für Fall- und Kontrollpatienten; Odds Ratio für die Kolonisation mit XDR-PA

Variable	Fälle (n=31)	Kontrollen (n=93)	Crude OR (95% KI)	p-Wert
Patienteninformationen				
Alter in Jahren, Median (IQR)	56 (48-68)	60 (51-70)	0.9835 (0.9835-1.0141) [‡]	0.28
Weiblich, %	11 (27.5%)	20 (23.8%)	1.19 (0.53-2.65)	0.68
Aufnahme von Daheim, %	26 (83.9%)	83 (89.3%)	0.61 (0.18-2.01)	0.42
Aufenthalt auf Station 92, %	12 (38.7%)	25 (26.9%)	6.23 (1.16-33.4)	0.024
Länge des Aufenthalts auf Station 92, Mittelwert, in Tagen	10.58 (0-71)	9.66 (0-88)	1.0055 (0.09747-1.0374) [‡]	0.73
„Time at Risk“ >14 Tage, %	19 (61.3%)	39 (41.9%)	2.54 (1.01-6.34)	0.04
IDNPA, %	17 (54.8%)	20 (21.5%)	5.47 (1.95-15.37)	0.0004
Co-Morbidität				
Immunsuppression, %	30 (96.8%)	79 (85%)	5.35 (0.67-42.5)	0.05
„Charlsons Comorbidity Score“, Median (IQR)	2 (2-4)	2 (2-4)	1.13 (0.91-1.41)	0.28
Diabetes mellitus, %	5 (16.1%)	16 (17.2%)	0.92 (0.3-2.8)	0.89
Kardiovaskuläre Erkrankungen, %	15 (48.4%)	37 (39.8%)	1.44 (0.62-3.3)	0.4
Klinische Parameter				
SAPS II, Mittelwert	27.97 (13-44)	26.32 (6-51)	1.0234 (0.9752-1.074) [‡]	0.35
Neutropenie (<1000 Zellen/μl), %	22 (71%)	51 (54.8%)	2.13 (0.86-5.31)	0.095
Dauer der Neutropenie, Median (IQR), in Tagen	9 (0-18)	2 (0-16)	1.0239 (0.9897-1.0592) [‡]	0.17
Nicht-invasive Beatmung, %	9 (29%)	24 (25.8%)	1.2 (0.46-3.13)	0.71
Zentralvenöserkatheter, %	21 (67.7%)	40 (43.1%)	3.48 (1.35-9)	0.008
Dauer der Anwendung eines ZVKs, Mittelwert, in Tagen	14.13 (0-59)	11.13 (0-86)	1.0155 (0.9867-1.0452) [‡]	0.3
Harnwegskatheter, %	13 (41.9%)	8 (8.6%)	6.75 (2.38-19.17)	0.0001
Dauer der Anwendung eines Harnwegskatheters, Mittelwert, in Tagen	14.03 (0-20)	0.98 (0-23)	1.1159 (1.0266-1.2129) [‡]	0.005
Belegung des Zimmers durch einen Fallpatient in den letzten 30 Tagen, %	4 (12.9%)	7 (7.5%)	1.46 (0.48-8.4)	0.35
Belegung des Zimmers durch einen Fallpatient in den letzten 6 Wochen, %	4 (12.9%)	9 (9.7%)	1.41 (0.38-5.22)	0.61
Laborwert				
Anzahl weißer Blutzellen (Zellen/μl), Median (IQR)	1260 (330-3170)	2060 (360-5720)	0.99998 (0.99993-1.00004) [‡]	0.73
Anzahl neutrophiler Granulozyten (Zellen/μl), Median (IQR)	320 (20-1076)	1090 (50-3383)	0.9999 (0.9998-1) [‡]	0.14
Thrombozyten <50000Zellen/μl, %	21 (67.7%)	44 (47.3%)	2.55 (1.04-6.28)	0.04
Kreatinin (mg/dl), Median (IQR)	1.1 (0.8-1.4)	1 (0.8-1.2)	1.27 (0.85-1.88) [‡]	0.24
C-reaktives Protein >10 mg/dl, %	21 (67.7%)	32 (34.41%)	5.29 (1.88-14.89)	0.0005

XDR-PA, extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; IQR, Interquartilsabstand; 95% KI, 95% Konfidenzintervall; IDNPA, infectious diseases not caused by *Pseudomonas aeruginosa*.; SAPS II, Simplified Acute Physiology Score II; ‡ Per 1 unit increase.

Patienten, die länger als 14 Tage hospitalisiert waren (OR 2.54, 95% KI 1.01-6.34, p-Wert 0.04), hatten ein erhöhtes Risiko einen XDR-PA zu erwerben im Vergleich zu Patienten mit einer Aufenthaltsdauer von unter 14 Tagen. Zudem war ein Aufenthalt auf der Station 92 (Intensivstation) mit einer erhöhten Odds Ratio von 6.23 und einem p-Wert von 0.024 verbunden.

Die Analyse des Allgemeinzustandes der Patienten zeigte, dass zwischen Patienten mit und ohne Immunsuppression ein relevanter Unterschied bestand. Immunsupprimierte Patienten hatten ein 5.35-fach erhöhtes Risiko mit einem XDR-PA kolonisiert zu sein (95% KI 0.67-42.5, p-Wert 0.05). Infektionen, die nicht durch ein *P. aeruginosa* verursacht worden waren, stellten sich ebenfalls als Risikofaktor heraus (OR 5.47, 95% KI 1.95-15.37, p-Wert 0.0004).

Signifikant in der Risikoanalyse waren im Besonderen der Gebrauch von medizinischen Produkten, wie zentralvenöse Katheter (OR 3.48, 95% KI 2.38-19.17, p-Wert 0.008) und Harnwegskatheter (OR 6.75, 95% KI 2.38-19.17, p-Wert 0.0001). Dabei erhöhte sich das Risiko, je länger ein Harnwegskatheter lag. Die univariante Analyse ergab, dass das Risiko jeden Tag um etwa 11% stieg (OR 1.1159, 95% KI 1.0266-1.2129, p-Wert 0.005).

Eine Erniedrigung der neutrophilen Granulozyten unter 1000 Zellen/ μ l stellte sich mit einem p-Wert von 0.095 als statistisch signifikant heraus. Thrombozytopenien unter 50000 Zellen/ μ l (95% KI 1.04-6.28, p-Wert 0.04) erwiesen sich ebenfalls als auffällig. Patienten mit einem C-reaktiven Protein von > 10 mg/dl hatten ein 5.29-fach erhöhtes Risiko einen XDR-PA zu erwerben gegenüber Patienten mit einem C-reaktiven Protein von < 10 mg/dl.

Jedoch erbrachte die univariante Risikoanalyse keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für Patienten, die in einem Zimmer lagen, das zuvor von einem mit XDR-PA besiedelten Patienten genutzt wurde.

3.3. Multivariate Risikoanalyse

Die auffälligen Variablen mit einem p-Wert < 0.1 aus der univariaten Analyse wurden in eine multivariate Analyse überführt. Die Ergebnisse sind der Tabelle 6 zu entnehmen.

Im nächsten Schritt erfolgte die Konstruktion eines Schritt II Modells. Eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse des Schritt II Modells befindet sich im Anhang (vgl. Tabelle 10). Es wurden alle Variablen mit einem p-Wert < 0.1 als signifikant angesehen. In Tabelle 7 sind die ausgewählten Variablen dargestellt. In dieser Arbeit gab es Anzeichen dafür, dass die Gabe von mindestens drei verschiedenen Antibiotika während eines Krankenhausaufenthaltes das Risiko einer Kolonisation mit einem XDR-PA erhöht (OR 4.35, p-Wert 0.06).

Tabelle 6: Schritt I Model: Multivariate Risikoanalyse für Fallpatienten; Odds Ratio für die Kolonisation mit XDR-PA

Variable	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
Zentralvenöser Katheter	6.17 (1.79 - 21.32)	0.0014
Harnblasenkatheter	12.78 (3.04 – 53.72)	< 0.0001
C-reaktives Protein > 10 mg/dl	8.84 (2.33 - 33.54)	0.0002

XDR-PA, extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; 95% KI, 95% Konfidenzintervall.

Tabelle 7: Schritt II Model: Multivariate Risikoanalyse für Fall- und Kontrollpatienten, Darstellung ausgewählter Variablen; Odds Ratio für die Kolonisation mit XDR-PA

Variable	Fälle (n=31)	Kontrollen (n=93)	OR (95% KI)	p-Wert
Anwendung von Ceftazidim, %	10 (32.3%)	5 (5.4%)	4.28 (0.74-24.77)	0.09
- Dauer der Anwendung (mean, range)	3.81 (0-25)	0.28 (0-11)	1.23 (1-1.51) [‡]	0.023
- DDD mean (mean, range)	3.45 (0-35)	0.21 (0-6.25)	1.3 (0.98-1.71) [‡]	0.02
Anwendung von Ciprofloxacin,%	8 (25.8%)	11 (11.8%)	5.53 (1.11-27.53)	0.025
- Dauer der Anwendung (mean, range)	1.35 (0-8)	1.06 (0-21)	1.01 (0.88-1.16) [‡]	0.88
- DDD mean (mean, range)	1.35 (0-12.8)	0.96 (0-18.25)	1.01 (0.87-1.17) [‡]	0.91
Gabe von > 3 Antibiotika während der „time at risk“, %	20 (64.5%)	27 (29%)	4.35 (0.87-21.68)	0.06

XDR-PA, extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; 95% KI, 95% Konfidenzintervall; mean, Mittelwert; range, Spannweite; DDD, defined daily dosis; die Odds Ratio für kontinuierliche Variablen (Dauer der Anwendung in Tagen und die Gesamtdosis in DDD) are given per 1 unit increase

In der finalen konditionalen logistischen Regressionsanalyse (Schritt III Model) wurden nun gemeinsam die signifikanten Ergebnisse des Schritt I und Schritt II Models untersucht (Tabelle 8). Letztendlich war im Schritt III Model der Gebrauch von Ciprofloxacin (OR 5.53, 95% KI 1.11-27.53, p-Wert 0.025) ein unabhängiger Risikofaktor. Dabei war es nicht von Bedeutung, wie lange Ciprofloxacin verabreicht wurde (OR 1.01, 95% KI 0.88-1.16, p-Wert 0.88), oder in welcher kumulativen Dosis (OR 1.01, 95% KI 0.87-1.17, p-Wert 0.91). Diese zwei Faktoren erhöhten nicht zusätzlich das Risiko für den Erwerb eines XDR-PA. Lediglich die Gabe von Ciprofloxacin, auch einmalig, erhöhte das Risiko. Eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse des Schritt III Models befindet sich im Anhang (vgl. Tabelle 11).

Im Anschluss wurde mittels Fischer's exakter Test untersucht, ob eine generelle Antibiotikagabe die Besiedlung mit einem XDR-PA begünstigt. Im Vergleich haben alle Fallpatienten (100%), jedoch nur 78.5% der Kontrollpatienten mindestens ein Antibiotikum erhalten (p-Wert 0.003).

