

Fall-Kontroll-Studie zur Identifizierung und Bewertung von
Risikofaktoren bei extensively drug resistant *Pseudomonas*
aeruginosa besiedelten Patienten

Inaugural-Dissertation zur Erlangung
des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Albert Hollstein

2014

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichtstatter: Professor Dr. J.-S. Frick
2. Berichtstatter: Professor Dr. W. Vogel

Widmung

...ich widme diese Arbeit...

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	8
1.1 Pseudomonas aeruginosa	8
1.2 Virulenzfaktoren von Pseudomonas aeruginosa	9
1.3 Nosokomiale Infektionen	11
1.4 Therapie	12
1.5 Resistenzentwicklung	13
1.6 Aufgabenstellung	17
2. Patienten und Methoden	18
2.1 Allgemein	18
2.2 Fallpatienten	18
2.3 Kontrollpatienten	20
2.4 Datenmanagement und Dokumentation	21
2.5 Statistische Datenanalyse	22
3. Ergebnisse	25
3.1 Deskriptive Darstellung der Risikofaktoren	25
3.2 Univariate Risikoanalyse	27
3.3 Multivariate Risikoanalyse	28
4. Diskussion	31
4.1 Allgemeiner Teil	31
4.2 Studiendesign	32
4.3 Risikofaktor Geschlecht	33
4.4 Risikofaktor Alter	33
4.5 Risikofaktor Neutropenie	34
4.6 Risikofaktor Invasive Maßnahmen	36
4.7 Risikofaktor Bronchoalveoläre Lavage	38
4.8 Risikofaktor Dauer der stationären Behandlung	39
4.9 Risikofaktor Intensivpflichtigkeit	40
4.10 Risikofaktor Verlegungen während des Aufenthalts	41

Inhaltsverzeichnis

4.11 Schlussfolgerung.....	42
5. Zusammenfassung.....	46
6. Literaturverzeichnis.....	47
7. Anhang.....	56
Tabellenverzeichnis.....	59
Abbildungsverzeichnis.....	59
Danksagung.....	60
Lebenslauf.....	61

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis:

AprA	Alkalische Protease von <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CF	Zystische Fibrose
DK	Dauerkatheter der Harnblase
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
ESBL	Extended-Spektrum- β -Laktamasen
GI-Trakt	Gastrointestinal-Trakt
GIM	German Imipenemase
HEPA	High-Efficiency Particulate Air
HdM	Haus der Maximalversorgung
IMP	Metallo- β -Laktamase vom Imipenemase-Typ
ITS	Intensivstation
IQR	Interquartilenabstand
KI	Konfidenzintervall
Lj	Lebensjahr
MBL	Metallo- β -Laktamasen
MRPA	Multiresistenter <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
OprD	Outer membrane protein D (Protein D der äußeren Membran)
OR	Odds Ratio (Chancenverhältnis)

Abkürzungsverzeichnis

PA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Pat	Patienten
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.
PDR-PA	Pan drug resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Psi	Extrazelluläres Polysaccharid
PVK	Peripherer Venenkatheter
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
Station A	Peripher Station
Station B	Intensiv Station
VIM	Metallo- β -Laktamase vom Verona Imipenemase-Typ
XDR-PA	Extensively drug resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
ZVK	Zentraler Venenkatheter

1. Einleitung

1.1 *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas (P.) aeruginosa wurde erstmals 1882 von Carle Gessard in Reinkultur gezüchtet (Hof and Dörris 2009). Im Jahre 2000 wurde die gesamte Genomsequenz durch Stover et al (2001) sequenziert. *P. aeruginosa* ist ein gramnegatives aerobes Stäbchen, welches zur Familie der *Pseudomonaceae* gehört. Dieser Nonfermenter ist Oxidase positiv und kann durch Denitrifikation auch anaerob wachsen (Steinmetz 2009). Den Namen *aeruginosus* (lat. grünspanartig) verdankt er dem blaugrünen Eiter, der sich in Wunden findet, welche mit diesem Keim kontaminiert sind. Typisch ist auch der lindenblütenartige Geruch (Aminoacetophenon) infizierter Wunden (Hof and Dörris 2009). Als Untersuchungsmaterial zur Detektion von *P. aeruginosa* können Abstriche aller Art wie Blut, Pus, Bronchialsekret, Stuhl, Urin u. a. verwendet werden (Brandis et al. 1994). *P. aeruginosa*, welcher auch als Nass- oder Pfützenkeim bekannt ist, stellt minimale Ansprüche an die Umgebung und hat eine hohe Umweltpersistenz (Hof and Dörris 2009). Es handelt sich um sehr widerstandsfähige Bakterien und sie können sich fast überall Überlebenschancen sichern. Detektiert werden sie unter anderem im Boden, in

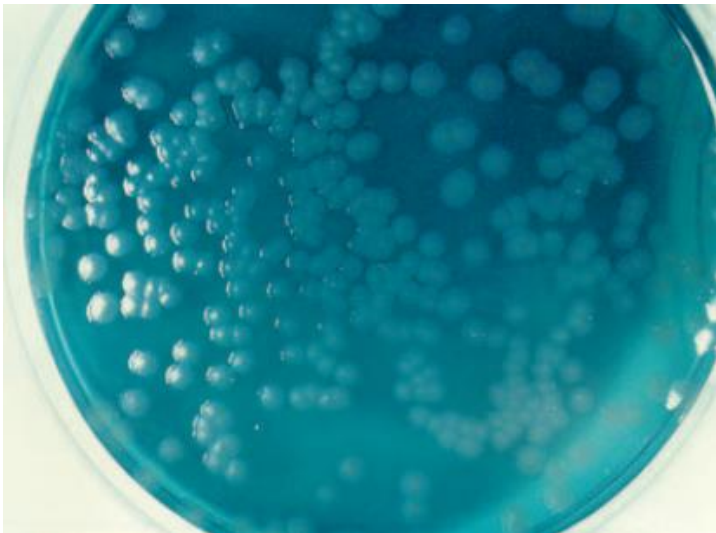


Abbildung 1: *Pseudomonas aeruginosa* in Reinkultur der blaugrüne Farbstoff des Bakteriums färbt das Nährmedium an (Hof and Dörris 2009).

Einleitung

Nahrungsmitteln, Augentropfen, entionisiertem Wasser und ungenügend konzentrierten Desinfektionsmitteln, solange nur genügend Spuren von organischen Substanzen vorhanden sind (Hof and Dörris 2009, Köhler W. 2001, Mims et al. 2006, Hahn et al. 2004). Pseudomonaden sind zwischen 0,5 x 1,0 und 1,5 x 5 µm groß und besitzen eine oder mehrere polare Geißeln. Auch peritriche Begeißelungen wurden unter Kulturbedingungen beobachtet (Köhler W. 2001).

In Bouillonkultur bildet die Bakterienmasse eine Kahmhaut und das blaugrüne Pyocyanin. Fluorescein (Pyoverdin) ist ein weiteres aber unspezifisches Pigment, das von *P. aeruginosa* synthetisiert wird (Steinmetz 2009). Das gelbgrüne Pyoverdin ist die wichtigste Siderophore von *P. aeruginosa*, um Eisen zu importieren (Hannauer et al. 2012).

1.2 Virulenzfaktoren von *Pseudomonas aeruginosa*

Auf bluthaltigen Nährböden ist eine Beta-Hämolyse charakteristisch für *P. aeruginosa*, diese wird durch Phospholipase C, einem hitzestabilen Rhamnolipid, verursacht (Hahn et al. 2004). Weitere Pathogenitätsfaktoren von Pseudomonaden sind Fimbrien. Sie begünstigen die Adhäsion an infektiös oder traumatisch vorgeschädigten Zielzellen (Lorenz and Ohlsen 2012). Pseudomonaden bilden mit alkalischer Protease (AprA) und Elastase wichtige Proteasen, um infiziertes Gewebe zu infiltrieren; die elastolytische Wirkung ist auf LasA (Serinprotease) und LasB (Zink-Metalloprotease) zurückzuführen (Hahn et al. 2004). Durch diese Enzyme werden intrazelluläre Verbindungen zerstört und so unter anderem an der Serosa des Magen-Darm-Trakts Blutungen verursacht. (Meinke et al. 1970).

AprA, ein weiterer Virulenzfaktor von *P. aeruginosa*, hemmt die Phagozytose, das Abtöten durch neutrophile Granulozyten sowie den klassischen und den Lektin abhängigen Weg des Komplementsystems (Laarman et al. 2012).

Weitere Virulenzfaktoren von *P. aeruginosa* sind das Exoenzym S (ADP-Ribosyltransferase) und das Exotoxin A, welches die ADP-Ribosylierung hemmt. Die endogenen Lipopolysaccharide schützen die Pseudomonaden nach

Einleitung

der Gewebepenetration vor der Opsonierung durch Komplement. Im Rahmen einer Sepsis werden systemschädigende Endo- und Exotoxine (Nachweistoxin: Exotoxin A) freigesetzt (Hof and Dörris 2009, Köhler W. 2001).

Mukoide Stämme können zusätzlich Alginate bilden. Alginate ist ein Polymer, das aus Mannuron und Glucuronsäure besteht und von *P. aeruginosa* zur Ausbildung eines Biofilms verwendet wird. Dieser Biofilm schützt den Keim vor Antibiotika und Phagozytose (Köhler W. 2001, Hahn et al. 2004).

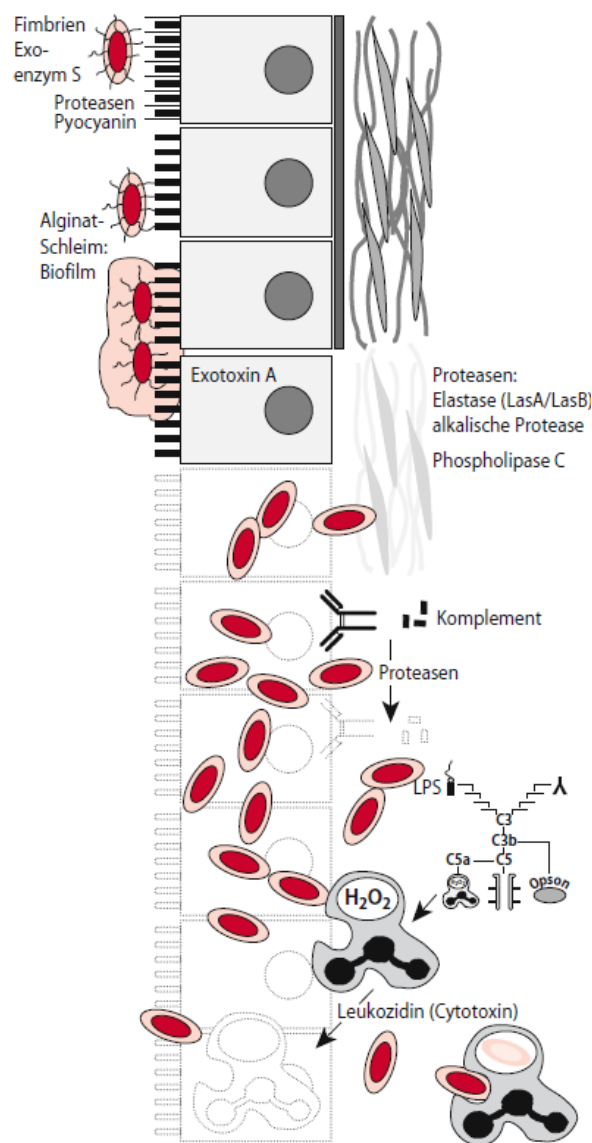


Abbildung 2: Die Pathogenese der *Pseudomonas aeruginosa* Infektion (Hahn et al. 2004).

Ein weiterer Schutzmechanismus von Pseudomonaden ist, dass nicht mukoide Stämme, welche sich in Mukoviszidose (CF) Patienten finden lassen, ein bestimmtes Psl (extrazelluläres Polysaccharid) synthetisieren können. Dieses Psl kann neutrophile Granulozyten daran hindern, Sauerstoffradikale (ROS) zu bilden (Mishra et al. 2012).

1.3 Nosokomiale Infektionen

In der Klinik gewinnt *P. aeruginosa* als nosokomialer Problemkeim immer mehr an Bedeutung. Unter den nosokomialen Infektionen der unteren Atemwege ist *P. aeruginosa* mit 18,1% deutschlandweit bereits auf Platz zwei (Breier et al. 2009, Holtmann and Bobkowski 2008). Weiterhin gefürchtet sind nosokomial katheterassoziierte Infektionen der ableitenden Harnwege (häufigste Primärinfektion 24,7%), Otitis externa, infizierte Brandwunden und nicht zuletzt Bakteriämie mit konsekutiver Sepsis (Horino et al. 2012). Als Verursacher von Septikämien mit besonders schwerwiegendem Verlauf steht *P. aeruginosa* europaweit mit 14% auf Platz zwei (Vincent et al. 2006), korrelierend mit einer bis zu 70%igen Letalitätsrate bei neutropenen Patienten (Höffken and Fricke 2002). Durch *P. aeruginosa* verursachte Bakteriämien betreffen häufig Leukämiepatienten (Horino et al. 2012). Immunkompromittierte Patienten haben demnach ein erhöhtes Risiko an *P. aeruginosa* zu erkranken (Hiramatsu et al. 2012). Weitere prädisponierende Faktoren sind: AIDS, CF, Neutropenie, Verbrennungen sowie die Früh- und Neugeborenenperiode (Köhler W. 2001, Lopez-Medina et al. 2011).