Tabelle 8: Schritt III Model: Multivariate Risikoanalyse für Fallpatienten; Odds Ratio für die Kolonisation mit XDR-PA

Variable	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
Klinische Parameter		
Zentralvenöser Katheter *	7.41 (1.98 - 27.68)	0.0008
Harnblasenkatheter *	21.04 (3.67-120.57)	< 0.0001
C-reaktives Protein > 10 mg/dl *	7.63 (1.81- 29.85)	0.0015
Antibiotikum		
Anwendung von Ciprofloxacin *	5.53 (1.11-27.53)	0.025
Anwendung von Ceftazidim	1.9 (0.22-16.43)	0.56
Anwendung von > 3 Antibiotika	2.22 (0.36-13.65)	0.39
Anwendungsdauer des Antibiotikums		
Ciprofloxacin in Tagen	1.01 (0.88-1.16) [‡]	0.88
Gesamtdosis des Antibiotikums		
Ciprofloxacin, Dosis in DDD	1.01 (0.87-1.17) [‡]	0.91

XDR-PA, extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; 95% KI, 95% Konfidenzintervall; ‡ Per 1 unit increase; *, werden später zur Erstellung des "Clinical Risk Scores" verwendet

3.4. Unabhängige Risikofaktoren

Durch die vorherigen Analysen wurden vier unabhängige Risikofaktoren für die Kolonisation mit einem XDR-PA ermittelt:

- Zentralvenöser Katheter
- Harnwegskatheter
- C-reaktives Protein >10 mg/dl
- Anwendung von Ciprofloxacin

In dem Schritt III Model war das Vorhandensein eines Harnwegskatheters (OR 21.04, 95 % KI 3.67-120.57, p-Wert < 0.0001) der stärkste Risikofaktor. Die anderen drei Risikofaktoren hatten in etwa das gleiche Risikoprofil.

3.5. Entwicklung und Voraussagekraft des „Clinical Risk Scores“

Für die Bildung des „Clinical Risk Scores“ (CRS) wurden die vier unabhängigen Risikofaktoren verwendet. Der CRS besteht aus maximal 100 Punkten. Die Punkte wurden entsprechend des Risikoprofils den einzelnen Risikofaktoren zugeteilt. Der CRS wurde von den Werten der OR abgeleitet. All die Ergebnisse wurden addiert, jeder einzelne Wert durch die Summe geteilt, um damit die Risikofraktion abzuleiten. Danach wurden im gleichen Anteil die Punkte (von 100 als Gesamtsumme ausgehend) verteilt.

Die Anwesenheit eines Harnwegskatheters wurde aufgrund des hohen 95% Konfidenzintervalls im Schritt III Model mit geringfügig weniger Punkten bewertet, als tatsächlich notwendig gewesen wäre.

Tabelle 9: Bildung des „Clinical Risk Scores“

Variable	OR (Step III)	Risikofraktion (%)	Punkte
Zentralvenöser Katheter	7.41	17.9%	18
Harnwegskatheter	21.04	50.9%	50
C-reaktives Protein > 10 mg/dl	7.36	17.8%	18
Anwendung von Ciprofloxacin	5.53	13.4%	14

OR, Odds Ratio

Für jeden Patienten wurde nun eine individuelle Punktzahl auf Grundlage der bekannten Risikofaktoren berechnet. Im folgenden Schritt wurde mit Kenntnis der Punktzahl und der Zugehörigkeit zur Gruppe der Fall- oder Kontrollpatienten eine Receiver-Operating-Characteristic-Analyse (ROC) durchgeführt und die Area under the Curve (AUC) (0.83, 95% KI 0.75-0.91) berechnet. Eine AUC von 0.83 zeigt eine moderate diskriminierende Fähigkeit des CRS.

Patienten mit einer Punktzahl von ≥ 36 im CRS wurden aufgrund der Resultate in der ROC-Analyse der Hochrisikogruppe zugeordnet (OR 1.29). Patienten dieser Gruppe hatten ein 14-fach erhöhtes Risiko einen XDR-PA während eines Krankenhausaufenthaltes (OR 14, 95% KI 4.1-47.9; p-Wert < 0.0001) zu erwerben. Im Gegensatz dazu hatten Patienten der Niedrigrisikogruppe (CRS < 36 Punkten) ein wesentlich geringeres Risiko (OR 0.12) mit einem XDR-PA während eines stationären Aufenthaltes kolonisiert zu werden.

4. Diskussion

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass durch nosokomiale Infektionen die Morbidität und Mortalität von hospitalisierten Patienten deutlich ansteigt (Klevens, Edwards et al. 2008). Zu beachten ist, dass *P. aeruginosa* bei stationären Patienten einer der häufigsten isolierten Keime ist (Gaynes, Edwards et al. 2005). Besonders immunsupprimierte Menschen, wie neutropene und hämatologische Patienten sind gefährdet eine Bakteriämie durch *P. aeruginosa* Stämme zu entwickeln (Wisplinghoff, Seifert et al. 2003, Tumbarello, Spanu et al. 2009).

Eine Ursache für die hohe Mortalität bei Infektionen mit *P. aeruginosa* ist die häufig zu späte oder ineffektive Therapie, bestehend aus Antibiotika und Allgemeinmaßnahmen (Kang, Kim et al. 2003, Micek, Lloyd et al. 2005). Lodise et al. (2007) untersuchte in einer Studie die Mortalität bei Patienten mit einer *P. aeruginosa* Bakteriämie. In dieser wurde eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate für Patienten nachgewiesen, die erst zwei Tage nach Einsetzen der Sepsissymptomatik eine adäquate Antibiotikatherapie bekamen (Lodise, Patel et al. 2007). Pena et al. (2012) berichtet über die große Gefahr, die von XDR-PA Stämmen ausgeht. Multiresistente Stämme verursachen häufiger Septikämien als Non-XDR-PA Stämme (Pena, Gomez-Zorrilla et al. 2012).

Die Entstehung multiresistenter *P. aeruginosa* Stämme wird wahrscheinlich durch eine vorherige Antibiotikatherapie begünstigt (Defez, Fabbro-Peray et al. 2004, Mentzelopoulos, Pratikaki et al. 2007, Montero, Sala et al. 2010). Paramythiotou et al. beschreibt in einer Arbeit eine Transformation von sensiblen *P. aeruginosa* Stämmen in resistente Stämme während eines Krankenhausaufenthaltes. In der besagten Studie wird zudem eine Korrelation zwischen Aufenthaltsdauer und der Wahrscheinlichkeit, mit einem MDR-PA besiedelt zu werden, nachgewiesen. Je länger der Aufenthalt, desto höher das Risiko, mit einem MDR-PA besiedelt zu werden. Interessanterweise wurde ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gabe von Ciprofloxacin und einer Kolonisation mit einem MDR-PA beschrieben (Paramythiotou, Lucet et al. 2004). Die Anwendung von Carbapenemen erhöht ebenfalls die Wahrscheinlichkeit mit einem MDR-PA besiedelt zu werden (Montero, Sala et al. 2010).

Der stationäre Gebrauch von Antibiotika im Universitätsklinikum Tübingen hat sich in den letzten Jahren signifikant erhöht. Zudem wurden vermehrt XDR-PA und MDR-PA Stämme bei Patienten nachgewiesen. Einen Zusammenhang zwischen der vermehrten Gabe von Antibiotika und einer steigenden Inzidenz von XDR-PA und MDR-PA Stämmen wurde bereits in einer Studie von Willmann et al. 2013 hergestellt (Willmann, Marschal et al. 2013).

Folgende unabhängige Risikofaktoren wurden in dieser retrospektiven Fall-Kontroll-Studie mittels konditionaler logistischer Regressionsanalyse ermittelt: Zentralvenöser Katheter, Harnwegskatheter, C-reaktives Protein > 10 mg/dl, Gabe von Ciprofloxacin.

Mit Hilfe der unabhängigen Risikofaktoren wurde ein Clinical Risk Score (CRS) konstruiert, welcher eine Zuordnung der Patienten in eine Hochrisikogruppe und Niedrigrisikogruppe ermöglichte. Gegenüber der Niedrigrisikogruppe hatte die Hochrisikogruppe während eines Krankenhausaufenthaltes ein 14-fach erhöhtes Risiko für eine Besiedlung mit einem XDR-PA.

Die geringe Studiengröße von 124 Patienten könnte dazu geführt haben, dass nicht alle Risikofaktoren identifiziert wurden. Empfehlenswert wäre es, die Studie mit einer höheren Fallzahl zu wiederholen.

Der Einschluss von Patienten mit einem Non-XDR-PA in die Kontrollgruppe könnte zu einer Selektionsbias geführt haben (Harris, Karchmer et al. 2001, Harris, Samore et al. 2002). Nach Harris et al. (2001) repräsentieren Patienten mit einem Non-XDR-PA nicht die Risikopopulation (Harris, Karchmer et al. 2001). In dieser Studie betrug der Anteil von Non-XDR-PA bei Kontrollpatienten lediglich 17.2%. Es wurden bewusst auch Patienten mit einem Non-XDR-PA mit eingeschlossen, da eine Besiedlung mit einem Non-XDR-PA bei hämatologischen Patienten nicht unüblich ist. Auch wenn der Anteil mit 17.2% niedrig war, muss beachtet werden, dass dies zu einer geringen Verzerrung der Ergebnisse geführt haben könnte. Andererseits ist ein bewusster Ausschluss von Patienten mit einem Non-XDR-PA ebenfalls eine Selektion.

In Zukunft wäre eine Durchführung wie bei Studien von Defez et al. (2004) mit zwei Kontrollgruppen (Gruppe A und B) möglich. Gruppe A dürfte nicht mit einem *P. aeruginosa* Stamm besiedelt sein. Mit einem Non-XDR-PA müssten Patienten der Gruppe B besiedelt sein.

Da es sich um eine Singlecenter-Studie handelt, können die Ergebnisse dieser Arbeit nicht ohne Vorbehalt auf andere Kliniken, Patientenkollektive und Länder übertragen werden. Jedoch kann auch nicht davon ausgegangen werden, dass Multicenter-Studien übertragbar auf andere Länder oder Abteilungen sind (Xie, Ma et al. 2014). Es empfiehlt sich daher für jede Klinik und Abteilung i) problematische pathogene Krankenhauskeime zu identifizieren ii) unabhängige Risikofaktoren, die eine Kolonisation mit diesen Keimen begünstigen, zu ermitteln und iii) notwendige Maßnahmen zur Infektionskontrolle einzuleiten. Die Erstellung eines CRS zur Identifizierung von Hochrisikopatienten und das Etablieren von regelmäßigen Screeningmaßnahmen (Active Screening Cultures) kann eine gute Maßnahme zur Infektionskontrolle und Prävention darstellen.

Einer der Schwerpunkte der Studie war es einen möglichen Zusammenhang zwischen der Gabe von Antibiotika und des gehäuften Auftretens von XDR-PA Stämmen aufzudecken. Willmann et al. (2013) ermittelten bereits in einer Studie die Assoziation zwischen steigendem Antibiotikaverbrauch und zunehmender Inzidenz von XDR-PA Stämmen im Universitätsklinikum Tübingen. Wie bereits in verschiedenen Studien beschrieben wurde (Paramythiotou, Lucet et al. 2004, Nouer, Nucci et al. 2005, Montero, Sala et al. 2010), stellte sich auch in dieser Arbeit die Behandlung mit Ciprofloxacin als unabhängiger Risikofaktor für die Kolonisation mit *P. aeruginosa* heraus. Das Risiko wurde jedoch nicht durch die Gesamtdosis oder Dauer der Anwendung erhöht.

Im klinischen Alltag wird Ciprofloxacin oder Levofloxacin bei hämatologischen Patienten zur Prophylaxe von Infektionen eingesetzt. Die Gabe erfolgt präventiv bei Patienten mit einer zu erwartenden Neutropenie von mehr als sieben Tagen oder bei nachgewiesener Neutropenie. Häufig tritt eine verminderte Anzahl von neutrophilen Granulozyten (< 1000

Zellen/ μ l) im Zusammenhang mit der Gabe von Chemotherapeutika auf (Berger D. P. 2014). In mehreren veröffentlichten Studien wird vermutet, dass die Gabe von Ciprofloxacin die Entstehung von Resistenzmechanismen in *P. aeruginosa* Stämmen begünstigt (Defez, Fabbro-Peray et al. 2004, Paramythiotou, Lucet et al. 2004). Péna et al. berichtet in einem Paper davon, dass Ciprofloxacin häufiger im klinischen Alltag eingesetzt wird als andere gegen Pseudomonaden wirksame Antibiotika (Pena, Gomez-Zorrilla et al. 2012). Dies fördert in bestimmten Patientenkollektiven vermutlich die Selektion von resistenten *P. aeruginosa* Stämmen. Schwierig wird es dann, wenn gleichzeitig Kreuz-Resistenzen gegen andere Antibiotika auftreten (Alyaseen, Piper et al. 2005). XDR-PA Stämme sind häufig lediglich sensibel auf Reserveantibiotika wie Colistin und Amikacin (Pena, Gomez-Zorrilla et al. 2012).