Typische Lokalisation der Keime in Kliniken sind Nassbereiche, Siphons, Leitungswasser, wasserführende medizinische Geräte, Salben, Kontaktlinsenflüssigkeit oder auch Blumenvasen (Trautmann et al. 2009, Hahn et al. 2004, Exner et al. 2007).

Die Wahrscheinlichkeit einer Besiedelung mit *P. aeruginosa* nimmt parallel mit der stationären Behandlung zu. Häufig sind Personal sowie Patienten insbesondere auf der Haut, im Gastrointestinaltrakt oder bei vorliegenden respiratorischen Risikofaktoren (ITS oder CF-Patienten) in den oberen

Einleitung

Atemwegen besiedelt (Schumann 2011). Die Übertragungsarten sind vielseitig. Meistens werden die Keime indirekt über kontaminierte Gegenstände oder medizinisches Personal übertragen, aber auch der direkte Weg von Patient zu Patient ist möglich. Bei 100 Personal/Patienten-Interaktionen (mit MRPA besiedelte Patienten) werden in 17,4% der Fälle die Schutzkleidung oder Schutzhandschuhe des Personals kontaminiert und so können sich bei mangelnder Hygiene die Keime weiter verbreiten (Morgan et al. 2011).

Weitere denkbare Infektionswege sind: Gemeinsam genutzte Nassbereiche bereits infizierter Patienten, iatrogen, Nahrungsmittel oder eine endogene Besiedelung. (Wichelmann 2007, Trupkovic et al. 2012, Hahn et al. 2004). Im Fall einer endogenen Infektion besiedeln die Keime den Respirationstrakt, die Haut oder den Darm und die Invasion kann von dort ihren Ausgang nehmen (Froh 2009, Hahn et al. 2004, Lopez-Medina et al. 2011).

1.4 Therapie

Die Therapieoptionen beschränken sich auf wenige Antibiotika wie bspw. Carbapeneme, Aminoglykoside, Ciprofloxazin, Ureidoaminopenicilline (Piperazillin/Tazobactam) und wenige *P. aeruginosa* wirksame Cephalosporine (Cefepim/Ceftazidim). Die Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG 2011) sehen eine Kombination mit Piperacillin und Tazobactam, oder Ceftazidim mit einem Aminoglykosid vor. Auch die Kombinationen Ceftazidim mit einem Carbapenem oder Ciprofloxacin sind möglich. Optimalerweise therapiert man nach Antibiogramm und kombiniert mehrere Antibiotika miteinander. Die gezielte Monotherapie, basierend auf dem Erregernachweis und dem Antibiogramm, ist der lückenhaften, oft subtherapeutisch dosierten empirischen Therapie, überlegen (Paul et al. 2004). Umso bedenklicher ist, dass häufig die inadäquate Therapie fortgeführt wird (Paul et al. 2004). Unnötig lange Behandlungen mit Breitspektrumantibiotika ohne Deeskalation, sowie der prophylaktische Einsatz von Breitbandantibiotika, sind wegen der Entwicklung von Resistenzen unbedingt zu vermeiden (Hof and Dörris 2009, Mims et al. 2006, Hahn et al. 2004).

1.5 Resistenzentwicklung

Antibiotikaresistenz bedeutet, dass in Anwesenheit eines bis zur Höchstdosis dosierten Antibiotikums weder die Vermehrung noch das Überleben eines Bakteriums beeinflusst wird (Witte and Klare 1999). Die Sequenzierung im Jahr 2000 erbrachte Einblicke in die Grundlage der intrinsischen Resistenzen von *P. aeruginosa*. Mit 6,3 Millionen Basenpaaren und mehr als 5500 Genen besitzen Pseudomonaden ein sehr großes und komplexes Genom (Stover et al. 2000). *P. aeruginosa* enthält einen hohen Anteil an regulatorischen Genen. Weiterhin werden bei Stover et. al. (2000) eine Vielzahl von Genen beschrieben, die den Katabolismus, Transport und Ausstrom von organischen Verbindungen steuern (des Weiteren wurden vier potenziell an der Chemotaxis beteiligte Systeme nachgewiesen). Größe und Komplexität des Genoms spiegeln eine evolutionäre Entwicklung wider, die es dem Keim erlaubt, sich an verschiedene Umgebungen anzupassen und sich den Wirkungen von antimikrobiellen Substanzen zu entziehen (Stover et al. 2000).

Aufgrund der konstitutiven β -Laktamase-Bildung, einem Breitspektrum Effluxsystem und der geringen Permeabilität der äußeren Membran, verfügt *P. aeruginosa* über eine Reihe primärer Antibiotikaresistenzen (Hahn et al. 2004, Li, Barre and Poole 2000, Li, Zhang and Poole 2000). Resistente Pseudomonaden werden durch den Einsatz von Antibiotika selektioniert und können in der Folge zu einer Kolonisation oder Infektion des Patienten führen (Saner et al. 2009a). Resistenzmechanismen sind häufig mit einer verringerten biologischen Fitness assoziiert, da der multiresistente Keim in der Regel langsamer wächst (Gatermann et al. 2010). Nur durch den Selektionsdruck im Rahmen einer Antibiotikatherapie kann sich MRPA gegen sensible Keime durchsetzen (Gatermann et al. 2010). Besonders hoch ist dieses Risiko bei der Therapie mit Fluorchinolonen und Cephalosporinen (Hoffken et al. 2010).

Resistenz durch Übertragung ist die häufigste Form der Resistenzbildung bei Bakterien, sie erfolgt durch sogenannte „mobile Elemente.“ Hierbei handelt es sich entweder um Bereiche des Chromosoms - etwa die Integrons und Transpons - oder um Plasmide, welche außerhalb des Bakteriengenoms liegen

Einleitung

(Darai and Sonntag 2009). Die Verbreitung der erworbenen Resistenzgene erfolgt bei *P. aeruginosa* meist über Plasmide, diese zirkuläre DNA Abschnitte werden extrachromosomal repliziert und können Resistenzdeterminaten oder Virulenzfaktoren enthalten (Hamann 2010). Die Übertragung der Plasmide an Tochterzellen erfolgt vertikal, wohingegen die Übertragung intra- und interspezifisch über Konjugation erfolgt (Henrichfreise 2006). Für den Transfer der Resistenzgene zwischen Genom und Plasmid werden Integrons und Transposons benötigt. Über diesen Weg können problemlos Gene (diese liegen in Genkassetten vor) mobilisiert und akquiriert werden (Henrichfreise 2006). Neue Resistenzen können durch Mutationen entstehen. So kann es beispielsweise zu einer Überexpression von Effluxsystemen kommen, wenn eine Mutation im Repressor des mexAB-oprM Multidrug Efflux Operons (Abb. 3) vorliegt (Symmons et al. 2009). Es genügt der Austausch einer einzigen Aminosäure und der Keim ist wegen des nach außen gerichteten Transports gegen ein breites Spektrum antimikrobieller Substanzen unempfindlich (Evans, Adewoye and Poole 2001, Symmons et al. 2009).

Gegen Imipenem schützt sich *P. aeruginosa* durch den Verlust eines Porins Opr (outer membrane protein) D. Dieser Resistenzmechanismus ist auf eine Mutation im OprD zurückzuführen; Aufgrund dieser Veränderung wird die Membranpermeabilität für basische Aminosäuren verringert (Pai et al. 2001).

Häufige Resistenzmechanismen gegenüber Fluorchinolonen werden durch modifizierte Typ-II-Topoisomerasen der DNA-Gyrase und der Topoisomerase IV verursacht; welche durch Mutationen in den Genen *gyrA*, *gyrB* und *parC* sowie *parE* hervorgerufen werden. Die primäre Zielstruktur der Fluorchinolone ist die A-Untereinheit der DNA-Gyrase (Henrichfreise 2006).

Aminoglykosid modifizierende Enzyme können dazu beitragen, dass die Affinität des Antibiotikums zu seiner Zielstruktur reduziert wird (Götz 2010). Alle Pseudomonaden besitzen eine AmpC- β -Laktamase (Juan et al. 2005).

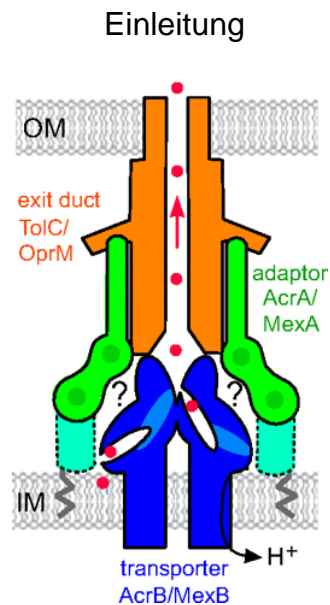


Abbildung 3: Schematische Darstellung der mexAB-oprM Multidrug Efflux Pumpe. OprM ist in der äußeren Membran (OM) verankert. Der an der inneren Membran (IM) verankerte Transporter (MexB) ist über den Adapter (MexA) mit OprM verbunden. So ist *Pseudomonas aeruginosa* wegen des nach außen gerichteten Transports gegen ein breites Spektrum antimikrobieller Substanzen unempfindlich (Symmons et al. 2009).

Eine Überexpression von AmpC- β -Laktamasen wird durch Inaktivierung von AmpD (Amidase) verursacht, so können im Extremfall auch Carbapeneme unwirksam werden (Juan et al. 2005). Zusätzlich zu den chromosomalen AmpC- β -Laktamasen können Pseudomonaden auch erworbene, z. B. PSE- β -Laktamasen, akquirieren. Während diese (PSE-1 oder PSE-4 Gruppe) Pseudomonaden noch gut auf Cephalosporine reagieren, sprechen die ESBL-Bildner (Extended-Spektrum- β -Laktamasen) kaum mehr an (Henrichfreise 2006). Die Therapiemöglichkeiten sind dadurch zunehmend eingeschränkt, weil Pseudomonaden immer neue Varianten von ESBL-Enzyme bilden können (Henrichfreise 2006). Weltweit steigt die Rate an Pseudomonaden, welche über eine Metallo- β -Laktamasen verfügen. Diese werden zur Gruppe der Carbapenemasen gezählt und hydrolysieren sämtliche β -Laktame (bis auf Aztreonam) einschließlich Carbapeneme (Walsh et al. 2005). Ein therapeutisch angewandter Inhibitor für diese Enzyme existiert bisher noch nicht (Walsh et al. 2005).

Es gibt verschiedene Gruppen von Metallo- β -Laktamasen: VIM, IMP, SPM, AIM und GIM. 2002 wurde in Deutschland (Düsseldorf) erstmals eine neue Metallo- β -Laktamasen-Klasse GIM (German Imipenemase) beschrieben. GIM Enzyme weisen eine Homologie zu IMP-1 (43,1), IMP-4 (43,1) und IMP-6 (43,5%) auf.

Einleitung

Mit den VIM-1 (28,8%) und VIM-7 (31,2%) haben die GIM weniger Übereinstimmungen (Henrichfreise 2006).

Der VIM-2 MBL-Typ, der im untersuchten Klinikum isoliert wurde, ist bereits aus Freiburg i. Br. (Götz 2010) sowie aus den Niederlanden (2011) bekannt. Dieser Typ verbreitet sich schnell, denn weiterhin kennt man diese Variante in Europa aus Rumänien (Timișoara), Belgien, Spanien und Frankreich (Van der Bij et al. 2011). Dieser Umstand ist bemerkenswert, denn oftmals haben die IMP und VIM-Varianten eine begrenzte räumliche Verteilung (Cornaglia, Giamarellou and Rossolini 2011). Bei der Variante IMP 8 verhält es sich ähnlich. Bekannt war dieser Typ bisher in Korea, Taiwan, China und anderen asiatischen Ländern bekannt. IMP 8 wurde im Jahr 2010 erstmals in Europa (Portugal) detektiert (Cornaglia et al. 2011). Die meisten dieser MBLs werden über horizontalen Gentransfer, in Form von Genkassetten und Integrons akquiriert und fast alle dieser erworbenen Metallo- β -Laktamasen gehören zur Untergruppe B1 (Cornaglia et al. 2011). Einen Ausblick auf den Entwicklungstrend zeigen *P. aeruginosa* Isolate (77 Isolate aus Tunesien von 60 Patienten), die aus neutropenen Patienten stammen, welche an einer malignen hämatoonkologischen Erkrankung leiden. So treten Resistenzen gegen Piperacillin / Tazobactam (43%), Ceftazidim (31%), Imipenem-Cilastatin (26%), Ciprofloxacin (25%) und Amikacin (26%) bei den getesteten *P. aeruginosa* Isolaten auf (Jeddi et al. 2011). In Deutschland sieht die Resistenzsituation wie folgt aus: Aus 438 Isolaten waren 34% gegen mindestens ein Carbapenem resistent, 13,3% gegen Cephalosporine, 38,8% gegen Ciprofloxacin und 2,9% waren multiresistente Isolate (Götz 2010).

1.6 Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit ist, Risikofaktoren für nosokomiale Infektionen mit extensively drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* in einem HdM (Haus der Maximalversorgung), mithilfe einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie identifizieren und bewerten zu können.

Die Studienpopulation von 100 Patienten umfasst eine Kohorte von 20 Fall- und 80 Kontrollpatienten und hat bei einem Signifikanzniveau von fünf Prozent eine Power von 85 Prozent. Diese Größen wurden zusammen mit dem Biomathematiker Dr. Christoph Meissner (Universität Tübingen) ermittelt, sodass Schlussfolgerungen bezüglich der Risikofaktoren gezogen werden können. Der retrospektive Beobachtungszeitraum erstreckt sich von Januar 2009 bis April 2011. In dieser Arbeit wird die Dokumentation der Fälle, welche an extensively Drug Resistant *Pseudomonas aeruginosa* erkrankten, vervollständigt und in Kooperation mit der betreffenden Abteilung eine Falldefinition erstellt. Anschließend wird eine Fall-Kontroll-Studie durchgeführt und der Einfluss der in Frage kommenden Faktoren wie z. B. Geschlecht, Alter, Aufenthaltsdauer, Neutrophilie, invasive Devices oder Exposition in den einzelnen Klinikbereichen als sogenannte *odds ratio* berechnet. Auf der Grundlage dieser und weiterer Daten sollen die der nosokomialen Übertragung zu Grunde liegenden Mechanismen besser verstanden werden, um effektivere Bekämpfungsstrategien für zukünftige nosokomiale Infektionen mit *P. aeruginosa* entwickeln zu können.

Patienten und Methoden

2.1 Allgemeiner Teil

Da es sich bei der geplanten Datenauswertung um „klinische Untersuchungen am Menschen“ handelt, wurde die Prüfung auf ethische, medizinisch-wissenschaftliche und rechtliche Unbedenklichkeit durch die Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen beantragt (Projektnummer: 627/2011A, am 21.11.2011). Gegen eine anonymisierte Zusammenstellung, Auswertung und Publikation der Daten bestehen seitens der Ethik-Kommission keine Bedenken.

Bei Fall-Kontroll-Studien handelt es sich in der Medizin um epidemiologische Studien. Die Durchführung solcher Studien bedeutet generell, dass bei Betroffenen (Fällen) sowie bei Nichtbetroffenen (Kontrollen) recherchiert wird, ob mögliche Risikofaktoren bzw. Expositionen vorliegen. So besteht die Möglichkeit zu vergleichen, ob in der Fallkohorte bestimmte Risikofaktoren vorlagen, welche sich in der Kontrollgruppe nicht finden lassen. Fall-Kontroll-Studien sollen erklären, inwieweit Zusammenhänge zwischen einzelnen Faktoren und dem Auftreten einer Erkrankung bestehen (Geserick, Lichtenberg and Lück 2006). Fall-Kontroll-Studien sind retrospektive Studien, in welchen Untersuchungs- und Datenmaterial bereits vor Beginn der Studie vorliegen, so ist es möglich nachträglich relevante Punkte zu analysieren (ViaMedici. 2005).

2.2 Fallpatienten

Vor Beginn der Arbeit wurde das Biometrische Institut der Universität Tübingen konsultiert, um die Fallpatientenzahlen (20) und Kontrollpatientenzahlen (80) festzulegen und die Power (85%) bei einem Signifikanzniveau von fünf Prozent zu berechnen. Dann wurden Vorüberlegungen zu Infektions- und Übertragungswegen angestellt. Des Weiteren wurden die relevanten Patienteninformationen festgelegt. Diese bestanden im Wesentlichen aus:

- Name
- Geburtsdatum/Alter

Methodenteil

- Geschlecht
- Fallnummer
- Patientenummer
- Station
- Hauptdiagnose
- Aufnahme datum
- Entlassungsdatum
- Zimmernummer

Die Recherche der Fälle wurde mittels der Software „HyBase-Database“ durchgeführt, welche am betreffenden Klinikum zur Archivierung mikrobiologischer Befunde und Resistenztestungen verwendet wird. Zunächst wurden Patienten ermittelt, die mit *Pseudomonaden* besiedelt waren, welche Resistenzen gegen Ceftazidim als auch gegen Meropenem aufwiesen. Anschließend konnten mittels der Klinikprogramme Swisslab zum Auslesen der Antibiogramme sowie ISH-SAP (Systeme, Anwendungen und Produkte in der Datenverarbeitung) weitere relevante Patientendaten verifiziert werden. Als Fallpatienten kamen nur jene Patienten in Frage, die auf einer peripheren Station (Station A) und/oder auf der Intensivstation (Station B) in einem Haus der Maximalversorgung behandelt wurden. Darüber hinaus wurde vorausgesetzt, dass diese Patienten mit einem *P. aeruginosa* Stamm besiedelt waren, der gegenüber allen standardmäßig verwendeten Antibiotikaklassen (siehe Tabelle 1) resistent war (Antibiogramm Sichtung). So wurden für die Falldefinition wenige Reservemittel, z. B. Cholistin, akzeptiert (siehe Tabelle 1). Extensively Drug Resistant *Pseudomonas aeruginosa* wurde durch ein Expertengremium des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) sowie des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) folgendermaßen definiert: Extensively Drug Resistent (siehe Tabelle 1) ist eine erworbene Resistenz bei welcher *P. aeruginosa* nicht sensibel gegen ein Antibiotikum einer Gruppe, außer in zwei oder weniger Antibiotikagruppen, reagiert (Magiorakos et al. 2011). Insgesamt handelte es sich um 20 sogenannte Fälle.

Methodenteil

Tabelle 1: *Pseudomonas aeruginosa*; Beispiele der antimikrobiellen Empfindlichkeitsprüfung, um die Profile für MDR, XDR und PDR zu definieren. Isolat Nr. 1 ist Pan Drug Resistant, Isolat Nr. 2 ist Extensively Drug Resistant und Isolat Nr. 3 ist Multi Drug Resistant (Magiorakos et al. 2011).

Antibiotikagruppe	Antibiotika	Isolat Nr.1 (PDR)	Isolat Nr.2 (XDR)	Isolat Nr.3 (MDR)
Aminoglykoside	Gentamycin	X	X	
	Tobramycin	X		
	Amikacin	X		
	Netilmicin	X		
Carbapeneme	Imipenem	X	X	X
	Meropenem	X	X	
	Doripenem	X	X	
Cephalosporine	Ceftazidim	X		X
	Cefepim	X	X	
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	X	X	X
	Levofloxacin	X		
Penicilline und β -Laktamase Inhibitoren	Piperacillin-	X		
	Tazobactam			
	Ticarcillin- Clavulansäure	X	X	
Monobactam	Aztreonam	X	X	
Phosphonsäurederivat	Fosfomycin	X		
Polymyxin	Colistin	X		
	Polymycin B	X		
Definitionskriterien für PDR, XDR und MDR bei <i>Pseudomonas Aeruginosa</i>				
X=nicht sensibel gegen das Antibiotika				
MDR: nicht sensibel gegen ein oder mehrere Antibiotika in drei oder mehr Gruppen				
XDR: nicht sensibel gegen ein Antibiotika einer Gruppe, außer in zwei oder weniger Antibiotikagruppen				
PDR: nicht sensibel gegen alle aufgelisteten Antibiotika				

2.3 Kontrollpatienten

Für die Kontrollpatienten wurden die gleichen Informationen wie für die Fallpatienten benötigt. Klinische Daten zur Charakterisierung des Kollektivs wurden von der Patientenverwaltung des untersuchten Klinikums zur Verfügung gestellt. Alle Patientenbewegungen in der untersuchten Abteilung wurden von Jahresanfang 2009 bis April 2011 erfasst. Ein Unterscheidungskriterium zwischen Fällen und Kontrollen war, dass die Kontrollen nicht mit sensiblen, multi drug resistant oder extensively drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* besiedelt oder infiziert waren bzw. zu keinem Zeitpunkt positiv detektiert wurden. Es wurde ein gematchtes Design gewählt und anhand der Patientendaten konnten die Auswahlkriterien für die Kontrollen getroffen werden. Erstes Matching-Kriterium war der Aufnahmetag auf der Station A bzw.

Station B. So wurden Kontrollen, welche am selben Tag wie die Fälle aufgenommen wurden, in die nähere Auswahl genommen. Die maximale Abweichung vom Aufnahmetag sollte nicht mehr als drei Tage betragen, um unbekannte Störvariablen zu kontrollieren. Zudem wurden die Kontrollen hinsichtlich der Diagnose auf die Fälle gematcht. Dies war notwendig, um die Hauptdiagnose als Störfaktor auszuschalten und somit die Effizienz der Studie zu erhöhen. Jedem Fall wurden vier Kontrollen zugeordnet, sodass das Kollektiv am Ende aus 100 Patienten bestand. Andere Kriterien wie bspw. Alter und Geschlecht wurden nicht gematcht, um Rückschlüsse auf eventuelle Risikofaktoren ziehen zu können.

2.4 Datenmanagement und Dokumentation

Die Patienteninformationen (siehe 2.2 Fallpatienten) wurden elektronisch mithilfe von Microsoft-Office-Excel 2010 (Microsoft Kooperation) erfasst und verarbeitet. Jeder Patient erhielt eine Identitätsnummer. Des Weiteren wurden Gruppen gebildet und jedem Fall seine vier Kontrollen zugeordnet. So konnten die Fall- und Kontrollpatienten auf Gruppenebene als auch auf die Gesamtheit des Kollektivs gesehen, beurteilt werden. Indirekt ließen sich noch weitere Informationen aus den Daten erheben:

- Aufenthaltsdauer gesamt
- Aufenthaltsdauer in einzelnen Zimmern
- Zimmertransfers der Kontrollen
- Zimmertransfers der Fälle bis zum Positivumschlag
- Dauer bis zum Positivumschlag der Fälle
- Zimmernummer der Fälle am Tag des Positivumschlags

Des Weiteren wurde ein Invasive-Device-Score erstellt. Dafür wurden folgende Informationen über die Kohorte aus dem Klinikprogramm ISH-SAP sowie der Laborsoftware LAURIS erhoben:

- Dialysepflicht
- DK
- ZVK-Anlage

- PVK
- Ernährung über eine Magensonde
- Beatmungspflicht

Für diese Parameter wurde ein binäres Codesystem verwendet. Wenn keiner oder einer dieser Faktoren gegeben war, lag ein low risk device score vor. Bei zwei oder mehr Parametern handelte es sich um ein high risk device score. Es wurden noch weitere Informationen über die Kohorte aus dem Klinikprogramm ISH-SAP sowie der Laborsoftware LAURIS erhoben:

- Durchführung einer BAL
- Immunstatus definiert über Neutropenie (<1000 pro μl)

Für die Fallkohorte wurden all diese Daten für den Zeitraum vor der Detektion eines extensively drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* ermittelt.

2.5 Statistische Datenanalyse

Eine angepasste Analyse wurde durchgeführt, um Fälle und Kontrollen miteinander zu vergleichen und dem Studiendesign gerecht zu werden. Alle statistischen Analysen wurden mit JMP 9.0.0 (SAS Institute Inc. 2010, Heidelberg, GER) und STATA Version 12.0 (Stat Corp., College Station, Texas, USA) durchgeführt.

Zu Beginn wurden die Nullhypothesen sowie die Alternativhypothesen festgelegt mit dem Ziel, die Nullhypothesen zu überprüfen. Es sollten sowohl α -Fehler (Fehler erster Art) als auch β -Fehler (Fehler zweiter Art) vermieden werden. Die Signifikanz wurde auf einem Signifikanzniveau von fünf Prozent festgelegt ($p \leq 0,05$). Für den Gruppenvergleich wurden die einzelnen Kriterien vorab auf Normalverteilung geprüft. Hierfür wurde der Shapiro-Wilk-Test durchgeführt. Beim Shapiro-Wilk-Test wird in der Verteilung eines Risikofaktors als Nullhypothese davon ausgegangen, dass dieser Parameter normal verteilt ist. Das Signifikanzniveau wurde auf fünf Prozent festgelegt. Bei p-Werten unter 0,05 wurden die Nullhypothesen verworfen. Die Mittelwerte wurden zusammen mit den 95%igen Konfidenzintervallen für die Fälle und die Kontrollen

präsentiert. Wenn die Parameter normalverteilt waren wurden sie mit dem t-Test analysiert.

Wenn die Parameter nicht normalverteilt waren und sich durch Umformungstechniken wie z. B. logarithmieren (Lognormal-Verteilung mit Test-Kolomogorovs D) nicht auf ein Normalverteilungsniveau bringen ließen, wurde die Analyse mit dem Wilcoxon-Kruskal-Wallis Test fortgeführt. Der Wilcoxon-Kruskal-Wallis Test bildet Rangsummen. Mit dem Bartlett-Test bei ungleichen Varianzen ließ sich bestätigen, dass Unterschiede zwischen den Medianen der Fälle und Kontrollen kein Zufall waren. Die Darstellung dieser nicht normalverteilten Werte erfolgte im Medianvergleich sowie im Interquartilenvergleich (IQR). Die Signifikanztests wurden mit dem Chi-Square Test durchgeführt, da in der vorliegenden retrospektiven Studie eine sogenannte Vierfeldertafel (Kontingenztafel) verwendet wurde, um die Odds Ratio (OR) zu errechnen. Dieses Chancenverhältnis trifft eine Aussage über die Stärke eines Zusammenhangs zweier Merkmale. Die OR wird in der Epidemiologie eingesetzt, um herauszufinden inwieweit ein Risikofaktor mit der Wahrscheinlichkeit einer bestimmten Erkrankung assoziiert ist. Mit dem Chi-Square Test überprüft man die statistische Signifikanz dieses Ergebnisses.