Ein genereller Verzicht von Ciprofloxacin, um die Besiedlung mit XDR-PA zu vermeiden, ist allerdings nicht empfehlenswert. In einer Studie von Rahal et al. (1998) ist die Anwendung von Cephalosporinen drastisch reduziert worden. Kompensatorisch ist im Verlauf der Verbrauch von Imipenem gestiegen. In Folge dessen sind weniger Cephalosporin-resistente *Klebsiella spp.* Stämme bei Patienten nachgewiesen worden. Jedoch sind vermehrt Infektionen mit Imipenem-resistenten *P. aeruginosa* Stämmen beobachtet worden (Rahal, Urban et al. 1998). Folglich könnte unter bestimmten Umständen - wie bei einer kompensatorischen Gabe eines anderen Antibiotikums - ein verminderter Einsatz von Ciprofloxacin das Auftreten von anderen antibiotika-resistenten Stämmen sogar begünstigen. Es ist daher empfehlenswert den Gebrauch lediglich einzuschränken und die Indikation regelmäßig zu überprüfen.

Ceftazidim ist ein Cephalosporin der dritten Generation und wird in unterschiedlichen Fachdisziplinen zur Behandlung bakterieller Infektionen angewendet (Karow 2012). In einer am Uniklinikum Tübingen durchgeführten Studie hat es Anzeichen dafür gegeben, dass die Gabe von Ceftazidim die Inzidenz von XDR-PA erhöht (Willmann, Marschal et al. 2013). Obwohl es im Schritt II Model (OR 4.28, p-Wert 0.9) Hinweise dafür gab, stellte sich die Gabe von Ceftazidim für das hier untersuchte Patientenkollektiv letztendlich nicht als unabhängiger Risikofaktor heraus (Schritt III Model: OR1.9, p-Wert 0.56). Jedoch sollte

diese Exposition in weiteren Studien abermals überprüft werden, da die Studienpower in dieser hier vorliegenden Studie zu klein gewesen sein kann, um Ceftazidim als unabhängigen Risikofaktor zu identifizieren.

In dieser Arbeit gab es Anzeichen dafür, dass die Gabe von mindestens drei verschiedenen Antibiotika während eines Krankenhausaufenthaltes das Risiko einer Kolonisation mit einem XDR-PA erhöht. Diese These wurde nicht im finalen Schritt III Model bestätigt. Es muss aber davon ausgegangen werden, dass die Anwendung von mindestens drei verschiedenen Antibiotika eine schädliche Auswirkung auf die Flora des Respirations- und des Darmtrakts hat, da dies bereits für die Anwendung von Antibiotika wie zum Beispiel Amoxiclav nachgewiesen wurde. Eine zumindest temporäre Besiedlung durch *P. aeruginosa* wird durch dessen Anwendung begünstigt (Vollaard and Clasener 1994, Bonten, Bergmans et al. 1999). Es empfiehlt sich, die Indikation für eine Antibiotikatherapie gewissenhaft zu prüfen und regelmäßig zu evaluieren.

Bereits Paramythiotou et al. (2004) machte darauf aufmerksam, dass auch die Einnahme von Antibiotika vor der Aufnahme mituntersucht werden muss. Jedoch wurden in dieser hier beschriebenen Studie nur Antibiotika in die Analyse miteinbezogen, die ab dem ersten Tag des stationären Aufenthaltes verabreicht wurden. Antibiotika, die unmittelbar vorher im ambulanten Setting gegeben wurden, wurden nicht berücksichtigt.

Im Jahr 2011 veröffentlichte das Robert-Koch-Institut eine Punktprävalenzstudie zu nosokomialen Infektionen. Am häufigsten wurden diese durch postoperative Wundstörungen (25.7%) und Harnwegsinfektionen (24.8%) verursacht. Seltener Ursachen waren primäre Septikämien (6.1%) und Haut-/ Weichteilinfektionen (2.5%). Interessanterweise waren 62.3% aller Harnwegsinfektionen mit Harnwegskathetern und 60.4% aller primären Septikämien mit zentralvenösen Kathetern assoziiert. In 5.1% der nosokomialen Harnwegsinfektionen wurde als Ursache ein *P. aeruginosa* Stamm nachgewiesen (RKI 2011).

In der vorliegenden Studie wurde die Anwendung von Harnwegskathetern (OR 21.04, 95% KI 3.67-120.57, p-Wert < 0.0001) und/ oder zentralvenösen Kathetern (OR 7.41, 95% KI 1.98-27.68, p-Wert 0.0008) als unabhängiger Risikofaktor für die Besiedlung mit XDR-PA identifiziert. Die Anwendung von Kathetern erhöhte sogar am stärksten die Wahrscheinlichkeit einer Kolonisation mit XDR-PA. Die Wahrscheinlichkeit einer Besiedlung mit einem XDR-PA erhöhte sich, je länger ein Harnwegskatheter lag. In der univarianten Analyse wurde eine Steigerung des Risikos um etwa 11% pro Tag ermittelt (p-Wert 0.005). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch eine veröffentlichte Studie von Voor In't Holt et al. (2014). Mittels Meta-Analyse wurde ein Zusammenhang zwischen der Anwendung von Medizinprodukten und eines erhöhten Risikos einer Kolonisation mit einem Carbapenem-resistenten *P. aeruginosa* nachgewiesen (Voor In 't Holt, Severin et al. 2014). Ebenfalls wurde in einer Studie von Pena et al. nachgewiesen, dass die Anwesenheit eines Harnwegskatheters die Kolonisation mit einem *P. aeruginosa* begünstigte (Pena, Suarez et al. 2009).

Hämatologische Patienten erhalten häufig einen zentralvenösen Katheter. Dieser dient der Gabe von zentralvenös-wirksamen Medikamenten wie Chemotherapeutika, zur Infusion von Stammzellen, zur Transfusion von Blutprodukten, der parenteralen Ernährung oder der Entnahme von Blutproben (Boersma, Jie et al. 2008).

Künstliche Oberflächen bieten Bakterien eine Grundlage sich nach einer gewissen Zeit anzulagern. Bei einem optimalen Umgebungsmilieu kommt es zur Vermehrung der Bakterien und zur Ausbildung eines Biofilms. Kennzeichnend für Biofilme, die von *P. aeruginosa* gebildet werden, ist die Widerstandsfähigkeit und deren Fähigkeit Resistenzen gegen Antibiotika zu entwickeln (Anwar, Strap et al. 1992). Durch die Bildung eines Biofilms auf der Oberfläche von Kathetern sind Bakterien in der Lage sich vor dem Immunsystem des Wirtes zu schützen (Hall-Stoodley, Costerton et al. 2004).

Eine Verbreitung von *P. aeruginosa* kann begünstigt werden durch medizinisches Personal bei unzureichenden Hygienemaßnahmen (Moolenaar, Crutcher et al. 2000) oder durch bereits kolonisierte Mitpatienten bei Benutzung von identischen Gegenständen und

mangelnder Hygiene (Hahn 2004). Ebenso sind Wasserleitungen oder Blumenerde als Reservoir für die Erreger bekannt (Donlan 2001, Hahn 2004).

Rasmussen et al. beschreibt in einer Arbeit den signifikanten Rückgang an Katheter-assoziierten Infektionen, die infolge von Kolonisation mit *P. aeruginosa* nach Optimierung der hygienischen Standards eintraten. Zuvor wurde ein deutlicher Anstieg von Infektionen durch *P. aeruginosa* auf den hämatologischen Stationen eines Krankenhauses in Dänemark beobachtet (Rasmussen, Christensen et al. 2015). In 30-60 % der Fälle einer Kolonisierung mit *P. aeruginosa* ist die Besiedlung Folge einer nosokominalen Übertragung (Agodi, Barchitta et al. 2007, Johnson, Smith et al. 2009). Dies ist ein Hinweis dafür, wie wichtig es ist, im Bereich der stationären Versorgung auf optimale hygienische Voraussetzungen zu achten und das medizinische Personal für dieses Thema zu sensibilisieren. Bei invasiven Prozeduren, wie das Einführen von Fremdmaterialien bei der Anlage von zentralvenösen Kathetern sollten immer aseptische Bedingungen herrschen (Berger D. P. 2014). Durch die Einhaltung von strengen Hygienestandards ist die Inzidenz von ZVK-assoziierten Septikämien deutlich zurückgegangen (Raad, Hohn et al. 1994). Ebenso senkten regelmäßige Schulungen zum Thema Katheterpflege und die Ausarbeitung von Pflegeleitlinien die Häufigkeit von ZVK-assoziierten Infektionen (O'Grady, Alexander et al. 2002). Jedoch müssen auch Patienten im Umgang und mit der Pflege von Dauerkathetern vertraut sein und in diesem Gebiet geschult werden (Moller, Borregaard et al. 2005). Im Jahr 2002 erhielten Patienten der hämatologischen Abteilungen des Universitätshospitals Kopenhagen ein spezielles Training. Durch eine ausgebildete Pflegekraft wurden die Patienten in der Pflege ihrer Katheter unterwiesen. Moller et al. (2005) berichtet, dass durch diese Maßnahmen ein Rückgang von 50% der Katheter-assoziierten Infektionen beobachtet werden konnte. Durch verbesserte Hygienestandards mit regelmäßigen Handwäschen mit alkoholhaltigem Desinfektionsmittel konnte eine Übertragung von *P. aeruginosa* deutlich reduziert werden (Petignat, Francioli et al. 2006).

Eine sinnvolle Maßnahme zur Früherkennung von Besiedlung künstlicher Oberflächen mit pathogenen Keimen wie *P. aeruginosa* könnte die Durchführung regelmäßiger Abstriche von Zentralvenösen Kathetern und Harnwegskathetern darstellen. Eine Möglichkeit bei

immunsupprimierten Patienten ist, die Katheter nach der Entfernung routinemäßig zur Untersuchung in die Mikrobiologie zu senden. So könnten frühzeitig mikrobielle Erreger nachgewiesen werden, die künstliche Oberflächen kolonisieren. Im Falle einer folgenden Infektion mit den bereits nachgewiesenen Erregern könnten bereits erstellte Antibiogramme sinnvoll für eine adäquate antibiotische Therapie herangezogen werden.

P. aeruginosa wird als Pfützenkeim bezeichnet, da es ein feucht-warmes Milieu bevorzugt und extrem anspruchslos, wie auch widerstandsfähig gegen Umwelteinflüsse ist. Bisher wurde *P. aeruginosa* an den unterschiedlichsten Orten nachgewiesen, wie zum Beispiel in Wasserleitungen, Waschbecken- und Toilettensiphons, Blumenerde, Desinfektionsmittel, Lotion und an medizinischen Geräten (Donlan 2001, Hahn 2004). Folglich spielen kontaminierte Nasszellen, insbesondere wasserführende Rohre, sowie Waschbecken und Toiletten eine wichtige Rolle in der Verbreitung von *P. aeruginosa* (Donlan 2001, Hota, Hirji et al. 2009). Im Gegensatz zu vorherigen Studien konnte kein erhöhtes Risiko für Patienten festgestellt werden, die in einem Zimmer lagen, welches in den letzten 6 Wochen vor Aufnahme durch einen Patienten mit einer XDR-PA Kolonisation belegt war (Nseir, Blazejewski et al. 2011). In der vorliegenden Studie scheint die Kontamination der Umwelt eine untergeordnete Rolle in der Übertragung von XDR-PA zu spielen. Ein Grund hierfür könnten effektive und gründliche Desinfektionsmaßnahmen sein oder das Konzept Hochrisikopatienten nicht in Zimmern unterzubringen, in welchen XDR-PA nachgewiesen wurden. Zudem könnte in Zukunft vermieden werden Hochrisikopatienten in Zimmer zu legen, welche vorher von einem Patienten mit nachgewiesener XDR-PA Besiedlung genutzt wurden.