Um die Störfaktoren anzupassen, wurden multivariate Analysen mit Hilfe von konditionaler logistischer Regression durchgeführt. Diese Methode wurde verwendet, weil die Studie gematcht war und eine herkömmliche logistische Regression zu fehlerhaften Ergebnissen führen würde. Die Durchführung der univariaten Analyse galt der Identifikation möglicher Risikofaktoren. Eine Assoziation zwischen Exposition (Variablen im Model) und Outcome wurde mit Hilfe des Likelihood Ratio Testes auf Signifikanz untersucht. Eine Assoziation bedeutet, dass eine untersuchte Exposition einen beobachteten Einfluss auf die Odds des Patienten hat, ein Fall zu sein. Variablen mit einem P-Wert $\leq 0,15$ in der univariaten Analyse wurden in multivariate Modelle eingefügt und auf das Vorhandensein einer gemeinsamen Kausalkette hin analysiert. Ein treffendes Beispiel hierfür wäre: Der Grad der Neutropenie bestimmt auf einer Kausalkette die Aufenthaltsdauer des Patienten. Je stärker die Neutropenie eines Patienten

ist, umso länger ist sein Krankenhausaufenthalt. Das bedeutet, dass beide Variablen einen gemeinsamen Kausal-Cluster bilden und deshalb keine Confounder füreinander sein können. Confounder sind Störgrößen, die einen Einfluss auf Exposition und Outcome haben, jedoch nicht auf der gleichen Kausalkette liegen. In der Studie wurden drei Variablen entdeckt, bei welchen vermutet wird, dass sie sich auf einer kausalen Kette befinden. Diese dürfen nicht zusammen in ein Modell eingegliedert werden. Wird dieser Umstand nicht berücksichtigt, könnte dies zu fehlerhaften multivariaten Modellen führen. Deshalb wurde für jeden dieser drei Faktoren ein Modell erstellt, in welchem alle weiteren aus der univariaten Analyse auserwählten Variablen eingeschlossen waren. Jede Variable wurde nun einzeln hinsichtlich ihres möglichen Confoundings betrachtet. Auch hier soll ein Beispiel der Verdeutlichung dienen: Will man untersuchen ob der Device Score des Patienten ein Confounder für die Variable Neutropenie darstellt, so muss man die Kriterien des Confoundings überprüfen. Der Device Score liegt nicht auf einer kausalen Kette mit Neutropenie, hat jedoch in der gegenwärtigen Studie Einfluss auf die Variable selbst (Neutropenie, ungleiche Verteilung in der Kreuztabelle) und auf das Outcome. Damit ist der Device Score ein Confounder für Neutropenie. Auf diese Weise wurden alle Elemente untersucht und festgestellt, ob sie für Neutropenie einen Confounder darstellen. Nur entsprechende Confounder verblieben für jede betrachtete Variable im Modell. Wurde Confounding festgestellt, wurde auf eine Interaktion zwischen Risikofaktoren getestet. Entsprechende Variablen wurden dafür im Modell multipliziert und das Ergebnis wurde mit dem Likelihood Ratio Test quantifiziert. Ein Likelihood Ratio Test $\leq 0,05$ galt als Hinweis auf das Verwerfen der Nullhypothese, die von keiner Interaktion ausgeht. Interagierende Variablen sind nicht voneinander unabhängig und ihre Assoziation mit dem Outcome könnte demnach nicht mit einer gemittelten OR angegeben werden.

Signifikanz hinsichtlich der Assoziation einer Variablen mit dem Risiko des Outcome nach Korrektur des Confoundings anderer Variablen im multivariaten Modell wurde mithilfe des Likelihood-Ratio-Tests getestet. Ein p-Wert $\leq 0,05$ galt als statistisch signifikant.

Ergebnis

3.1 Deskriptive Darstellung der Risikofaktoren

Die Detektion von XDR-PA erfolgte bei den Fallpatienten aus verschiedenen mikrobiologischen Materialien (Tabelle 2). XDR-PA wurde 6-mal im Blut (30%), 5-mal im Rachenabstrich (25%), 3-mal im Stuhl (15%) und jeweils 2-mal im Urin, Rachenabstrich sowie Trachealsekret (10%) der Fallpatienten entdeckt. Die Positivdetektion erfolgte im Median nach 16 Tagen. Auffällig war, dass vor dem Nachweis von XDR-PA 6 Fallpatienten (30%) in Zimmer 1 und 4 der Fälle (20%) in Zimmer 2 lagen. In diesen Zimmern wurde aber bei Umgebungsuntersuchungen (außerhalb der Wasserzuleitungssysteme und der wasserableitenden Systeme) zu keinem Zeitpunkt XDR-PA nachgewiesen.

Tabelle 2: Entnahmeort der mikrobiologischen Untersuchungsmaterialien

Material	Häufigkeit	%-Anteil der Fälle
Blutkultur	6	30
Rektalabstrich	5	25
Stuhl	3	15
Trachealsekret	2	10
Rachenabstrich	2	10
Urin	2	10

Tabelle 3: Positivumschlag der Fälle in den folgenden Zimmern

Zimmernummer	Häufigkeit	%-Anteil der Fälle	nach Tagen*
1	5	25	15, 17, 18, 32, 81
2	2	10	14, 21
3	2	10	17, 66
4	2	10	5, 13
5	2	10	4, 12
6	1	5	3
7	1	5	17
8	1	5	15
9	1	5	1
10	1	5	1
11	1	5	26
12	1	5	1

*nach x Klinikaufenthaltstagen erfolgte der positiv Nachweis von XDR-PA bei den Fallpatienten

Ergebnis

Bei den Patientenisolaten handelte es sich um *P. aeruginosa* der Typen Vim 2 oder Imp 8 (die Typisierung erfolgte in einem Labor für Medizinische Mikrobiologie).

Die Beschreibung der einzelnen Risikofaktoren ist in Tabelle 4 dargestellt. Der Altersdurchschnitt der Fälle betrug 55,75 Jahre wobei der jüngste Fall 27 und der älteste Fall 77 Jahre alt war. Im Vergleich dazu lag der Altersdurchschnitt der Kontrollen bei 59,95 Jahren wobei hier der jüngste Patient 19 und der älteste Patient 85 Jahre alt war ($p < 0,0012$, Tabelle 4, Altersgruppierung, Abbildung 5 im Anhang). Die Analyse der Aufenthaltsdauer zeigt, dass zwischen den Medianen der Fälle mit 23 Tagen und den Kontrollen mit 7 Tagen ein Unterschied besteht ($p < 0,001$). Bei der Aufenthaltsdauer zeigte sich weiterhin, dass der Klinikaufenthalt bei 90% der Fälle länger als 10 Tage war, während bei den Kontrollen nur 37,5% der Patienten länger als 10 Tage stationär waren (Quantilen Box Plot, Abbildung 4 im Anhang).

Der Unterschied zwischen den neutrophilen Granulozyten ist mit einem Median von 0 bei den Fällen und einem Median von 1370 neutrophilen Granulozyten pro μl Blut sowie einem p -Wert $< 0,0001$ statistisch signifikant (Tabelle 4).

In einer neutropenen Phase (neutrophilen Granulozyten < 1000 pro μl Blut) befanden sich 85% der Fälle und nur 42,5% der Kontrollen. 50% der Fälle und 10% der Kontrollen mussten sich einer oder mehreren Verlegungen unterziehen ($p = 0,0002$, Tabelle 5). Die deskriptive Darstellung der invasiven medizinisch-technischen Geräte zeigte, dass bis auf einen Fall alle anderen (95%) einen ZVK ($p = 0,0012$) und 11 der Fälle (55%) einen DK ($p < 0,0001$) liegen hatten. Bei den Kontrollen waren die Zahlen kleiner: ZVK 44-mal (55%) und DK 12-mal (15%, Tabelle 4). Auf der Station B hielten sich während ihres Aufenthalts 35% (7 Patienten) der Fälle und 30% der Kontrollen (24 Patienten) auf. Das heißt, dass 65% der Fälle (13 Patienten) und 70% der Kontrollen (46 Patienten) auf Station A lagen (Tabelle 4). Der Anteil der männlichen Fallpatienten lag bei 75% (15 Patienten), der Anteil der weiblichen bei 25% (5 Patienten). Bei den Kontrollpatienten waren es 55% männliche (44 Patienten) und 45% weibliche (36 Patienten) Patienten ($p = 0,1$, Tabelle 4).

Ergebnis

Tabelle 4: Beschreibung einzelner Risikofaktoren

Risikofaktor		Fälle	Kontrollen	p-Wert*
Alter, Median (95%-KI), Jahre		55,75(50,33-61,17)	59,95(55,87-63,03)	0,0012**
Geschlecht	Männlich	15 (75%)	44 (55%)	0,1***
	Weiblich	5 (25%)	36 (45%)	
Station	B	7 (35%)	24 (30%)	NA
	A	13 (65%)	56 (70%)	
Aufenthaltsdauer, Median (IQR), Tage		23(21-37)	7(1-25)	<0,0001
Neutrophile Granulozyten, Median (IQR), pro μ l Blut		0(0-375)	1370(100-4442)	<0,0001
ZVK		19 (95%)	44 (55%)	0,0012
DK		11 (55%)	12 (15%)	<0,0001
PVK		3 (15%)	23 (28,75%)	0,33
Dialyse		1 (5%)	2 (2,5%)	0,47
Magensonde		3 (15%)	6 (7,5%)	0,23
Künstliche Beatmung		8 (40%)	14 (17,5%)	0,0094

NA(nicht analysiert): Es wurde kein Signifikanztest durchgeführt.

IQR = Interquartilenabstand

95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

*Die Signifikanztests wurden mit dem Chi-Square Test durchgeführt.

** Der Signifikanztest wurde mit dem Test-Mittelwert t-Test durchgeführt.

*** Der Signifikanztest wurde mit dem Likelihood-Ratio-Test durchgeführt.

3.2 Univariate Risikoanalyse

Für eine detailliertere Darstellung des Risikoverhältnisses wurden die Risikofaktoren in einer univarianten Analyse untersucht, bei welchen Unterschiede in der deskriptiven Beschreibung gefunden wurden. Die errechnete Odds Ratio für die Aufenthaltsdauer von 24,61 bedeutet, dass Patienten, deren Aufenthaltsdauer länger als 10 Tage war, eine 24,61-fach höhere Odds haben mit einem XDR-PA besiedelt oder infiziert zu werden gegenüber Patienten mit einer kürzeren Aufenthaltsdauer ($p < 0,0001$, Tabelle 5).

Auch der Invasive Device Score mit einer Odds Ratio von 5,12 und einem 95%-Konfidenzintervall (95%-KI[1,73-15,18], $p = 0,0019$) sowie der Neutropenie (OR 6,51 95%-KI[1,83-23,21], $p = 0,007$) waren statistisch signifikant und zeigten relevante Odds Ratios (Tabelle 5). Weiterhin brachte die Risikoanalyse die Erkenntnis, dass der Faktor Station mit einer Odds Ratio von 1,26 95%-KI(0,45-3,53, $p = 0,67$) keine Rolle spielt (Tabelle 5).

Ergebnis

Tabelle 5: Univariate Risikoanalyse

Risikofaktor		Fälle (N)	Kontrollen (N)	Odds Ratio (95%-KI)	p-Wert*
Alter, Jahre	<60	11 (55%)	27 (33,75%)	1	0,13
	60-69	7 (35%)	31 (38,75%)	0,59 (0,21-1,64)	
	≥70	2 (10%)	22 (27,5%)	0,24 (0,05-1,16)	
Station	B	7 (35%)	24 (30%)	1	0,67
	A	13 (65%)	56 (70%)	1,26 (0,45-3,53)	
Geschlecht	Männlich	15 (75%)	44 (55%)	1	0,1
	Weiblich	5 (25%)	36 (45%)	0,42 (0,14-1,25)	
Aufenthaltsdauer, Tage	0-10	2 (10%)	50 (62,5%)	1	0,0001
	>10	18 (90%)	30 (37,5%)	24,61 (3,17-191,2)	
Neutropenie	Nein	3 (15%)	44 (55%)	1	0,007
	Ja	17 (85%)	34 (42,5%)	6,51 (1,83-23,21)	
Verlegungen während des Aufenthalts	0	10 (50%)	70 (90%)	1	0,0003
	1	8 (40%)	7 (8,75%)	23,17 (2,84-188,92)	
	≥2	2 (10%)	3 (3,75%)	29,7 (1,85-476,01)	
Invasive Device Score	0	6 (30%)	61 (76,25%)	1	0,0019
	≥2	12 (60%)	38 (47,5%)	5,12 (1,73-15,18)	
BAL	Nein	15 (75%)	73 (93,75%)	1	0,0561
	Ja	5 (25%)	7 (8,75%)	3,84 (0,99-14,96)	

95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

* Der Signifikanztest wurde mit dem Likelihood-Ratio-Test durchgeführt.

Der Faktor Alter war mit einem p-Wert von 0,13 statistisch nicht signifikant (Tabelle 5). Ähnlich verhält es sich auch mit dem Risikofaktor Geschlecht und BAL, welche mit einer Odds Ratio von 0,42 95%-KI(0,14-1,25, p=0,1) und 3,84 95%-KI(0,99-14,96, p=0,056) nicht signifikant waren (Tabelle 5).

3.3 Multivariate Risikoanalyse

Alle signifikanten Werte aus der univariaten Analyse müssen zusätzlich in einer multivariaten Analyse untersucht werden. Obwohl BAL, Alter als auch Geschlecht bei der OR-Berechnung in der univariaten Analyse über der Signifikanzgrenze ($p \leq 0,15$) lagen, wurden sie für das multivariate Modell in Betracht gezogen. Dieses Vorgehen wurde angewandt, weil das Ergebnis für diese Variablen noch wegen eines substanziellen Confoundings verzerrt sein könnte. In einem multivariaten Modell wird dergleichen überprüft. Für Faktoren mit einem hohen p-Wert und weitem Konfidenzintervall ist auch bei starkem Confounding nicht mit einer relevanten Änderung zu rechnen. Deshalb wurde der Risikofaktor Station ($p=0,67$) nicht in die multivariaten Modelle eingefügt.

Ergebnis

Im Modell 1 (Tabelle 7 im Anhang) wurde der Faktor Neutropenie mit allen anderen Werten außer Aufenthaltsdauer und Transfers analysiert, da sie auf ein und derselben Kausalkette liegen (Kapitel 2). Im Modell 2 (Tabelle 8 im Anhang) wurde die Aufenthaltsdauer und im Modell 3 (Tabelle 9 im Anhang) der Risikofaktor Transfers der Patienten während des Aufenthalts überprüft. Weil sich die Werte aus den drei Modellen nicht widersprachen, (annähernd gleiche Signifikanzniveaus sowie OR) wurden sie für eine bessere Übersichtlichkeit zusammengeführt und in Tabelle 6 dargestellt.

Die Variablen Alter ($p=0,26$), Geschlecht ($p=0,056$) sowie BAL ($p=0,47$) waren nicht signifikant. Die errechnete OR für die Aufenthaltsdauer von 20,99 95%-KI(2,5-176,13) bedeutet, dass Patienten, deren Aufenthaltsdauer länger als 10 Tage war, eine 20,99-fach höhere Odds haben, mit einem XDR-PA besiedelt oder infiziert zu werden gegenüber Patienten mit einer kürzeren Aufenthaltsdauer ($p<0,0001$, Tabelle 6).

Die Odds Ratio der Neutropenie (OR 5,3 95%-KI[1,46-19,21]) war mit einem $p=0,0039$ statistisch signifikant (Tabelle 6). Einen Einfluss haben auch die Verlegungen während des Aufenthalts (p -Wert=0,003 sowie der Invasive Device Score p -Wert=0,03 (OR 3,82 95%-KI[1,09-13,38], Tabelle 6). Zwischen den einzelnen Variablen wurden keine Interaktionen gemessen.

Ergebnis

Tabelle 6: Multivariate Risikoanalyse (Modelzusammenfassung)

Risikofaktor		Odds Ratio (95%-KI)	p-Wert
Alter, Jahre	<60	1	0,26
	60-69	0,67 (0,21-2,13)	
	≥70	0,25 (0,04-1,49)	
Geschlecht	Männlich	1	0,053
	Weiblich	0,31 (0,09-1,09)	
Aufenthaltsdauer, Tage	0-10	1	0,0001
	>10	20,99 (2,5-176,13)	
Neutropenie	Nein	1	0,0039
	Ja	5,3 (1,46-19,21)	
Verlegungen während des Aufenthalts	0	1	0,003
	1	27,49 (2,27-332,25)	
	≥2	14,13 (0,55-361,23)	
Invasive Device Score	0	1	0,03
	≥2	3,82 (1,09-13,38)	
BAL	Nein	1	0,47
	Ja	1,88 (0,34-10,44)	

95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

* Der Signifikanztest wurde mit dem Likelihood-Ratio-Test durchgeführt.

Diskussion

4.1 Allgemeiner Teil

In einer alarmierenden Rate steigt weltweit die Inzidenz lebensbedrohlicher Infektionen, die durch *P. aeruginosa* Isolate verursacht werden und welche fähig sind, Metallo- β -Laktamasen (MBL) zu produzieren oder andere Resistenzmechanismen entwickelt haben (Hirsch and Tam 2010). Die Mortalität bei schwerer Sepsis mit MBL bildenden Pseudomonaden liegt zwischen 70% und 95% (Cornaglia et al. 2011). Im „American Journal of Infection Control“ wird bei Besiedelung mit einem Pan-Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* (PDR-PA, Tabelle 1) und dem Vorliegen einer Bakteriämie, eine Sterblichkeit von 85,7% angegeben (Yakupogullari et al. 2008). Gründe für die hohen Letalitätsraten bei Bakteriämien mit *P. aeruginosa* sind meist die verspätete oder inadäquate empirische antimikrobielle Therapie (Kang et al. 2003, Micek et al. 2005a). Die vorliegende Studie spiegelt diese Daten wider. Auch hier verstarben Fallpatienten, die an einer Sepsis mit extensively drug resistenten *Pseudomonas aeruginosa* (XDR-PA) erkrankten, an dieser Infektion (zusätzlich muss noch der Umstand der Komorbidität in Betracht gezogen werden). Daher sollte in dieser Arbeit die Relevanz bereits bekannter Risikofaktoren unter den vorherrschenden Bedingungen in dem betroffenen Klinikum untersucht werden. Zu beachten ist allerdings, dass die Kontrollen zwar keinen positiven mikrobiologischen extensively drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* Nachweis hatten, jedoch bedeutet dies nicht, dass sie nicht trotzdem mit XDR-PA besiedelt waren. Möglicherweise wurden die Kontrollen lediglich zum falschen Zeitpunkt oder gar nicht gescreent. Eine weitere Limitation der Studie stellt die Kohortengröße dar. Die geringe Zahl von 20 Fällen mit XDR-PA besiedelten Patienten hat trotz einer beschränkten Aussagekraft alarmierenden Charakter.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass sowohl das Ausmaß invasiver Maßnahmen, die Schwere der Neutropenie, die stationäre Verweildauer sowie die Anzahl der klinikinternen Verlegungen den klinischen Verlauf der Pseudomonaden

Infektion negativ beeinflusst. Es wäre sinnvoll, weitere prospektive Studien zu dieser Fragestellung durchzuführen.

4.2 Studiendesign

Es wurde in dieser Arbeit auf insgesamt drei Kriterien gematcht. Das Prinzip des Matchings bietet den Vorteil, dass für alle Patienten aus dieser Kohorte annähernd gleiche Bedingungen vorherrschen, wie z. B. gleiches Stationspersonal, klimatische Bedingungen usw.. So wird auf bekannte Risikofaktoren gematcht, um die Effizienz der Studie zu erhöhen oder um den Einfluss relevanter, nicht messbarer Risikofaktoren so gering wie möglich zu halten. Allerdings ist für gematchte Kriterien keine Analyse mehr möglich.

Beim ersten Matchingkriterium handelt es sich um Grunderkrankung, da sich in verschiedenen Arbeiten herausstellte, dass Patienten mit maligner Hauptdiagnose häufiger an *P. aeruginosa* Infektionen erkranken (Hennemann 1985, Maschmeyer and Sandherr 2009, Ruhnke 2010, Ghibu et al. 2010). In einer kürzlich erschienenen Studie von Horino et al (2012) wurde festgestellt, dass maligne Grunderkrankung keinen Einfluss auf die Infektionsanfälligkeit mit *P. aeruginosa* hat. Auch eine erhöhte Letalität bei *P. aeruginosa* Bakteriämie wurde in dieser Arbeit ausgeschlossen (Horino et al. 2012). Es handelt sich hierbei um eine Neuerkenntnis, welche zum Zeitpunkt des Studienbeginns noch nicht vorlag. Deshalb muss das Matchingkriterium Hauptdiagnose als ein Schwachpunkt dieser Arbeit diskutiert werden. Aus diesem Grund sollte in einer weiteren Studie abermals die Grunderkrankung analysiert werden, um diesbezüglich eine klärende Aussage treffen zu können. Des Weiteren wurde auf Ort (Stationszugehörigkeit) und Zeit (Aufnahmetag) gematcht, um den Einfluss von Umweltfaktoren möglichst gering zu halten.

Letztendlich ist anzumerken, dass retrospektive Studien zwar Assoziationen zwischen Risikofaktoren und Erkrankung herstellen können, jedoch keine Rückschlüsse auf Kausalität erlauben.

4.3 Risikofaktor Geschlecht

Von Seiten der betreuenden medizinischen Angestellten der Fallpatienten wurde anfangs ein Zusammenhang zwischen Geschlecht und dem Auftreten einer *P. aeruginosa* Infektion postuliert. Auch die Studien von Wang et al. (2006) sowie Wieder-Huszla (2010) beschreiben das männliche Geschlecht als Risikofaktor für nosokomiale Infektionen mit *P. aeruginosa*. Die beiden Studien weisen allerdings darauf hin, dass das männliche Geschlecht und Adipositas eng miteinander assoziiert sind und Adipositas den eigentlichen Risikofaktor darstellt. Dies war der Grund, warum in den beiden Arbeiten weniger Frauen als Männer betroffen waren (Wieder-Huszla 2010, Wang et al. 2006). Auf der anderen Seite gibt es eine Studie die zeigt, dass der Risikofaktor Geschlecht keinen Einfluss zu haben scheint (Hirakata et al. 2003).

Auch in der vorliegenden Arbeit ließ sich das Geschlecht als Risikofaktor nicht bestätigen ($p=0,053$). Da sich der p-Wert unweit des Signifikanzniveaus befindet, lässt sich vermuten, dass entweder die Studienpopulation zu klein war und das Ergebnis daher nur zufällig zustande kam. Weiterhin möglich wäre, dass die Variable Geschlecht nur ein Surrogat für einen Risikofaktor darstellt, der nicht untersucht bzw. analysiert werden konnte. So wäre es denkbar, dass Männer durch andere Toilettengewohnheiten und Hygieneeigenarten eher betroffen sind oder wie in den oben genannten Studien, die Adipositas als eigentlicher Risikofaktor in Betracht gezogen werden muss.

4.4 Risikofaktor Alter

Die Beschreibung der einzelnen Risikofaktoren in Tabelle 4 lässt ein medianes Lebensalter von 56 Jahren als Einflussfaktor vermuten, was auch den klinischen Erfahrungen entspricht. Die multivariante Analyse des Alters als Risikofaktor erbrachte diesbezüglich keinen eindeutigen Hinweis ($p=0,26$). Verschiedene andere Studien unterstützen das Ergebnis dieser Arbeit. Auch diese Studien zeigen, dass das Alter keinen Einfluss auf eine Infektion mit *P. aeruginosa* hat (Horino et al. 2012, Wang et al. 2006). Auf der anderen Seite gibt es Arbeiten, die zeigen, dass Patienten über dem 65. bzw. 70. Lebensjahr

(Lj.) häufiger mit multiresistenten Pseudomonaden befallen sind (Izumida et al. 2007, Hirsch et al. 2012, Cezario et al. 2009). Eine im Januar 2012 veröffentlichte Arbeit von Hirsch et al. hat einen Risikoscore erstellt, welcher versucht, die Letalität im Rahmen einer MRPA Bakteriämie vorherzusagen. Auch der Score dieser Arbeit beinhaltet das Alter des Patienten als Risikofaktor (Lj > 65) für die Infektionen mit *P. aeruginosa*.

Da sich "Alter" als Risikofaktor anhand des vorliegenden Ergebnisses ($p=0,26$) nicht bestätigen lässt, sollten andere beeinflussende Faktoren in Betracht gezogen werden. So wäre beispielsweise die Multimorbidität älterer Patienten ein Ansatzpunkt. Das bedeutet im Detail, dass die verschiedenen chronischen Erkrankungen von multimorbiden Patienten einen Beitrag zur Infektionsanfälligkeit gegenüber XDR-PA Infektionen leisten könnten. Ein weiterer Ansatzpunkt wäre die Therapie der Patienten. So könnte die Behandlung der Patienten maßgeblich durch deren Alter beeinflusst werden. Denkbar wäre, dass jüngere Patienten mit einer aggressiveren Therapie behandelt werden. Dies wiederum hätte eine stärkere Immunsuppression zur Folge. Des Weiteren würde die dadurch bedingte Infektionsanfälligkeit (wie in der vorliegenden Arbeit) den fälschlichen klinischen Eindruck vermitteln, dass jüngere Patienten häufiger an XDR-PA Infektionen erkranken.