In seinem umfassenden Werk „De Medicina“ (25-35 n. Chr.) berichtete bereits Aulus C. Celsus über die klassischen sichtbaren Symptome einer Entzündungsreaktion: rubor, calor, tumor und dolor (Celsus A. C. 2005). Erweitert wurden diese durch Galenos von Pergamon. Als fünftes Kardinalzeichen beschrieb er die Dysfunktion (functio laesa) (Galenus 2015). Im Jahr 1930 wurde dann erstmalig das C-reaktive Protein (CRP) im Plasma von Patienten mit einer Pneumokokken-bedingten Pneumonie nachgewiesen (Tillett

and Francis 1930). Zum frühzeitigen Nachweis von Entzündungsreaktionen und Infektionen hat sich das Akut-Phase-Protein CRP als Parameter etabliert. Akut-Phase-Proteine werden in der Leber synthetisiert und durch Stimuli, zum Beispiel durch eine erhöhte Plasmakonzentration von IL-6 freigesetzt. Bei Infektionen kann ein erhöhtes C-reaktives Protein nach etwa 6 Stunden nachgewiesen werden. Häufig erreicht es sein Maximum jedoch erst nach zwei Tagen. Die Halbwertszeit des C-reaktiven Proteins beträgt etwa 48 Stunden. Aufgrund der relativ langen HWZ fällt die CRP-Konzentration im Blut bei adäquater Antibiotikatherapie nur verzögert. Bakterielle Infektionen gehen häufiger mit höheren CRP-Werten einher als virale Infektionen (Bruhn 2011, Renz 2014).

Ein erhöhtes C-reaktives Protein > 10 mg/dl (OR 7.63, 95% KI 1.81-29.85, p-Wert 0.0015) wurde als weiterer unabhängiger Risikofaktor für die nosokomiale Kolonisation mit einem XDR-PA identifiziert. Erhöhte CRP-Werte können unterschiedlicher Genese sein. Am häufigsten ist es Ausdruck einer bakteriellen Infektion oder einer akuten Entzündung. Weitere Ursachen sind virale Infektionen, chronische Entzündungen wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn (Henriksen, Jahnsen et al. 2008, Liu, Ren et al. 2013) und hämatologische Erkrankungen wie Lymphome (Li, Li et al. 2013, Troppan, Schlick et al. 2014). Ein diskret erhöhter CRP-Wert kann auch Ausdruck einer Arteriosklerose oder kardiovaskulärer Erkrankung sein (Kaptoge, Di Angelantonio et al. 2010). Dreon et al. (2003) beobachtete in einer Studie teilweise erhöhte CRP-Werte bei Frauen, die mit oralen Kontrazeptiva verhüteten (Dreon, Slavin et al. 2003). Der Lebenswandel von Patienten kann ebenfalls eine moderate Auswirkung auf die Synthese des C-reaktiven Proteins haben. Erhöhte Werte wurden nachgewiesen bei Rauchern (Yen, Yang et al. 2006), übergewichtigen Patienten (Danesh, Wheeler et al. 2004) und bei regelmäßigem Kaffeekonsum (Zampelas, Panagiotakos et al. 2004). Eine laborchemisch nachgewiesene Erhöhung des C-reaktiven Proteins muss daher nicht immer eine pathologische Ursache haben, sondern kann wie beschrieben auch Ausdruck des Lebenswandels sein.

Erhöhte CRP-Werte sind teilweise ein Hinweis für Entzündungen im Bereich der Darm- oder Rachenmukosa. Blijlevens et al. (2000) beschreibt die verschiedenen Stadien der

Mukositis. Strahlen oder zytotoxische Medikamente setzen als erstes verschiedene Cytokine und Entzündungsmediatoren frei, welche wiederum Makrophagen und Monozyten aktivieren. Daraufhin kommt es zur Zerstörung von schnellteilenden Zellen. Im Verlauf kann es zu Ulcerationen im Bereich der Schleimhäute kommen. Eine herabgesetzte mukosale Barriere erleichtert die Adhärenz und Invasion von pathogenen Keimen. Eine vollständige Wiederherstellung der Mukosa ist nach zwei bis drei Wochen zu erwarten (Sonis 1998, Blijlevens, Donnelly et al. 2000).

Eine Mukositis ist häufig bei hämatologischen Patienten in Folge einer Graft-versus-Host Reaktion oder nach Chemotherapie zu beobachten (Blijlevens 2005). In einer Studie von Van der Velden et al. (2009) wurden Patienten mit einer Hochdosis-Melphalantherapie und anschließender autologer Stammzelltransplantation betrachtet. Im Verlauf bekamen alle Patienten eine relevante Mukositis im Bereich der Mundhöhle und des Darms. Jedoch traten nur stark erhöhte CRP-Werte bei Patienten auf, die eine Bakteriämie entwickelten (p-Wert 0.003). Interessanterweise kam es bereits zwei Tage vor der Bakteriämie zur Erhöhung der Entzündungsparameter (van der Velden, Blijlevens et al. 2009). Es muss daher diskutiert werden, ob ein erhöhtes C-reaktives Protein bereits Ausdruck einer durch XDR-PA verursachten bakteriellen Entzündung sein könnte. Würde dies zutreffen, wäre ein erhöhter CRP-Wert (> 10 mg/dl) kein unabhängiger Risikofaktor für eine nosokomiale Kolonisation mit einem XDR-PA, sondern die Folge einer Besiedlung mit Infektion.

In dieser vorliegenden Fall-Kontroll-Studie kann man nicht differenzieren, ob ein erhöhter CRP-Wert bereits vor dem Outcome auftritt oder nicht. Erhoben wurde der CRP-Wert am Tag des ersten Nachweis einer Besiedlung mit einem XDR-PA. Retrospektiv könnte man in einer neuen Studie den CRP-Wert im Verlauf, vor und nach einer Besiedlung mit einem XDR-PA betrachten. Aus dem genauen Verlauf des C-reaktiven Proteins könnte man dann ableiten, ob ein erhöhter CRP-Wert i) Ausdruck eines entzündlichen Geschehens vor einer Kolonisation mit einem XDR-PA ist oder ob ein erhöhter CRP-Wert ii) Ausdruck einer Besiedlung mit einem XDR-PA ist.

Seit vielen Jahren versuchen Mediziner und Forscher weltweit Strategien zu entwickeln, um dem endemischen Auftreten resistenter Krankenhauskeime entgegenzuwirken. Suarez

et al. (2011) untersuchte nach dem vermehrten Auftreten von multiresistenten *P. aeruginosa* Stämmen in einem Krankenhaus die Effektivität von Hygienemaßnahmen, die getroffen wurden. Die Maßnahmen wie Einzelzimmerunterbringung, Umgebungsdesinfektion und reduzierte Anwendung von Carbapenemen waren nicht gänzlich erfolgreich. Sie senkten lediglich die Inzidenzrate, konnten aber den Ausbruch nicht beenden (Suarez, Pena et al. 2011).

Im Universitätsklinikum Tübingen wurden in den letzten Jahren bei stationären Patienten vermehrt XDR-PA und MDR-PA Stämme nachgewiesen (Willmann, Marschal et al. 2013). Als Reaktion auf die steigende Inzidenzrate wurden auf den hämatologischen Stationen der Medizinischen Klinik Tübingen bei allen Patienten wöchentliche Rektal- und Rachenabstriche („active screening culture“, ASC) eingeführt. Bisher sind ASC nur als zusätzliche Maßnahme empfohlen worden. Eine Reduktion von Neuinfektionen durch ASC wurde noch nicht nachgewiesen (Tacconelli, Cataldo et al. 2014). Derzeit werden Screeningabstriche zum Nachweis von *P. aeruginosa* im Bereich des Rachens, der Axilla oder rektal gemacht. Die Sensitivität der Abstriche liegt bei 63 % (Rachenraum plus Axilla) und 78 % (rektal plus Rachenraum oder rektal plus Axilla) (Dalben, Oliveira et al. 2010).

Um einer weiteren Verbreitung von *P. aeruginosa* entgegenzuwirken, ist es besonders wichtig frühzeitig kolonisierte/ infizierte Patienten zu erkennen. Bei Besiedlung müssen geeignete Maßnahmen zur Infektionskontrolle eingeleitet werden wie Isolation betroffener Patienten, spezielle Hygienemaßnahmen und Schulung des Pflegepersonals (Petignat, Francioli et al. 2006, Pereira, Levin et al. 2008). Ebenso profitieren Patienten von einer frühzeitigen Identifizierung pathogener Keime. Durch eine schnelle adäquate Behandlung kann die Mortalitätsrate gesenkt werden (Lodise, Patel et al. 2007). Um die Effektivität und den Nutzen von ASC zu optimieren, müssen diese nach einem an die Situation und die Abteilung angepassten Schema erfolgen.

Um ein optimales und effektives Screening-Schema für die Hämatologischen Stationen der Medizinischen Klinik Tübingen zu entwickeln, wurde in dieser Arbeit wie folgt vorgegangen. Als erstes wurden unabhängige Risikofaktoren für die nosokomiale

Kolonisation mit einem XDR-PA ermittelt. Mit diesen wurde im nächsten Schritt ein „Clinical Risk Score“ identifiziert. Der CRS ermöglicht Hochrisikopatienten zu ermitteln, welche eine intensivere Überwachung benötigen als Patienten, die ein niedrigeres Risiko für eine Besiedlung mit XDR-PA haben. Mittels Punktevergabe für die einzelnen Risikofraktionen wurden die Patienten der jeweiligen Risikogruppe zugeordnet. In dieser Studie hatten Patienten der Hochrisikogruppe (> 36 Punkte im CRS) ein 14-fach erhöhtes Risiko für eine Kolonisation mit einem XDR-PA als Patienten der Niedrigrisikogruppe (< 36 Punkte im CRS). Es ist davon auszugehen, dass Hochrisikopatienten verstärkt von Screeningabstrichen (ASC) profitieren. Sie müssen daher häufiger gescreent werden als Patienten der Niedrigrisikogruppe. Ein Flussdiagramm der Vorgehensweise befindet sich im Anhang (Abbildung 1) (Willmann, Klimek et al. 2014).

Vorgehen bei Patienten der Hochrisikogruppe (> 36 Punkte im CRS):

- wöchentliche Evaluation des CRS
- 2 x wöchentliche Durchführung von Rachen- und Rektalabstrich (ASC)

Vorgehen bei Patienten der Niedrigrisikogruppe (< 36 Punkte im CRS):

- wöchentliche Evaluation des CRS
- jede zweite Woche Durchführung von Rachen- und Rektalabstrich (ASC)

Bereits bei Nachweis einer Besiedlung mit einem MDR-PA (3 MRGN) müssen in Risikobereichen wie hämatologischen Stationen umgehend Maßnahmen zur Infektionskontrolle eingeleitet werden (KRINKO 2012).