4.5 Risikofaktor Neutropenie

Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit mit Neutropenie ($p=0,0039$) als Risikofaktor für die Infektionen mit *P. aeruginosa* wurde bereits in anderen Studien bestätigt. Immungeschwächte Patienten und verschiedene therapeutische Interventionen begünstigen die Besiedlung mit fakultativ pathogenen Mikroorganismen (Koch-Institut 2010). Je schwerer und je länger die Immunsuppression ausfällt, umso wahrscheinlicher ist das Auftreten von schweren Infektionen (Tam et al. 2010). An dieser Stelle korreliert die Schwere der Immunsuppression mit der Neutropenie der Patienten (Fleischhack and Simon 2001). In der Literatur wird ein Wert unter 1000 neutrophilen Granulozyten pro μ l Blut als Risikofaktor für Infektionen angesehen (Link 2004). Deshalb wurde in der vorliegenden Arbeit auch dieser Wert als Grenze für das

Diskussion

Bestehen einer Neutropenie festgelegt. Andere Autoren teilen ihre Patientenkohorte nach Dauer der Neutropenie in Niedrig- (<5 Tagen) und Hochrisikogruppen (>10 Tagen) ein (Maschmeyer and Sandherr 2009). Des Weiteren gibt es die Meinung, dass bei neutropenen Patienten im Fall einer Infektion am ehesten von einer Besiedelung mit *P. aeruginosa* ausgegangen werden sollte (Baumann and Niehues 2011).

Diese Studienergebnisse unterstützen das Resultat der vorliegenden Arbeit in der sich bestätigt, dass Neutropenie ($p=0,0039$) ein Risikofaktor darstellt.

Weiterhin unklar bleibt allerdings, wie eine Besiedelung mit XDR-PA vonstattengeht. Eine mögliche Erklärung bietet die antibiotische Vortherapie, denn die vorherige Behandlung mit einem Antibiotikum ist ein bekannter Risikofaktor, bei dem immer mit multiresistenten Erregern wie z. B. *P. aeruginosa* gerechnet werden muss (Ziegenfuß 2006).

Des Weiteren könnte auch die endogene Ausbreitung einen Einfluss haben, bei welcher selektierte Pseudomonaden erst durch das unterdrückte Immunsystem die Möglichkeit zu einer Kolonisation haben und in der Folge zu einer Infektion mit *P. aeruginosa* führen (Gastmeier 2008). Nicht zuletzt muss auch die iatrogene Keimverschleppung in Betracht gezogen werden.

Wichtig hierbei ist, dass bei Intensiv- und Transplantationspatienten mit Fieber in der Neutropenie und schwerer Sepsis von einer *P. aeruginosa* Bakteriämie ausgegangen werden sollte (Müller and Schlimok 2000, Paul, Soares-Weiser and Leibovici 2003). Um die Mortalität in solchen Fällen zu senken, ist eine sofortige *P. aeruginosa* wirksame Therapie unumgänglich (Micek et al. 2005b, Brunkhorst and Hagel 2011).

Eine weitere denkbare Strategie für neutropene Patienten ist die Umkehrisolierung, um dadurch die direkte Patienten/Patienten und Personal/Patienten Interaktion einzuschränken (Conrad and Dettenkofer 2006). D. h., jede mit diesen Patienten in Kontakt tretende Person muss sich in die betreffenden Zimmer ein- bzw. ausschleusen (mit Kittel, Mundschutz usw.). Auch die gemeinsame Nutzung von Nassbereichen neutropener Patienten

sollte vermieden werden, um so die indirekte Keimübertragung von Patient zu Patient zu verhindern (Retz and Gschwend 2010). Einen weiteren Beitrag kann ein engmaschiges Screening (in Form von Abstrichen) der neutropenen Patienten auf multiresistente Erreger leisten, denn so könnte bei positiver XDR-PA Besiedelung schnell und gezielt antibiotisch interveniert werden.

In Zukunft werden weitere Scores benötigt, um Risikopatienten frühzeitig zu detektieren und adäquat therapieren zu können. Eine von Hirsch et al. (2012) veröffentlichte Studie bietet erste Lösungsansätze, die Risikopatienten anhand von bestimmten Scores ermittelt. Diese müssen aber noch verifiziert werden. Nichtsdestotrotz stellt dies ein gutes Werkzeug zur Bekämpfung multiresistenter Erreger dar. Allerdings bleibt derzeit noch unklar, ob sich solche Konstruktionen einheitlich auf verschiedene medizinische Einrichtungen übertragen lassen.

4.6 Risikofaktor Invasive Maßnahmen

Meist gehen Bakteriämien von der Lunge, dem GI-Trakt oder dem Urogenitaltrakt aus. Häufig findet man aber keinen Fokus bzw. geht von einer Katheter assoziierten Infektion aus (Leemhuis, Kern and With 2011, Kerwat and Wulf 2012). Patienten, die mit Implantaten oder einliegenden Kathetersystemen versorgt sind, haben aufgrund der leicht besiedelbaren künstlichen Oberflächen ein erhöhtes Risiko an Septikämien zu erkranken (Borde et al. 2010). Die vermehrte Verwendung von ZVKs hat zu einem Anstieg Katheter assoziierter Bakteriämien geführt (Fätkenheuer et al. 2001, Tan et al. 2007). Als Eintrittspforte dienen entweder der Hautdefekt an der Kathetereinstichstelle oder die Katheteranschlussstücke. Bei Fätkenheuer et al. (2001) steht *P. aeruginosa* auf Platz sechs, bei Reuter, Mielke und Wischnewski (2006) auf Platz sieben und bei Tan et. al (2007) auf Platz zwei im Erregerspektrum von Katheter assoziierten Infektionen.

Auch primär sterile Körperhöhlen, wie z. B. die Harnblase, können mittels Katheter infiziert werden (Buchheidt et al. 2001). So kommen Harnwegsinfektionen mit *P. aeruginosa* oft in Verbindung mit Blasenkathetern

Diskussion

oder invasiven diagnostischen bzw. therapeutischen Maßnahmen am Urogenitaltrakt vor (Steinmetz 2009).

Die Atemwege können im Zusammenhang mit Intubation, Tracheotomie oder künstlicher Beatmung nach trachealer Absaugung oder Inhalation betroffen sein (Unselde and Eisinger 2000, Reuter, Mielke and Wischniewski 2006, Cao et al. 2004).

Der in dieser Arbeit gezeigte Zusammenhang zwischen Infektion und dem Invasive Device Score ($p=0,03$) spiegelt den aktuellen Wissensstand wider. Das bedeutet, dass die Anwendung von invasiven Medizinprodukten, wie z. B. Blasenkathetern, Venenverweilkanülen und Magensonden einen zusätzlichen Risikofaktor für die Infektion mit XDR-PA darstellt. Anhand des Invasiv Device Scores wurde die Patientenkohorte in eine low-risk und eine high-risk Gruppe eingeteilt. High-risk-Patienten haben zwei oder mehr medizinisch-technische Geräte implantiert. Unabhängig davon, um welche Gerätschaften es sich dabei handelt, haben die Patienten ein erhöhtes Risiko für eine XDR-PA Infektion.

Grundsätzlich sollte daher die Indikation invasiver Maßnahmen streng gestellt und weniger invasive Maßnahmen in Erwägung gezogen werden. Ein Beispiel hierfür wäre die Flüssigkeitssubstitution per os anstatt intravenös oder das Legen eines DKs, um die exakte Ausfuhr zu bestimmen. Weiterhin sollten die Vor- und Zubereitung der verwendeten medizinischen Produkte bei Risikopatienten unter streng aseptischen Bedingungen erfolgen (Conrad and Dettenkofer 2006). Die medizinisch-technischen Geräte sollten erst direkt am Patienten vorbereitet und ohne zeitliche Verzögerung angewendet bzw. appliziert werden. Bei der Verwendung von Schlauchsystemen sollte darauf geachtet werden, dass diese nach Möglichkeit nicht länger als nötig sind und keinesfalls mit Fußböden oder anderen Infektionsquellen in Kontakt kommen (Conrad and Dettenkofer 2006). Dies kann dazu beitragen, das Risiko einer Kontamination der Medizinprodukte mit XDR-PA auf ein Minimum zu reduzieren.

Zu diskutieren gilt auch, ob regelmäßige Abstriche von ZVKs, DKs und Magensonden als Screening sinnvoll wären, um Problemkeime frühzeitig zu entdecken. Realisieren ließe sich das, indem bei jedem Wechsel der medizinischen Produkte diese mikrobiologisch überprüft werden (Maschmeyer 2000). Dies würde die präventive Isolierung des Erregers sowie die Anfertigung eines Antibiotogramms ermöglichen, um damit im Fall einer klinisch apparenten Infektion die kalkulierte Antibiotikatherapie an eventuelle Resistenzen anzupassen (Lindemann et al. 2002).

4.7 Risikofaktor Bronchoalveoläre Lavage (BAL)

Die Durchführung von invasiv bronchoendoskopischen Eingriffen ließ sich in dieser Arbeit nicht als Risikofaktor identifizieren ($p=0,47$). Dieses Ergebnis wird durch die Publikation von Joost, Lange und Seifert (2010) bestätigt. Auf der anderen Seite bezeichnen die Autoren Scheithauer und Lemmen (2009) sowie auch Wainwright et al. (2008) die BAL als einen Risikofaktor für MRPA Infektionen. In der zweitgenannten Arbeit handelt es sich um eine multizentrische Studie aus Australien und bei den Probanden um 107 an Mukoviszidose erkrankten Kleinkindern (Wainwright et al. 2008). Die Sachlage ist in der Fachwelt nach wie vor umstritten. Es besteht keine Einigkeit, ob regelmäßige Screeningmaßnahmen einen risikolosen Benefit für Patienten darstellen, oder ob durch diese Maßnahme Infektionen der Atemwege erst verursacht werden und deshalb unterlassen werden müssen.

Da die BAL sich in dieser Arbeit nicht als Risikofaktor für eine XDR-PA Infektion erwiesen hat, kann ein mikrobiologisches Monitoring bei invasiv-beatmeten Patienten - wie es auch die Autoren Joost, Lange und Seifert (2010) fordern – empfohlen werden (den XDR-PA betreffend). So wäre die Entnahme und Analyse von Trachealsekret bei beatmeten Patienten alle zwei bis drei Tage auch ohne klinischen Hinweis auf eine XDR-PA Infektion als mikrobiologisches Monitoring vertretbar. Demnach könnte bei invasiv-beatmeten Patienten in regelmäßigen Intervallen routinemäßig Sekret untersucht und kolonisierende Mikroorganismen isoliert werden. Dieses Monitoring könnte zusätzlich wissenschaftliche Interessen bedienen. So wäre man in der Lage, die

Entwicklungsstadien der Keime zu verfolgen und Aussagen bezüglich der Resistenzentwicklung treffen zu können. Auch eine gezielte Antibiotikatherapie bei später auftretender beatmungsassoziierter Pneumonie ist dadurch möglich (Joost, Lange and Seifert 2010, Brülls, Dembinski and Rossaint 2007). So können auf der einen Seite Schwere und Verlauf der beatmungsassozierten Pneumonie positiv beeinflusst werden. Auf der anderen Seite lässt sich durch die frühe und gezielte Antibiotikatherapie auch das Risiko der Resistenzbildung reduzieren.

Nichtsdestotrotz bleibt die BAL ein invasives Verfahren, bei welchem die Patienten unerwünschten Nebenwirkungen ausgesetzt sein könnten und das Risiko-Nutzen-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden sollte.

4.8 Risikofaktoren Dauer der stationären Behandlung

Die vorliegende Arbeit zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen Besiedelung mit XDR-PA und einer Verweildauer von mehr als zehn Tagen in der Klinik ($p < 0,0001$). Andere Arbeiten zeigen ähnliche Ergebnisse. So ist beispielsweise eine Aufenthaltsdauer von mehr als sieben Tagen mit einem 9,3-fach höherem Risiko, eine nosokomiale Infektion zu akquirieren, behaftet (Heckmann et al. 1999). In der vorliegenden Studie waren Patienten (Aufenthaltsdauer > 10 Tage) mit einem 20,99-fach höheren Odds behaftet, sich mit einem XDR-PA zu infizieren. Auch bei Hirakata et al. (2003) und anderen Autoren (Buchheidt et al. 2001, Hyatt and Schentag 2000, Izumida et al. 2007, Obritsch et al. 2005, Lautenbach et al. 2010) stellt die Länge des Krankenhausaufenthaltes einen zusätzlichen Risikofaktor für die Infektion mit multiresistentem *P. aeruginosa* dar.

Ein kritisches Hinterfragen dieses Risikofaktors ist notwendig, da gerade eine Infektion mit multiresistenten Keimen zu längeren Klinikaufenthalten führt (Aloush et al. 2006). So ist anzumerken, dass retrospektive Fall-Kontroll-Studien zwar Assoziationen zwischen Risikofaktoren und Erkrankung herstellen können, aber keine Rückschlüsse auf Kausalität erlauben. Somit wäre es in

weiteren prospektiven Studien möglich, tatsächliche Kausalitäten herzustellen und auch Kausalitätsrichtungen zu definieren.

Eine weitere Möglichkeit, wodurch sich der Krankenhausaufenthalt verlängern könnte ist, dass eine zuvor durchgeführte lang andauernde und intensive Antibiotikatherapie die Infektion mit MRPA erst ermöglicht hat (Zavascki et al. 2006). Darüber hinaus könnte auch die Multimorbidität der Patienten eine Rolle spielen, welche höchstwahrscheinlich eine intensivere Therapie und somit einen längeren Krankenhausaufenthalt nach sich zieht.