In einer prospektiven Studie könnte an Hand der beschriebenen Vorgehensweisen überprüft werden, ob ASC zur Reduktion von Neuinfektionen beitragen kann. Idealerweise entstammen die Studienpatienten den hämatologischen Abteilungen der Medizinischen Klinik Tübingen. Durch wöchentliche Evaluation des CRS werden die Patienten der Hoch- oder Niedrigrisikogruppe zugeordnet. Bei der Hochrisikogruppe sollten zweimal wöchentlich Rachen- und Rektalabstriche durchgeführt werden. Die Niedrigrisikogruppe

wird nur alle zwei Wochen gescreent. In einer solchen prospektiven Studie kann nicht nur die Auswirkung auf die Kolonisationsrate überprüft werden, sondern zusätzlich, ob ASC zur Senkung der Infektionsrate beitragen könnte.

5. Zusammenfassung

Im Universitätsklinikum Tübingen wurden in den letzten Jahren bei stationären Patienten vermehrt XDR-PA und MDR-PA Stämme nachgewiesen (Willmann, Marschal et al. 2013). In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass durch nosokomiale Infektionen die Morbidität und Mortalität von hospitalisierten Patienten deutlich ansteigt (Klevens, Edwards et al. 2008). Besonders immunsupprimierte Menschen, wie neutropene und hämatologische Patienten sind gefährdet eine Bakteriämie durch *P. aeruginosa* Stämme zu entwickeln (Wisplinghoff, Seifert et al. 2003, Tumbarello, Spanu et al. 2009).

In der vorliegenden retrospektiven, gematchten Fall-Kontroll-Studie wurden 124 hämatologische Patienten (31 Fallpatienten und 93 Kontrollpatienten) betrachtet. Das Studienkollektiv wurde studiert auf das Vorliegen von Risikofaktoren für die Kolonisation mit einem XDR-PA während eines stationären Aufenthaltes. Alle Patienten wurden zwischen Januar 2010 und Dezember 2013 zur Behandlung in die Medizinische Klinik Tübingen aufgenommen. In der finalen konditionalen logistischen Regressionsanalyse (Schritt III Model) wurden vier unabhängige Risikofaktoren ermittelt: Anwendung von Harnwegskathetern (OR 21.04, 95% KI 3.67-120.57, p-Wert < 0.0001) Anwendung von zentralvenösen Kathetern (OR 7.41, 95% KI 1.98-27.68, p-Wert 0.0008), C-reaktives Protein >10 mg/dl (OR 7.63, 95% KI 1.81-29.85, p-Wert 0.0015), Gebrauch von Ciprofloxacin (OR 5.53, 95% KI 1.11-27.53, p-Wert 0.025).

Mithilfe der vier unabhängigen Risikofaktoren wurde ein „Clinical Risk Score“ (CRS) konstruiert. Dieser dient der Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine Besiedlung mit einem XDR-PA. Hochrisikopatienten (im CRS > 36 Punkte) sollten zweimal wöchentlich gescreent werden, Niedrigrisikopatienten (im CRS < 36 Punkte) jedoch nur einmal alle zwei Wochen. Der CRS sollte wöchentlich bei allen Patienten evaluiert werden. Bei Nachweis einer Besiedlung mit einem XDR-PA müssten umgehend Maßnahmen zur Infektionskontrolle eingeleitet werden (KRINKO 2012).

6. Literaturverzeichnis

- Agodi, A., M. Barchitta, R. Cipresso, L. Giaquinta, M. A. Romeo and C. Denaro (2007). "Pseudomonas aeruginosa carriage, colonization, and infection in ICU patients." Intensive Care Med **33**(7): 1155-1161.
- Alyaseen, S. A., K. E. Piper, M. S. Rouse, J. M. Steckelberg and R. Patel (2005). "Selection of cross-resistance following exposure of Pseudomonas aeruginosa clinical isolates to ciprofloxacin or cefepime." Antimicrob Agents Chemother **49**(6): 2543-2545.
- Anwar, H., J. L. Strap, K. Chen and J. W. Costerton (1992). "Dynamic interactions of biofilms of mucoid Pseudomonas aeruginosa with tobramycin and piperacillin." Antimicrob Agents Chemother **36**(6): 1208-1214.
- Berger D. P., E. R., Mertelsmann R. (2014). "Das Rote Buch - Hämatologie und Internistische Onkologie." ecomед MEDIZIN, eine Marke der Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH: 368 ff.
- Berger D. P., E. R., Mertelsmann R. (2014). "Das Rote Buch - Hämatologie und Internistische Onkologie." ecomед MEDIZIN, eine Marke der Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH: 1127 ff.
- Blijlevens, N. M. (2005). "Implications of treatment-induced mucosal barrier injury." Curr Opin Oncol **17**(6): 605-610.
- Blijlevens, N. M., J. P. Donnelly and B. E. De Pauw (2000). "Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: an overview." Bone Marrow Transplant **25**(12): 1269-1278.
- Boersma, R. S., K. S. Jie, A. Verbon, E. C. van Pampus and H. C. Schouten (2008). "Thrombotic and infectious complications of central venous catheters in patients with hematological malignancies." Ann Oncol **19**(3): 433-442.
- Bonten, M. J., D. C. Bergmans, H. Speijer and E. E. Stobberingh (1999). "Characteristics of polyclonal endemicity of Pseudomonas aeruginosa colonization in intensive care units. Implications for infection control." Am J Respir Crit Care Med **160**(4): 1212-1219.
- Bruhn, D. J., R.; Schäfer, H.; Schreiber, S. (2011). "LaborMedizin - Indikationen, Methodik und Laborwerte / Pathophysiologie und Klinik." 3., aktualisierte Auflage Schattauer: 333 ff.
- Cavallo, J. D., R. Fabre, F. Leblanc, M. H. Nicolas-Chanoine, A. Thabaut and B. Groupe d'Etude de la Resistance de Pseudomonas aeruginosa aux (2000). "Antibiotic susceptibility and mechanisms of beta-lactam resistance in 1310 strains of pseudomonas aeruginosa: a French multicentre study (1996)." J Antimicrob Chemother **46**(1): 133-136.
- Celsus A. C., L. T. (2005). "De Medicina - Die medizinische Wissenschaft (Eingeleitet, übersetzt und kommentiert von Thomas Lederer)." WBG Wissen verbindet.
- Charlson, M. E., P. Pompei, K. L. Ales and C. R. MacKenzie (1987). "A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation." J Chronic Dis **40**(5): 373-383.
- Cipriano Souza, R., A. C. Vicente, V. V. Vieira, S. G. Marques, M. Soares, M. C. Moura and R. J. Koifman (2008). "Clindamycin and metronidazole as independent risk factors for nosocomial acquisition of multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa." J Hosp Infect **69**(4): 402-403.
- Dalben, M. F., M. S. Oliveira, C. P. Garcia, R. D. Lobo, S. F. Costa, C. M. Toscano and A. S. Levin (2010). "Swab cultures across three different body sites among carriers of

carbapenem-resistant *P. aeruginosa* and *Acinetobacter* species: a poor surveillance strategy." *J Hosp Infect* **74**(4): 395-396.

Danesh, J., J. G. Wheeler, G. M. Hirschfield, S. Eda, G. Eiriksdottir, A. Rumley, G. D. Lowe, M. B. Pepys and V. Gudnason (2004). "C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease." *N Engl J Med* **350**(14): 1387-1397.

Defez, C., P. Fabbro-Peray, N. Bouziges, A. Gouby, A. Mahamat, J. P. Daures and A. Sotto (2004). "Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infection." *J Hosp Infect* **57**(3): 209-216.

Donlan, R. M. (2001). "Biofilms and device-associated infections." *Emerg Infect Dis* **7**(2): 277-281.

Dreon, D. M., J. L. Slavin and S. D. Phinney (2003). "Oral contraceptive use and increased plasma concentration of C-reactive protein." *Life Sci* **73**(10): 1245-1252.

ECDC (2009). "Annual Publication EARS." [ECDC](#).

EUCAST, E. C. o. A. S.-. "Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters." http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCASR_files/Breakpoint_tables/Breakpoint_table_v_2.0_120221.pdf.

Fonseca, E. L., S. Freitas Fdos and A. C. Vicente (2010). "The colistin-only-sensitive Brazilian *Pseudomonas aeruginosa* clone SP (sequence type 277) is spread worldwide." *Antimicrob Agents Chemother* **54**(6): 2743.

Galenus, G. F. (2015). "Galenus De locis affectis I-II / Galen. Über das Erkennen erkrankter Körperteile I-II: Edidit, in linguam Germanicam, commentatus est (Corpus Medicorum Graecorum)." *de Gruyter* 337 ff.

Gaynes, R., J. R. Edwards and S. National Nosocomial Infections Surveillance (2005). "Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli." *Clin Infect Dis* **41**(6): 848-854.

Geserick, R., H. Lichtenberg & A. Lück (2006). "Von der Forschung in die Versorgung." *Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) Referat für Öffentlichkeitsarbeit*: 51-53.

Gilbert, D. N., S. J. Kohlhepp, K. A. Slama, G. Grunkemeier, G. Lewis, R. J. Dworkin, S. E. Slaughter and J. E. Leggett (2001). "Phenotypic resistance of *Staphylococcus aureus*, selected *Enterobacteriaceae*, and *Pseudomonas aeruginosa* after single and multiple in vitro exposures to ciprofloxacin, levofloxacin, and trovafloxacin." *Antimicrob Agents Chemother* **45**(3): 883-892.

Giske, C. G., B. Libisch, C. Colinson, E. Scoulica, L. Pagani, M. Fuzi, G. Kronvall and G. M. Rossolini (2006). "Establishing clonal relationships between VIM-1-like metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* strains from four European countries by multilocus sequence typing." *J Clin Microbiol* **44**(12): 4309-4315.

Hahn, H., D. Falke, S. H. E. Kaufmann & U. U. (2004). "Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 5." 280-284.

Hahn, H., D. Falke, S. H. E. Kaufmann & U. U. (2009). "Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie." 6. komplett überarbeitete Auflage ed. Heidelberg: Springer.

Hall-Stoodley, L., J. W. Costerton and P. Stoodley (2004). "Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases." *Nat Rev Microbiol* **2**(2): 95-108.

Harris, A. D., T. B. Karchmer, Y. Carmeli and M. H. Samore (2001). "Methodological principles of case-control studies that analyzed risk factors for antibiotic resistance: a systematic review." Clin Infect Dis **32**(7): 1055-1061.

Harris, A. D., M. H. Samore, M. Lipsitch, K. S. Kaye, E. Perencevich and Y. Carmeli (2002). "Control-group selection importance in studies of antimicrobial resistance: examples applied to *Pseudomonas aeruginosa*, Enterococci, and *Escherichia coli*." Clin Infect Dis **34**(12): 1558-1563.

Henriksen, M., J. Jahnsen, I. Lygren, N. Stray, J. Sauar, M. H. Vatn, B. Moum and I. S. Group (2008). "C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study." Gut **57**(11): 1518-1523.

Hirsch, E. B. and V. H. Tam (2010). "Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection on patient outcomes." Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res **10**(4): 441-451.

Hota, S., Z. Hirji, K. Stockton, C. Lemieux, H. Dedier, G. Wolfaardt and M. A. Gardam (2009). "Outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* colonization and infection secondary to imperfect intensive care unit room design." Infect Control Hosp Epidemiol **30**(1): 25-33.

Jalal, S., O. Ciofu, N. Hoiby, N. Gotoh and B. Wretling (2000). "Molecular mechanisms of fluoroquinolone resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients." Antimicrob Agents Chemother **44**(3): 710-712.

Johnson, J. K., G. Smith, M. S. Lee, R. A. Venezia, O. C. Stine, J. P. Nataro, W. Hsiao and A. D. Harris (2009). "The role of patient-to-patient transmission in the acquisition of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* colonization in the intensive care unit." J Infect Dis **200**(6): 900-905.