Die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten sich über Personal/Patienten-Interaktionen oder Patienten/Patienten-Interaktionen (direkt und indirekt) mit MRPA infizieren, steigt mit der Verweildauer des Patienten (Eagye, Kuti and Nicolau 2009). Des Weiteren wird bei einem längeren Krankenhausaufenthalt auch die Anzahl der Patientenbesuche durch Angehörige und Freunde steigen. Solche Besuche stellen ein erhöhtes Risiko für den Erwerb von XDR-PA dar, denn auch durch die Angehörigen könnte die Wahrscheinlichkeit der Keimverbreitung ansteigen.

4.9 Risikofaktor Intensivpflichtigkeit

In der vorliegenden Arbeit wurde kein Unterschied in der Stationszugehörigkeit zwischen peripherer Station und Intensivstation gefunden ($p=0,67$). Das ist ein Novum, denn die meisten Studien zeigen, dass mit dem Aufenthalt auf Intensivstationen ein erhöhtes Risiko, MRPA zu akquirieren, verbunden ist (Weinstein et al. 2005, Yang et al. 2011, Ghibu et al. 2010, Vitkauskiene et al. 2010, Furtado et al. 2009, Gastmeier et al. 2007). Erstaunlicherweise handelt es sich bei der Yang et al. (2011) Studie um ein annähernd gleiches Studiendesign wie in der vorliegenden Arbeit (Retrospektiv Studie über 10 Jahre mit gematchtem Design und multivarianter Analyse).

Die Unterschiede bei der Yang et al. (2011) Studie liegen im Patientenkollektiv (75 koreanisch pädiatrische Patienten), der MRPA Detektion in der Blutkultur bei klinischer Symptomatik sowie den verschiedensten Grunderkrankungen (häufigste waren hämatoonkologischer Natur). Auch bei Vitkauskiene et al.

(2010) handelt es sich um eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie (Beobachtungszeitraum fünf Jahre), bei welcher MRPA in Blutkulturen nachgewiesen wurde. Das Patientenkollektiv umfasst 80 litauische Patienten (>18 Lj.). Der Versuchsaufbau entspricht, bis auf ein ungematchtes Design, dem der vorliegenden Arbeit.

Schlussendlich könnte das ermittelte Ergebnis dieser Studie zum einen mit einer konsequent guten Umsetzung der Hygienemaßnahmen durch das Personal der Intensivstation zusammenhängen. Zum anderen könnte es aber auch bedeuten, dass die Normalstation die Hygienemaßnahmen schlecht umsetzt, während die ITS dem normalen Standard entspricht.

Denkbar wäre, dass einerseits ITS als Risikofaktor wegfällt, da die meisten ITS-Patienten nur limitierten Kontakt zu anderen Patienten und Besuchern haben. Ein weiterer Punkt ist, dass auf ITS oftmals eine intensive 1:1-Betreuung notwendig ist und die Patienten dadurch weniger häufig wechselndem Personal ausgesetzt sind. Auf der anderen Seite kann bei diesem Risikofaktor auch eine zu kleine Fallzahl das Ergebnis verfälscht haben.

4.10 Risikofaktor Verlegungen während des Aufenthalts

Die Wahrscheinlichkeit sich mit MRPA zu infizieren, steigt mit der Anzahl der Verlegungen des Patienten während des Aufenthaltes (Eagye et al. 2009). Das Resultat der vorliegenden Arbeit unterstützt diese Aussage und ergänzt die wenigen Untersuchungen, die es zu dieser Problematik bisher gibt. In dieser Studie zeigte sich, dass eine oder mehr Verlegungen einen Risikofaktor darstellen ($p > 0,003$). Daraus lässt sich ableiten, dass mit jedem Zimmerwechsel das Risiko XDR-PA zu akquirieren steigt.

Denkbar sind die genannten Infektionswege über das Klinikpersonal, medizinische Instrumentarien, Mitpatienten und gemeinsam genutzte Nassbereiche, die auch in anderen Arbeiten unabhängige Risikofaktoren darstellen (Nseir et al. 2011). Auf der anderen Seite besteht teilweise die Notwendigkeit einer Verlegung, da neutropene Patienten in ein Zimmer mit HEPA (High-Efficiency Particulate Air) Filtern gelegt werden sollten, um das

Risiko einer *P. aeruginosa* Infektionen zu senken (Karsai and Däschlein 2012, Lemmen and Eckmann 2011). Da nicht alle Patientenzimmer im untersuchten Klinikum ein HEPA Filtersystem besitzen, erhöht das die Verlegungsrate.

In einer zukünftigen Studie sollte dieser Risikofaktor weiter aufgeschlüsselt werden. So könnten die Verlegungen neutropener Patienten sowie nicht neutropener Patienten und HEPA Filtersystem gesondert analysiert werden. Anhand dieser Ergebnisse wäre es möglich, eine Aussage darüber zu treffen ob der Nachteil einer Zimmerverlegung durch das HEPA Filtersystem aufgehoben werden kann. Darüber hinaus sollte überlegt werden, ob die Infrastruktur im Klinikum ausgebaut werden muss und alle Zimmer mit einem solchen Filtersystem ausgestattet werden sollten. Im Rahmen der aktuellen Hygienemaßnahmen wurden solche „Neutropenieverlegungen“ unterbunden. Deshalb muss in Zukunft beobachtet werden, ob die Verlegungen während des Aufenthalts weiterhin einen Risikofaktor darstellen oder nicht.

4.11 Schlussfolgerung

Nach der Einführung von Hygienemaßnahmen wie endständige Wasserfilter, Waschbeckenabflüsse ohne stehende Wasserbereiche durch Wandsiphons, Duschsiphons welche die entsprechende Zahlen von Reinigungszyklen überstehen, Einführung von regelmäßigen Rohreinigungen, Erhöhung verschiedener Reinigungszyklen in den Nasszellen, neue erregerspezifische Reinigungspläne für die Endreinigung von Zimmern, der Einbau von Biorec Anlagen, das mikrobiologische Screening der Patienten bei Aufnahme, der Einbau von Hauben Ventilen, die Einführung eines neuen Merkblattes für Patienten (Mukositispflege) und Angehörige, die strikte Einhaltung der Hygienevorschriften durch Schulungen von Pflege, Ärzten und Oberärzten, die Schulung der Reinigungsfirma bis hin zu neuen Reinigungsanweisungen sowie mit der Schaffung eines Isolationsbereiches und der konsequenten Isolation von XDR-PA besiedelten Patienten, konnte ein kontinuierlicher Rückgang der Inzidenz mit XDR-PA kolonisierten Patienten beobachtet werden. Welche dieser Maßnahmen im Einzelnen für die Reduktion verantwortlich war, lässt sich im Nachhinein nicht eindeutig eruieren.

Diskussion

Da keine Quelle für XDR-PA gefunden wurde, müssen aus den gewonnenen Daten und Analysen verschiedene Vermutungen aufgestellt werden.

So wäre es zum einen möglich, dass die Patienten XDR-PA durch Interaktion mit medizinischem Personal, medizinischen Instrumenten, Mitpatienten und gemeinsam genutzten Nassbereichen akquirieren und sich XDR-PA so weiterverbreitet (Morgan et al. 2011, Wichelmann 2007).

Zum anderen wäre es möglich, dass die Patienten bei Klinikaufnahme bereits mit *P. aeruginosa* kolonisiert waren. Da es sich bei den Resistenzintegrons um mobile genetische Elemente handelt, können diese leicht von Pseudomonaden akquiriert werden; so können Resistenzfaktoren und Virulenzfaktoren vertikal oder über Konjugation weitergegeben werden und sich auf diesem Weg ausbreiten (Froh 2009, Darai and Sonntag 2009). Da es sich bei den Isolaten um Klone handelt (die Typisierung erfolgte in einem Labor für Medizinische Mikrobiologie) ist die Infektion über diesen Weg eher unwahrscheinlich.

Einen weiteren Erklärungsansatz für die Dynamik der Resistenzverbreitung bei *P. aeruginosa* bietet der Einsatz von Antibiotika. Durch eine bestehende Kolonisation des Patienten mit *P. aeruginosa* kommt es durch den Gebrauch von antimikrobiellen Mitteln zu einem erhöhten Selektionsdruck (Saner et al. 2009b). So werden sensible Pseudomonaden eliminiert und folglich kommt es zu einer Ausbreitung von extensively drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*, welche dann nachgewiesen werden (Gatermann et al. 2010). Schlussendlich waren wahrscheinlich alle Faktoren gemeinsam für die Entstehung von XDR-PA verantwortlich.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit sind verschiedene Maßnahmen notwendig:

- So müssen die Verlegungen während des Aufenthalts auf ein Minimum reduziert.
- Über den Ausbau des HEPA Filtersystems auf Station A nachgedacht werden.

Diskussion

- Die hohe Frequentierung nicht Stationsangehöriger (Station A) eingeschränkt und ein konsequentes Umsetzen der Hygienerichtlinien angestrebt werden (Schulze-Röbbecke 2006).

Des Weiteren sollten Patienten mit einem langen Klinikaufenthalt oder Patienten in einer neutropenen Phase umkehrisoliert oder wenigstens in ihren Kontaktmöglichkeiten zu anderen Patienten limitiert werden (Retz and Gschwend 2010). Sinnvoll bei solchen Patienten wäre auch eine intensive 1:1-Betreuung durch das Pflegepersonal, dadurch wären die Patienten weniger wechselndem Personal ausgesetzt (Conrad and Dettenkofer 2006). Wichtig bei neutropenen Patienten ist, dass bei Intensiv- und Transplantationspatienten mit Fieber in der Neutropenie und schwerer Sepsis von einer *P. aeruginosa* Bakteriämie auszugehen ist (Müller and Schlimok 2000, Paul et al. 2003). Deshalb sollte in diesen Fällen eine sofortige *P. aeruginosa* wirksame Therapie erfolgen (Micek et al. 2005b, Brunkhorst and Hagel 2011).

Eine Analyse von Trachealsekret alle zwei bis drei Tage bei invasiv-beatmeten Patienten erscheint durchaus sinnvoll. Durch dieses mikrobiologische Monitoring wäre es möglich, kolonisierende Mikroorganismen frühzeitig zu isolieren und bei klinisch apparenter Infektion gezielt antimikrobiell reagieren zu können (Joost et al. 2010, Brülls et al. 2007).

Bei der Versorgung mit invasiv medizinischen Produkten ist die strenge Indikationsstellung maßgeblich. Die Handhabung und Pflege an den invasiven Devices ist nur durch geschultes Fachpersonal durchzuführen (Jauch et al. 2007). Auch sind bei Risikopatienten regelmäßige Probeentnahmen oder Abstriche an den Produkten sinnvoll. Darüber hinaus sollten im Anschluss an das Entfernen des Devices mikrobiologische Untersuchungen erfolgen (Maschmeyer 2000, Lindemann et al. 2002).

Die bestehende Problematik mit den sogenannten Dauerausscheidern wird die Wissenschaft in Zukunft dazu zwingen, sich mit dieser Problematik intensiv auseinanderzusetzen. Um zukünftig weitere Antibiotikaresistenzen bei *P. aeruginosa* zu vermeiden, ist die Entwicklung von „multivalenten

Diskussion

antimikrobiellen Peptiden als Therapeutika“ ein vielversprechender Therapieansatz (Liu et al. 2010). Des Weiteren lässt das zunehmende Auftreten von multiresistenten Pseudomonaden das Interesse an Bakteriophagen als Alternative zu Antibiotika immer größer werden (Ahiwale et al. 2012).

Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven gematchten Fall-Kontroll-Studie wurden 20 mit extensively drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* (XDR-PA) besiedelten Patienten und 80 Kontrollpatienten auf Risikofaktoren hin mit einer konditionalen, logistischen Regression untersucht. Das Patientenkollektiv hatte folgende Gemeinsamkeiten: Erstens litten alle Patienten unter einer hämatoonkologischen Grunderkrankung, zweitens befanden sie sich zum gleichen Zeitraum in stationärer Behandlung und drittens waren alle Patienten in der gleichen Abteilung eines Maximalversorgungshauses untergebracht.

In dieser Arbeit wurden folgende unabhängige Risikofaktoren entdeckt: Besiedelte Patienten lagen im Median 16 Tage ($p < 0,0001$) länger im Klinikum als nicht besiedelte und wurden in dieser Zeit häufiger klinikintern verlegt (OR 27,49, $p = 0,003$). Darüber hinaus befanden sie sich in einer schlechteren immunologischen Verfassung (OR 5,3, $p = 0,0039$) und wurden in der Regel auch mit mehr invasiv medizintechnischen Geräten versorgt (OR 3,82, $p = 0,03$) als die Kontrollpatienten.

Kein signifikanter Unterschied zwischen Fallpatienten und Kontrollpatienten ließ sich bezüglich des Alters ($p = 0,26$), Geschlechts ($p = 0,053$), der Durchführung von Bronchoalveolären Lavagen ($p = 0,47$) sowie des Aufenthalts auf peripherer Station oder Intensivstation ($p = 0,67$) feststellen.

Wichtig für die Betreuung von XDR-PA besiedelten Patienten sind die strikte Einhaltung der Hygienemaßnahmen, die Isolierung und die adäquate Antibiotikatherapie. Bei Risikopatienten und immunsupprimierten Patienten ist eine Reduzierung der Verlegungsrate notwendig. Des Weiteren sollten Patienten, welche die oben genannten Risikofaktoren aufweisen, nur mit den nötigsten medizinisch invasiven Geräten versorgt werden sowie konsequent mit Abstrichen und mikrobiologischen Untersuchungen dieser Produkte überwacht werden. Auch das mikrobiologische Monitoring (durch Trachealsekret) erscheint sinnvoll, denn so könnte bei klinisch apparenter Infektion frühestmöglich mit einer gezielten, kalkulierten Antibiotikatherapie reagiert werden.