Kang, C. I., S. H. Kim, H. B. Kim, S. W. Park, Y. J. Choe, M. D. Oh, E. C. Kim and K. W. Choe (2003). "*Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome." Clin Infect Dis **37**(6): 745-751.

Kaptoge, S., E. Di Angelantonio, G. Lowe, M. B. Pepys, S. G. Thompson, R. Collins and J. Danesh (2010). "C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis." Lancet **375**(9709): 132-140.

Karow, T. (2012). "Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie." 717 ff.

Klevens, R. M., J. R. Edwards, R. P. Gaynes and S. National Nosocomial Infections Surveillance (2008). "The impact of antimicrobial-resistant, health care-associated infections on mortality in the United States." Clin Infect Dis **47**(7): 927-930.

Kohler, T., M. Michea-Hamzehpour, S. F. Epp and J. C. Pechere (1999). "Carbapenem activities against *Pseudomonas aeruginosa*: respective contributions of OprD and efflux systems." Antimicrob Agents Chemother **43**(2): 424-427.

Köhler W., H. J. E., B. Fleischer, R. Marra, H. Pfister, G. Pulverer (2001). "Medizinische Mikrobiologie. 8.": 350-352.

Kramer, A., I. Schwebke and G. Kampf (2006). "How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review." BMC Infect Dis **6**: 130.

KRINKO (2012). "Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen/

- Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI)." Bundesgesundheitsblatt 2012 Springer-Verlag 1311 ff.
- Laarman, A. J., B. W. Bardoel, M. Ruyken, J. Fernie, F. J. Milder, J. A. van Strijp and S. H. Rooijackers (2012). "Pseudomonas aeruginosa alkaline protease blocks complement activation via the classical and lectin pathways." J Immunol **188**(1): 386-393.
- Le Gall, J. R., S. Lemeshow and F. Saulnier (1993). "A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study." JAMA **270**(24): 2957-2963.
- Lee, M. F., C. F. Peng, H. J. Hsu and Y. H. Chen (2008). "Molecular characterisation of the metallo-beta-lactamase genes in imipenem-resistant Gram-negative bacteria from a university hospital in southern Taiwan." Int J Antimicrob Agents **32**(6): 475-480.
- Li, J., J. Turnidge, R. Milne, R. L. Nation and K. Coulthard (2001). "In vitro pharmacodynamic properties of colistin and colistin methanesulfonate against Pseudomonas aeruginosa isolates from patients with cystic fibrosis." Antimicrob Agents Chemother **45**(3): 781-785.
- Li, Y. J., Z. M. Li, Y. Xia, J. J. Huang, H. Q. Huang, Z. J. Xia, T. Y. Lin, S. Li, X. Y. Cai, Z. J. Wu-Xiao and W. Q. Jiang (2013). "Serum C-reactive protein (CRP) as a simple and independent prognostic factor in extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type." PLoS One **8**(5): e64158.
- Liew, Y. X., T. T. Tan, W. Lee, J. L. Ng, D. Q. Chia, G. C. Wong and A. L. Kwa (2013). "Risk factors for extreme-drug resistant Pseudomonas aeruginosa infections in patients with hematologic malignancies." Am J Infect Control **41**(2): 140-144.
- Liu, S., J. Ren, Q. Xia, X. Wu, G. Han, H. Ren, D. Yan, G. Wang, G. Gu and J. Li (2013). "Preliminary case-control study to evaluate diagnostic values of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in differentiating active Crohn's disease from intestinal lymphoma, intestinal tuberculosis and Behcet's syndrome." Am J Med Sci **346**(6): 467-472.
- Lodise, T. P., Jr., N. Patel, A. Kwa, J. Graves, J. P. Furuno, E. Graffunder, B. Lomaestro and J. C. McGregor (2007). "Predictors of 30-day mortality among patients with Pseudomonas aeruginosa bloodstream infections: impact of delayed appropriate antibiotic selection." Antimicrob Agents Chemother **51**(10): 3510-3515.
- Lodise, T. P., C. D. Miller, J. Graves, J. P. Furuno, J. C. McGregor, B. Lomaestro, E. Graffunder and L. A. McNutt (2007). "Clinical prediction tool to identify patients with Pseudomonas aeruginosa respiratory tract infections at greatest risk for multidrug resistance." Antimicrob Agents Chemother **51**(2): 417-422.
- Magiorakos, A. P., A. Srinivasan, R. B. Carey, Y. Carmeli, M. E. Falagas, C. G. Giske, S. Harbarth, J. F. Hindler, G. Kahlmeter, B. Olsson-Liljequist, D. L. Paterson, L. B. Rice, J. Stelling, M. J. Struelens, A. Vatopoulos, J. T. Weber and D. L. Monnet (2012). "Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance." Clin Microbiol Infect **18**(3): 268-281.
- Medici, V. (2005). "Studententypen: Prospektive und retrospektive Studien." Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Mentzelopoulos, S. D., M. Pratikaki, E. Platsouka, H. Kraniotaki, D. Zervakis, A. Koutsoukou, S. Nanas, O. Paniara, C. Roussos, E. Giamarellos-Bourboulis, C. Routsis and

S. G. Zakyntinos (2007). "Prolonged use of carbapenems and colistin predisposes to ventilator-associated pneumonia by pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*." Intensive Care Med **33**(9): 1524-1532.

Micek, S. T., A. E. Lloyd, D. J. Ritchie, R. M. Reichley, V. J. Fraser and M. H. Kollef (2005). "Pseudomonas aeruginosa bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment." Antimicrob Agents Chemother **49**(4): 1306-1311.

Moller, T., N. Borregaard, M. Tvede and L. Adamsen (2005). "Patient education--a strategy for prevention of infections caused by permanent central venous catheters in patients with haematological malignancies: a randomized clinical trial." J Hosp Infect **61**(4): 330-341.

Montero, M., M. Sala, M. Riu, F. Belvis, M. Salvado, S. Grau, J. P. Horcajada, F. Alvarez-Lerma, R. Terradas, M. Orozco-Levi, X. Castells and H. Knobel (2010). "Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. Impact of antibiotic use in a double case-control study." Eur J Clin Microbiol Infect Dis **29**(3): 335-339.

Moolenaar, R. L., J. M. Crutcher, V. H. San Joaquin, L. V. Sewell, L. C. Hutwagner, L. A. Carson, D. A. Robison, L. M. Smithee and W. R. Jarvis (2000). "A prolonged outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* in a neonatal intensive care unit: did staff fingernails play a role in disease transmission?" Infect Control Hosp Epidemiol **21**(2): 80-85.

Morehead, R. S. and S. J. Pinto (2000). "Ventilator-associated pneumonia." Arch Intern Med **160**(13): 1926-1936.

Murray, P. R. B., Ellen Jo; Jorgensen, James H.; Landry, Marie Louise; Pfaller, Michael A. (2007). "Manual of Clinical Microbiology, 9 th Edition." **1**: 734-743.

National Nosocomial Infections Surveillance, S. (2004). "Data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004." Am J Infect Control **32**(8): p.441-451.

Nouer, S. A., M. Nucci, M. P. de-Oliveira, F. L. Pellegrino and B. M. Moreira (2005). "Risk factors for acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM metallo-beta-lactamase." Antimicrob Agents Chemother **49**(9): 3663-3667.

Nseir, S., C. Blazejewski, R. Lubret, F. Wallet, R. Courcol and A. Durocher (2011). "Risk of acquiring multidrug-resistant Gram-negative bacilli from prior room occupants in the intensive care unit." Clin Microbiol Infect **17**(8): 1201-1208.

O'Grady, N. P., M. Alexander, E. P. Dellinger, J. L. Gerberding, S. O. Heard, D. G. Maki, H. Masur, R. D. McCormick, L. A. Mermel, M. L. Pearson, Raad, II, A. Randolph, R. A. Weinstein and C. Healthcare Infection Control Practices Advisory (2002). "Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections." Infect Control Hosp Epidemiol **23**(12): 759-769.

Onkopedia (2017). "Charlson Komorbiditäts-Index." Onkopedia.

Paramythiotou, E., J. C. Lucet, J. F. Timsit, D. Vanjak, C. Paugam-Burtz, J. L. Trouillet, S. Belloc, N. Kassis, A. Karabinis and A. Andreumont (2004). "Acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients in intensive care units: role of antibiotics with antipseudomonal activity." Clin Infect Dis **38**(5): 670-677.

Pena, C., S. Gomez-Zorrilla, C. Suarez, M. A. Dominguez, F. Tubau, O. Arch, A. Oliver, M. Pujol and J. Ariza (2012). "Extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk of bloodstream infection in hospitalized patients." Eur J Clin Microbiol Infect Dis **31**(10): 2791-2797.

Pena, C., C. Suarez, F. Tubau, A. Dominguez, M. Sora, M. Pujol, F. Gudiol and J. Ariza (2009). "Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: factors influencing multidrug-

resistant acquisition in non-critically ill patients." Eur J Clin Microbiol Infect Dis **28**(5): 519-522.

Pereira, G. H., A. S. Levin, H. B. Oliveira and M. L. Moretti (2008). "Controlling the clonal spread of *Pseudomonas aeruginosa* infection." Infect Control Hosp Epidemiol **29**(6): 549-552.

Petignat, C., P. Francioli, I. Nahimana, A. Wenger, J. Bille, M. D. Schaller, J. P. Revelly, G. Zanetti and D. S. Blanc (2006). "Exogenous sources of *pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit patients: implementation of infection control measures and follow-up with molecular typing." Infect Control Hosp Epidemiol **27**(9): 953-957.

Pitout, J. D., D. B. Gregson, L. Poirel, J. A. McClure, P. Le and D. L. Church (2005). "Detection of *Pseudomonas aeruginosa* producing metallo-beta-lactamases in a large centralized laboratory." J Clin Microbiol **43**(7): 3129-3135.

Poole, K. (2005). "Aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa*." Antimicrob Agents Chemother **49**(2): 479-487.

Raad, II, D. C. Hohn, B. J. Gilbreath, N. Suleiman, L. A. Hill, P. A. Brusco, K. Marts, P. F. Mansfield and G. P. Bodey (1994). "Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile barrier precautions during insertion." Infect Control Hosp Epidemiol **15**(4 Pt 1): 231-238.

Rahal, J. J., C. Urban, D. Horn, K. Freeman, S. Segal-Maurer, J. Maurer, N. Mariano, S. Marks, J. M. Burns, D. Dominick and M. Lim (1998). "Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*." JAMA **280**(14): 1233-1237.

Rasmussen, B. S., N. Christensen, J. Sorensen, F. S. Rosenvinge, H. J. Kolmos and M. N. Skov (2015). "Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia in a haematology department." Dan Med J **62**(4): A5040.

Renz, H. (2014). "Praktische Labordiagnostik - Lehrbuch zur Labormedizin, klinischen Chemie und Hämatologie." 2., aktualisierte Auflage de Gruyter: 213 ff.

RKI (2011). "Definition nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen)." 7. Auflage, Robert Koch-Institut, Berlin: 5 ff.

RKI (2011). "Deutsche Nationale Punkt-Prävalenzstudie zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika Anwendung 2011 Abschlussbericht." Robert Koch-Institut, Berlin: 23-27.

Samonis, G., K. Z. Vardakas, D. P. Kofteridis, D. Dimopoulou, A. M. Andrianaki, I. Chatzinikolaou, E. Katsanevaki, S. Maraki and M. E. Falagas (2014). "Characteristics, risk factors and outcomes of adult cancer patients with extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections." Infection **42**(4): 721-728.

Santella, G., S. Pollini, J. D. Docquier, A. I. Mereuta, G. Gutkind, G. M. Rossolini and M. Radice (2010). "Intercontinental dissemination of IMP-13-producing *Pseudomonas aeruginosa* belonging in sequence type 621." J Clin Microbiol **48**(11): 4342-4343.

Schechner, V., V. Nobre, K. S. Kaye, M. Leshno, M. Giladi, P. Rohner, S. Harbarth, D. J. Anderson, A. W. Karchmer, M. J. Schwaber and Y. Carmeli (2009). "Gram-negative bacteremia upon hospital admission: when should *Pseudomonas aeruginosa* be suspected?" Clin Infect Dis **48**(5): 580-586.

Sonis, S. T. (1998). "Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity." Oral Oncol **34**(1): 39-43.

Srinivasan, A., L. L. Wolfenden, X. Song, K. Mackie, T. L. Hartsell, H. D. Jones, G. B. Diette, J. B. Orens, R. C. Yung, T. L. Ross, W. Merz, P. J. Scheel, E. F. Haponik and T. M. Perl (2003). "An outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections associated with flexible bronchoscopes." N Engl J Med **348**(3): 221-227.

Suarez, C., C. Pena, O. Arch, M. A. Dominguez, F. Tubau, C. Juan, L. Gavaldà, M. Sora, A. Oliver, M. Pujol and J. Ariza (2011). "A large sustained endemic outbreak of multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*: a new epidemiological scenario for nosocomial acquisition." BMC Infect Dis **11**: 272.

Tacconelli, E., M. A. Cataldo, S. J. Dancer, G. De Angelis, M. Falcone, U. Frank, G. Kahlmeter, A. Pan, N. Petrosillo, J. Rodriguez-Bano, N. Singh, M. Venditti, D. S. Yokoe, B. Cookson and M. European Society of Clinical (2014). "ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients." Clin Microbiol Infect **20** **Suppl 1**: 1-55.

Tacconelli, E., M. Tumbarello, S. Bertagnolio, R. Cifton, T. Spanu, G. Fadda and R. Cauda (2002). "Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: analysis of trends in prevalence and epidemiology." Emerg Infect Dis **8**(2): 220-221.

Thuong, M., K. Arvaniti, R. Ruimy, P. de la Salmoniere, A. Scanvic-Hameg, J. C. Lucet and B. Regnier (2003). "Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* and risk factors for carriage acquisition in an intensive care unit." J Hosp Infect **53**(4): 274-282.

Tillett, W. S. and T. Francis (1930). "Serological Reactions in Pneumonia with a Non-Protein Somatic Fraction of Pneumococcus." J Exp Med **52**(4): 561-571.

Troppan, K. T., K. Schlick, A. Deutsch, T. Melchardt, A. Egle, T. Stojakovic, C. Beham-Schmid, L. Weiss, D. Neureiter, K. Wenzl, R. Greil, P. Neumeister and M. Pichler (2014). "C-reactive protein level is a prognostic indicator for survival and improves the predictive ability of the R-IPI score in diffuse large B-cell lymphoma patients." Br J Cancer **111**(1): 55-60.

Tübingen, U. (2013). "Klinikkompass - Informationen für Patienten rund um den Klinikaufenthalt." Presse- und Öffentlichkeitsarbeit 2013: 11. Auflage 04/2013.

Tumbarello, M., E. Repetto, E. M. Treccarichi, C. Bernardini, G. De Pascale, A. Parisini, M. Rossi, M. P. Molinari, T. Spanu, C. Viscoli, R. Cauda and M. Bassetti (2011). "Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: risk factors and mortality." Epidemiol Infect **139**(11): 1740-1749.

Tumbarello, M., T. Spanu, M. Caira, E. M. Treccarichi, L. Laurenti, E. Montuori, L. Fianchi, F. Leone, G. Fadda, R. Cauda and L. Pagano (2009). "Factors associated with mortality in bacteremic patients with hematologic malignancies." Diagn Microbiol Infect Dis **64**(3): 320-326.

van der Velden, W. J., N. M. Blijlevens, T. Feuth and J. P. Donnelly (2009). "Febrile mucositis in haematopoietic SCT recipients." Bone Marrow Transplant **43**(1): 55-60.

Vandenbroucke, J. P., E. von Elm, D. G. Altman, P. C. Gotzsche, C. D. Mulrow, S. J. Pocock, C. Poole, J. J. Schlesselman, M. Egger and S. Initiative (2007). "Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration." PLoS Med **4**(10): e297.

Vollaard, E. J. and H. A. Clasener (1994). "Colonization resistance." Antimicrob Agents Chemother **38**(3): 409-414.

Voor In 't Holt, A. F., J. A. Severin, E. M. Lesaffre and M. C. Vos (2014). "A systematic review and meta-analyses show that carbapenem use and medical devices are the leading risk factors for carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*." Antimicrob Agents Chemother **58**(5): 2626-2637.

Weiß, R. (2013). "Basiswissen Medizinische Statistik, 6 Auflage."

WHO (2013). "Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2014." WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.

Willmann, M., A. M. Klimek, W. Vogel, J. Liese, M. Marschal, I. B. Autenrieth, S. Peter and M. Buhl (2014). "Clinical and treatment-related risk factors for nosocomial colonisation with extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a haematological patient population: a matched case control study." BMC Infect Dis **14**(1): 650.

Willmann, M., M. Marschal, F. Holzl, K. Schroppel, I. B. Autenrieth and S. Peter (2013). "Time series analysis as a tool to predict the impact of antimicrobial restriction in antibiotic stewardship programs using the example of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*." Antimicrob Agents Chemother **57**(4): 1797-1803.

Wisplinghoff, H., H. Seifert, R. P. Wenzel and M. B. Edmond (2003). "Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States." Clin Infect Dis **36**(9): 1103-1110.

Xie, J., X. Ma, Y. Huang, M. Mo, F. Guo, Y. Yang and H. Qiu (2014). "Value of American Thoracic Society guidelines in predicting infection or colonization with multidrug-resistant organisms in critically ill patients." PLoS One **9**(3): e89687.

Yen, M. L., C. Y. Yang, B. L. Yen, Y. L. Ho, W. C. Cheng and C. H. Bai (2006). "Increased high sensitivity C-reactive protein and neutrophil count are related to increased standard cardiovascular risk factors in healthy Chinese men." Int J Cardiol **110**(2): 191-198.

Zampelas, A., D. B. Panagiotakos, C. Pitsavos, C. Chrysohoou and C. Stefanadis (2004). "Associations between coffee consumption and inflammatory markers in healthy persons: the ATTICA study." Am J Clin Nutr **80**(4): 862-867.

7. Anhang

Tabelle 10: Schritt II Model: Multivariate Risikoanalyse für Fall- und Kontrollpatienten; Odds Ratio für die Kolonisation mit XDR-PA

Variable	Fälle (n=31)	Kontrollen (n=93)	OR (95% CI)	p-Wert
Anwendung von Antibiotika , %	31 (100%)	73 (78.5%)	n.a.	0.003*
- Dauer der Anwendung in Tagen, (median, IQR)	15 (8-27)	8 (1-24)	0.9811 (0.944-1.0189)	0.32
- Gesamtdosis von AB in DDD, (median, IQR)	34.31 (11-56.83)	11.67 (0.5-43.86)	0.9949 (0.9809-1.0091)	0.48
Anwendung von Piperacillin/Tazobactam , %	20 (64.5%)	46 (49.5%)	0.89 (0.27-2.94)	0.85
- Dauer der Anwendung in Tagen (mean, range)	5.26 (0-20)	3.78 (0-26)	0.99 (0.89-1.11)	0.89
- Gesamtdosis in DDD (mean, range)	4.57 (0-15.43)	3.21 (0-19.29)	1.01 (0.88-1.16)	0.88
Anwendung von Meropenem , %	21 (67.7%)	30 (32.3%)	3.1 (0.66-14.51)	0.13
- Dauer der Anwendung in Tagen (mean, range)	8.55 (0-66)	5.95 (0-59)	0.96 (0.9-1.02)	0.14
- Gesamtdosis in DDD (mean, range)	11.53 (0-97.5)	8.32 (0-85)	0.97 (0.93-1.01)	0.13
Anwendung von Ciprofloxacin , %	8 (25.8%)	11 (11.8%)	5.53 (1.11-27.53)	0.025
- Dauer der Anwendung in Tagen (mean, range)	1.35 (0-8)	1.06 (0-21)	1.01 (0.88-1.16)	0.88
- Gesamtdosis in DDD (mean, range)	1.35 (0-12.8)	0.96 (0-18.25)	1.01 (0.87-1.17)	0.91
Anwendung von Levofloxacin , %	15 (48.4%)	35 (37.6%)	1.25 (0.37-4.18)	0.71
- Dauer der Anwendung in Tagen (mean, range)	5.87 (0-43)	6.7 (0-67)	0.96 (0.9-1.02)	0.13
- Gesamtdosis in DDD (mean, range)	5.65 (0-43)	6.43 (0-67)	0.95 (0.89-1.02)	0.14
Anwendung von Ceftazidim , %	10 (32.3%)	5 (5.4%)	4.28 (0.74-24.77)	0.09
- Dauer der Anwendung in Tagen (mean, range)	3.81 (0-25)	0.28 (0-11)	1.23 (1-1.51)	0.023
- Gesamtdosis in DDD (mean, range)	3.45 (0-35)	0.21 (0-6.25)	1.3 (0.98-1.71)	0.02
Anwendung von Cefepim , %	2 (6.5%)	0 (0%)	n.a.	n.a.
Anwendung von Gentamicin , %	2 (6.5%)	0 (0%)	n.a.	n.a.
Anwendung von Tobramycin , %	0 (0%)	0 (0%)	n.a.	n.a.
Anwendung von Amakacin , %	0 (0%)	0 (0%)	n.a.	n.a.
Anwendung von Cotrimoxazol , %	21 (67.7%)	51 (54.8%)	1.16 (0.29-4.67)	0.84
- Dauer der Anwendung in Tagen (mean, range),	3.1 (0-10)	2.3 (0-14)	0.99 (0.85-1.16)	0.92
- Gesamtdosis in DDD (mean, range)	1.82 (0-5)	1.57 (0-23)	0.92 (0.73-1.16)	0.44

Anwendung von Erythromycin , %	0 (0%)	0 (0%)	n.a.	n.a.
Anwendung von Clarithromycin , %	6 (19.4%)	11 (11.8%)	1 (0.21-4.7)	0.99
- Dauer der Anwendung in Tagen (mean, range)	1.74 (0-14)	0.57 (0-13)	1.09 (0.9-1.32)	0.38
- Gesamtdosis in DDD (mean, range)	1.94 (0-14)	0.73 (0-17.5)	1.06 (0.91-1.25)	0.44
Anwendung von Azithromycin , %	0 (0%)	0 (0%)	n.a.	n.a.
Anwendung von Doxycyclin , %	1 (3.2%)	0 (0%)	n.a.	n.a.
Anwendung von Metronidazol , %	10 (32.3%)	13 (14%)	1.75 (0.51-6)	0.37
- Dauer der Anwendung in Tagen (mean, range)	3.48 (0-27)	1.28 (0-27)	1.02 (0.93-1.12)	0.67
- Gesamtdosis in DDD (mean, range)	2.81 (0-19)	1.14 (0-24.8)	1.02 (0.92-1.13)	0.74
Anwendung von Vancomycin , %	7 (22.6%)	18 (19.4%)	2.03 (0.35-11.88)	0.42
- Dauer der Anwendung in Tagen (mean, range)	2.22 (0-24)	2.66 (0-46)	0.96 (0.87-1.06)	0.4
- Gesamtdosis in DDD (mean, range)	1.65 (0-20.5)	1.96 (0-34)	0.95 (0.84-1.07)	0.36
Anwendung von Rifampicin , %	0 (0%)	0 (0%)	n.a.	n.a.
Anwendung von Clindamycin , %	4 (12.9%)	6 (6.5%)	1.13 (0.23-5.6)	0.88
- Dauer der Anwendung in Tagen (mean, range)	0.97 (0-17)	0.38 (0-8)	0.97 (0.74-1.26)	0.82
- Gesamtdosis in DDD (mean, range)	1.02 (0-21.3)	0.3 (0-7.2)	0.96 (0.74-1.26)	0.81
Anwendung von Cefuroxim , %	3 (9.7%)	4 (4.3%)	n.a.	n.a.
Anwendung von Flucloxacillin , %	1 (3.2%)	0 (0%)	n.a.	n.a.
Anwendung von Aztreonam , %	0 (0%)	0 (0%)	n.a.	n.a.

* p-Wert wurde mit Fischer's exakter Test berechnet

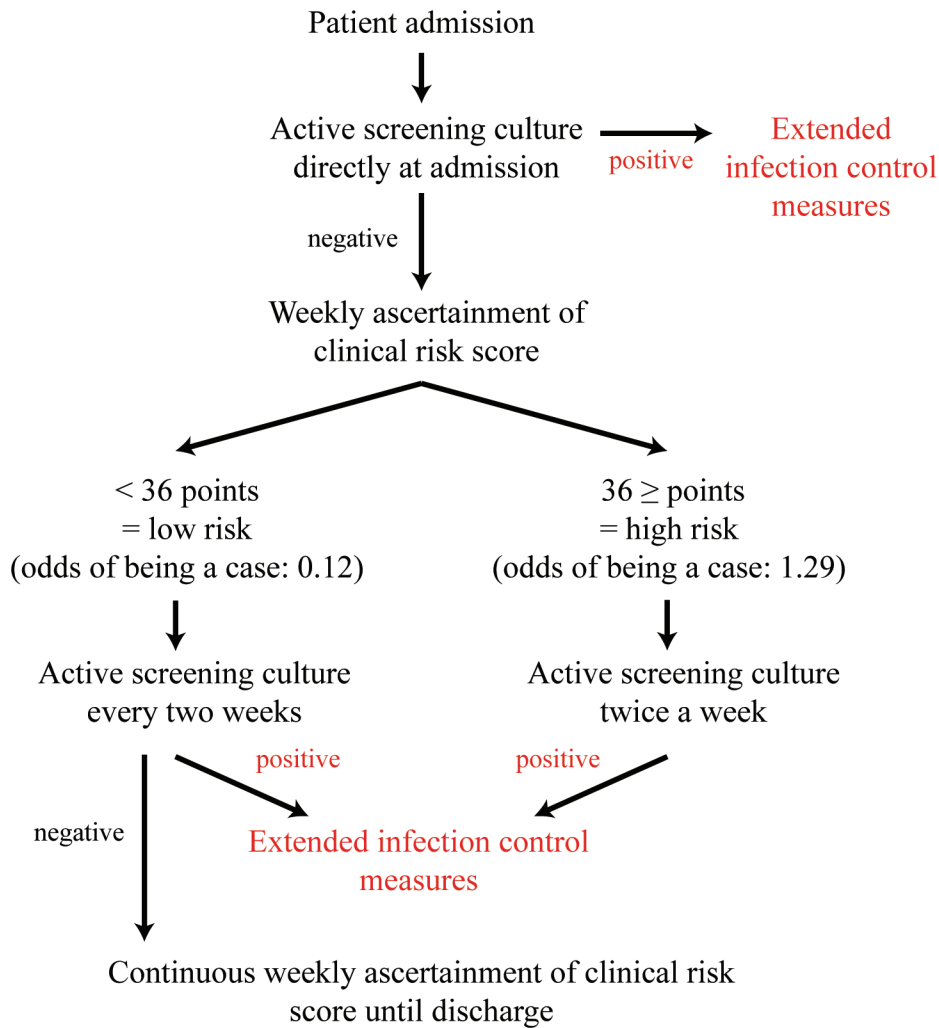
XDR-PA, extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; 95% CI, 95% Konfidenzintervall; IQR, Interquartilabstand; mean, Mittelwert; range, Spannweite; DDD, defined daily dosis; n.a., nicht analysiert; die Odds Ratio für kontinuierliche Variablen (Dauer der Anwendung in Tagen und die Gesamtdosis in DDD) are given per 1 unit increase.

Tabelle 11: Schritt III Model: Multivariate Risikoanalyse für Fallpatienten; Odds Ratio für die Kolonisation mit XDR-PA

Variable	OR (95% CI)	P-value
Model 1 – Antibiotikum		
Zentralvenöser Katheter	7.41 (1.98-27.68)	0.0008
Harnwegskatheter	21.04 (3.67-120.57)	< 0.0001
CRP > 10 mg/dl	7.36 (1.81-29.85)	0.0015
Anwendung von Ciprofloxacin	5.53 (1.11–27.53)	0.025
Model 2 – Dauer der Anwendung		
Zentralvenöser Katheter	6.17 (1.78–21.35)	0.0015
Harnwegskatheter	12.89 (3.05–54.55)	0.0001
CRP > 10 mg/dl	8.69 (2.25–33.59)	0.0003
Anwendung von Ciprofloxacin, in Tagen	1.01 (0.88–1.16) [‡]	0.88
Model 3 – Gesamtdosis		
Zentralvenöser Katheter	6.17 (1.78–21.34)	0.0014
Harnwegskatheter	12.8 (3.04–53.87)	< 0.0001
CRP > 10 mg/dl	8.73 (2.26–33.68)	0.0003
Gesamtdosis von Ciprofloxacin in DDD	1.01 (0.87–1.17) [‡]	0.91

XDR-PA, extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; CRP, C-reactives Protein; DDD, defined daily dose; 95% CI, 95% Konfidenzintervall; ‡ Per 1 unit increase

Abbildung 1: Flussdiagramm zur Durchführung von Active Screening Cultures nach Erhebung des Clinical risk Scores (Willmann, Klimek et al. 2014)



Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm zur Durchführung von Active Screening Cultures nach Erhebung des Clinical risk Scores (Willmann, Klimek et al. 2014)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifizierung 3 MRGN und 4 MRGN auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften

Tabelle 2: Demographische Daten und Basisinformationen

Tabelle 3: Klinische Variablen und Laborwerte mit Definition

Tabelle 4: Darstellung der untersuchten Antibiotika und ihrer Charakteristika

Tabelle 5: Univariate Risikoanalyse für Fall- und Kontrollpatienten; Odds Ratio für die Kolonisation mit XDR-PA

Tabelle 6: Schritt I Model: Multivariate Risikoanalyse für Fallpatienten; Odds Ratio für die Kolonisation mit XDR-PA

Tabelle 7: Schritt II Model: Multivariate Risikoanalyse für Fall- und Kontrollpatienten, mit Darstellung ausgewählter Variablen; Odds Ratio für die Kolonisation mit XDR-PA

Tabelle 8: Schritt III Model: Multivariate Risikoanalyse für Fallpatienten; Odds Ratio für die Kolonisation mit XDR-PA

Tabelle 9: Bildung des "Clinical Risk Scores"

Tabelle 10: Schritt II Model: Multivariate Risikoanalyse für Fall- und Kontrollpatienten; Odds Ratio für die Kolonisation mit XDR-PA

Tabelle 11: Schritt III Model: Multivariate Risikoanalyse für Fallpatienten; Odds Ratio für die Kolonisation mit XDR-PA

Veröffentlichungen

Die Ergebnisse der vorliegenden Doktorarbeit wurden bereits im Jahr 2014 in folgender Publikation veröffentlicht:

M. Willmann, A. M. Klimek, W. Vogel, J. Liese, M. Marschal, I. B. Autenrieth, S. Peter and M. Buhl (2014). *"Clinical and treatment-related risk factors for nosocomial colonisation with extensively drug-resistant Pseudomonas aeruginosa in a haematological patient population: a matched case control study."* BMC Infect Dis **14**(1): 650.

Erklärung zum Eigenanteil

Fall-Kontroll-Studie zur Untersuchung von Risikofaktoren für Kolonisation mit extensively drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* bei hämatologischen Patienten und Identifizierung eines Scores zur Ermittlung von Hochrisikopatienten

Anna Maria Klimek

Die vorliegende Promotionsarbeit entstand im Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene des Universitätsklinikums Tübingen unter der Betreuung durch den Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Ingo B. Autenrieth.

Die vorliegende Fall-Kontroll-Studie beruht auf einem Konzept von Prof. Dr. med. Matthias Willmann.

Die Erhebung der Daten erfolgte nach Einarbeitung durch Frau Dr. med Iris Kuebart, Peter Kühnel und Prof. Dr. med. Matthias Willmann eigenständig durch mich.

Die statistische Auswertung erfolgte in enger Zusammenarbeit durch Herrn Prof. Dr. med. Matthias Willmann.

Die Literaturrecherche, sowie die Erstellung der vorliegenden Promotionsarbeit erfolgte ausschließlich durch mich. Hiermit versichere ich, Anna Maria Klimek, das Manuskript eigenständig, ohne Fremde Hilfe und nur mit der angegebenen Literatur, erstellt zu haben. Korrekturvorschläge wurden von Herrn Prof. Dr. med. Matthias Willmann und Frau Elisabeth Schachinger gemacht.

Danksagung

Ganz besonderer Dank gilt allen Beteiligten an der Studie, die auf verschiedenste Art und Weise das Projekt vorangebracht und unterstützt haben.

Mein größter Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Matthias Willmann für die Annahme als Doktorandin und das Erarbeiten des Konzepts der Studie. Prof. Dr. med. Matthias Willmann stand mir immer zur Seite mit seiner wissenschaftlichen Expertise und steten Zuversicht. Nur durch seine Hilfe konnte diese Dissertation in diesem Rahmen gelingen.

Weiterhin möchte ich mich herzlich bedanken bei Prof. Dr. med. Lothar Kanz für die Bereitstellung der klinischen Patientendaten. Bei Herrn Prof. Dr. med. Wichard Vogel bedanke ich mich für die gute Zusammenarbeit und die Hilfe bei der Auswahl der Patienten.

Ein großes Dankeschön geht an die Mitarbeiter der Medizinischen Mikrobiologie Tübingen, insbesondere an PD Dr. med. Silke Peter und an Nadine Hoffmann, für die Labordiagnostik und die Bereitstellung der Laborergebnisse.

Zudem bedanke ich mich bei Herrn Peter Kühnel, welcher mir bei EDV-Fragen jeglicher Art behilflich war.

Insbesondere bei Frau Elisabeth Schachinger möchte ich mich bedanken, die in stundenlanger, mühseliger Arbeit die Promotionsarbeit auf Orthographie und Grammatik geprüft hat.

Curriculum vitae

Name: Anna Maria Klimek
Geburtsdatum: 02.10.1987
Geburtsort: Gelsenkirchen

SCHULBILDUNG

1998 - 2007 Annette von Droste Hülshoff Gymnasium in Gelsenkirchen
Abschluss: Abitur am 08.06.2007

1994 - 1998 Grundschule in Gelsenkirchen

STUDIUM

10/11 – 11/15 Klinischer Studienabschnitt, Humanmedizin an der Eberhard Karls Universität Tübingen in Deutschland

Erwerb des Dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung am 19.11.2015
- Note: gut -

10/09 - 10/11 Vorklinischer Abschnitt, Studium der Humanmedizin an der Universität Pécs in Ungarn
- Erwerb des Physikums im Sommer 2011 -

10/08 - 10/09 Studium der Grundschulpädagogik an der Universität Duisburg-Essen

PROMOTION

02/13 - 2018 Am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Eberhard Karls Universität Tübingen

ARBEIT

05/2016 - HEUTE

Kreisklinikum Reutlingen, Abteilung für Innere
Medizin (MED I)

- Ärztin in Weiterbildung für Innere Medizin -