Literaturverzeichnis

- Ahiwale, S., D. Prakash, M. Gajbhiye, S. Jagdale, N. Patil & B. Kapadnis (2012) BVPaP-3, a T7-Like Lytic Phage of *Pseudomonas aeruginosa*: Its Isolation and Characterisation. *Current microbiology*.
- Aloush, V., S. Navon-Venezia, Y. Seigman-Igra, S. Cabili & Y. Carmeli (2006) Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 50, 43-8.
- Baumann, U. & T. Niehues (2011) Infektanfälligkeit. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 159, 427-433.
- Borde, J. P., R. Klein, F. Halley & W. B. Offensperger (2010) Abnahme von Blutkulturen (Blood culture collection). *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 135, 355,358.
- Brandis, H., W. Köhler, H. J. Eggers & G. Pulverer (1994) Pseudomonaden und andere anspruchslose, nicht-fermentierende gramnegative Bakterien *Lehrbuch der medizinischen Mikrobiologie*, 464-70.
- Breier, A., D. Sohr, C. Geffers & P. Gastmeier (2009) Erreger nosokomialer Infektionen auf Intensivstation. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 46, 220-227.
- Brülls, C., R. Dembinski & R. Rossaint (2007) Invasive oder nicht-invasive Diagnostik der Ventilator-assoziierten Pneumonie: Ergebnisse der Canadian Critical Care Trials Group. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 44, 263-269.
- Brunkhorst, F. M. & S. Hagel. 2011. Sepsis. In *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 48:57-73. Heidelberg: Springer-Verlag.
- Buchheidt, D., A. Böhme, O. Cornely, G. Fätkenheuer, H. G. Fuhr, G. Heußel, C. Junghanss, M. Karthaus, O. Kellner, W. V. Kern, X. Schiel, O. Sezer, T. Südhoff & H. Szelenyi (2001) Dokumentierte Infektionen bei Neutropenie - Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie (Documented infections with neutropenia: therapeutic and diagnostic recommendations). *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 126, 1085,1090.
- Cao, B., H. Wang, H. Sun, Y. Zhu & M. Chen (2004) Risk factors and clinical outcomes of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *The Journal of hospital infection*, 57, 112-8.
- Cezario, R. C., L. Duarte De Moraes, J. C. Ferreira, R. M. Costa-Pinto, A. L. da Costa Darini & P. P. Gontijo-Filho (2009) Nosocomial outbreak by imipenem-resistant metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in an adult intensive care unit in a Brazilian teaching hospital. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica*, 27, 269-74.
- Conrad, A. & M. Dettenkofer. 2006. Immunsuppression Praktische Krankenhaushygiene und Umweltschutz. eds. F. Daschner, M. Dettenkofer, U. Frank & M. Scherrer, 400-412. Springer Berlin Heidelberg.
- Cornaglia, G., H. Giamarellou & G. M. Rossolini (2011) Metallo- β -lactamases: a last frontier for β -lactams? *The Lancet Infectious Diseases*, 11, 381-393.
- Darai, G. & H.-G. Sonntag. 2009. Resistenzentwicklung Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen. eds. G. Darai, M. Handermann, H.-

- G. Sonntag, C. A. Tidona & L. Zöller, 703-706. Springer Berlin Heidelberg.
- Eagye, Kathryn J. M. P. H., Joseph L. P. Kuti & David P. P. Nicolau (2009) Risk Factors and Outcomes Associated with Isolation of Meropenem High-Level-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 30, 746-752.
- Evans, K., L. Adewoye & K. Poole (2001) MexR repressor of the mexAB-oprM multidrug efflux operon of *Pseudomonas aeruginosa*: identification of MexR binding sites in the mexA-mexR intergenic region. *Journal of bacteriology*, 183, 807-12.
- Exner, M., A. Kramer, T. Kistemann, J. Gebel & S. Engelhart (2007) Wasser als Infektionsquelle in medizinischen Einrichtungen, Prävention und Kontrolle. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 50, 302-311.
- Fätkenheuer, G., D. Buchheidt, H. G. Fuhr, G. Heußel, C. Junghanß, M. Karthaus, O. Kellner, W. V. Kern, J. Kisor, O. Sezer, T. Südhoff & H. Szelényi (2001) Venenkatheter-assoziierte Infektionen bei Patienten mit Neutropenie. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 126, 89,95.
- Fleischhack, G. & A. Simon (2001) Infektionsprävention bei hämatologisch-onkologischen Patienten in der Pädiatrie. Problemstellung (Importance of prevention of infectious complications in pediatric hematologic-oncologic patients). *Klinische Padiatrie*, 213, A5,A8.
- Froh, S. (2009) Selektive Dekontamination des Magen-Darm-Traktes und des Oropharynx bei kritisch kranken Patienten. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 46, 450-454.
- Furtado, G. H. C., M. D. Bergamasco, F. G. Menezes, D. Marques, A. Silva, L. B. Perdiz, S. B. Wey & E. A. S. Medeiros (2009) Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection at a medical-surgical intensive care unit: Risk factors and mortality. *Journal of Critical Care*, 24, 625.e9-625.e14.
- Gastmeier, P. (2008) Prävention nosokomialer Infektionen. *Der Chirurg*, 79, 263-272.
- Gastmeier, P. M., D. P. Sohr, C. M. Geffers, M. Behnke & H. M. Rüden (2007) Risk Factors for Death Due to Nosocomial Infection in Intensive Care Unit Patients: Findings From the Krankenhaus Infektions Surveillance System • *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 28, 466-472.
- Gatermann, S., I. F. Chaberny, M. Pletz & B. Schaaf (2010) Multiresistente pulmonale Erreger auf der Intensivstation. *Der Pneumologe*, 7, 412-422.
- Geserick, R., H. Lichtenberg & A. Lück. 2006. Von der Forschung in die Versorgung. 51-53. Berlin: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) Referat Öffentlichkeitsarbeit 11055 Berlin.
- Ghibu, L., E. Miftode, A. Teodor, C. Bejan & C. M. Dorobat (2010) [Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* infections, resistant to carbapenem]. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*, 114, 1012-6.
- Götz, I. 2010. In vitro Wirksamkeit von Antibiotika gegenüber resistenten *Pseudomonas aeruginosa*- und *Acinetobacter* spp.-Isolaten sowie Charakterisierung metallo-beta-Laktamase-positiver Stämme. In

- Dissertation*, 11-16. Freiburg: Medizinischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i. Br.
- Hahn, H., D. Falke, S. H. E. Kaufmann & U. U. (2004) Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 5, 280-284.
- Hamann, J. 2010. Einflussfaktoren auf das Resistenzverhalten von nosokomialen, gramnegativen Nonfermentern in der Intensivmedizin. In *Dissertation*, 14-15. Düsseldorf: Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- Hannauer, M., M. Schafer, F. Hoegy, P. Gizzi, P. Wehrung, G. L. Mislin, H. Budzikiewicz & I. J. Schalk (2012) Biosynthesis of the pyoverdine siderophore of *Pseudomonas aeruginosa* involves precursors with a myristic or a myristoleic acid chain. *FEBS letters*, 586, 96-101.
- Heckmann, J. G., J. Kraus, W. Niedermeier, F. Erbguth, A. Druschky, C. Schoerner & B. Neundörfer (1999) Nosokomiale Pneumonien auf einer neurologischen Intensivstation (Nosocomial pneumonia in a neurological intensive care unit). *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 124, 919,924.
- Hennemann, H. H. (1985) Septikämien bei Leukämien und malignen Lymphomen. *Journal of Molecular Medicine*, 63, 821-826.
- Henrichfreise, B. 2006. Antibiotika-Multiresistenz bei *Pseudomonas aeruginosa*. In *Dissertation*, 8-18. Bonn: Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.
- Hirakata, Y., T. Yamaguchi, M. Nakano, K. Izumikawa, M. Mine, S. Aoki, A. Kondoh, J. Matsuda, M. Hirayama, K. Yanagihara, Y. Miyazaki, K. Tomono, Y. Yamada, S. Kamihira & S. Kohno (2003) Clinical and Bacteriological Characteristics of IMP-Type Metallo- β -Lactamase-Producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Clinical Infectious Diseases*, 37, 26-32.
- Hiramatsu, M., Y. Shiraishi, Y. Nakajima, E. Miyaoka, N. Katsuragi, H. Kita, A. Hyogotani & K. Shimoda (2012) Risk factors that affect the surgical outcome in the management of focal bronchiectasis in a developed country. *The Annals of thoracic surgery*, 93, 245-50.
- Hirsch, E. B., J. M. Cottreau, K. T. Chang, J. P. Caeiro, M. L. Johnson & V. H. Tam (2012) A model to predict mortality following *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 72, 97-102.
- Hirsch, E. B. & V. H. Tam (2010) Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection on patient outcomes. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*, 10, 441-51.
- Hof, H. & R. Dörris (2009) Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie 4, 376-379.
- Hoffken, G., J. Lorenz, W. Kern, T. Welte, T. Bauer, K. Dalhoff, E. Dietrich, S. Ewig, P. Gastmeier, B. Grabein, E. Halle, M. Kolditz, R. Marre & H. Sitter (2010) [Guidelines for the epidemiology, diagnosis, antimicrobial therapy and management of community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections in adults]. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 135, 359-65.
- Höffken, K. & H. J. Fricke (2002) Stellenwert von Ceftazidim bei neutropenischen Patienten mit Fieber. *Der Onkologe*, 8, 1346-1355.

- Holtmann, H. & M. Bobkowski (2008) BASICS Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene. 1, 49.
- Horino, T., A. Chiba, S. Kawano, T. Kato, F. Sato, Y. Maruyama, Y. Nakazawa, K. Yoshikawa, M. Yoshida & S. Hori (2012) Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality in Patients with Bacteremia Caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Internal medicine*, 51, 59-64.
- Hyatt, J. M. & J. J. Schentag (2000) Pharmacodynamic Modeling of Risk Factors for Ciprofloxacin Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 21, S9-S11.
- Izumida, M., M. Nagai, A. Ohta, S. Hashimoto, M. Kawado, Y. Murakami, Y. Tada, M. Shigematsu, Y. Yasui & K. Taniguchi (2007) Epidemics of Drug-Resistant Bacterial Infections Observed in Infectious Disease Surveillance 2001-2005. *Journal of Epidemiology*, 17, S42-S47.
- Jauch, K. W., W. Schregel, Z. Stanga, S. C. Bischoff, P. Braß, W. Hartl, S. Mühlebach, E. Pscheidl, P. Thul & O. Volk (2007) 9 Technik und Probleme der Zugänge in der parenteralen Ernährung. *Aktuel Ernährungsmed*, 32, S41-S53.
- Jeddi, R., H. Ghedira, R. Ben Amor, A. Turki, K. Kacem, Y. Ben Abdennebi, R. Ben Lakhal, L. Aissaoui, H. Ben Abid, Z. Bel Hadjali & B. Meddeb (2011) Risk factors of septic shock in patients with hematologic malignancies and *Pseudomonas* infections. *Hematology*, 16, 160-5.
- Joost, I., C. Lange & H. Seifert (2010) Mikrobiologisches Monitoring bei Ventilator-assoziierten Pneumonien auf Intensivstationen (Microbiological monitoring of ventilator-associated pneumonia in an intensive care unit). *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 135, 197,202.
- Juan, C., M. D. Macia, O. Gutierrez, C. Vidal, J. L. Perez & A. Oliver (2005) Molecular mechanisms of beta-lactam resistance mediated by AmpC hyperproduction in *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 49, 4733-8.
- Kang, C. I., S. H. Kim, H. B. Kim, S. W. Park, Y. J. Choe, M. D. Oh, E. C. Kim & K. W. Choe (2003) *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 37, 745-51.
- Karsai, S. & G. Däschlein (2012) "Smoking guns": Gefährdung durch laserchirurgisch und elektrokaustisch induzierten Rauch. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 10, 633-636.
- Kerwat, K. & H. Wulf (2012) Nosokomiale Infektionen - Welche Rolle spielt der Arzt? *Lege artis*, 2, 34,39.
- Koch-Institut, K. f. K. u. I. b. R. (2010) Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 53, 357-388.
- Köhler W., H. J. E., B. Fleischer, R. Marre, H. Pfister, G. Pulverer (2001) Medizinische Mikrobiologie. 8, 350-352.
- Laarman, A. J., B. W. Bardoel, M. Ruyken, J. Fernie, F. J. Milder, J. A. van Strijp & S. H. Rooijackers (2012) *Pseudomonas aeruginosa* Alkaline

- Protease Blocks Complement Activation via the Classical and Lectin Pathways. *Journal of immunology*, 188, 386-93.
- Lautenbach, E. M. D., M. P. Synnestvedt, Mark G. M. D. Weiner, Warren B. P. Bilker, L. P. Vo, J. D. Schein & M. P. Kim (2010) Imipenem Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Emergence, Epidemiology, and Impact on Clinical and Economic Outcomes •. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 31, 47-53.
- Leemhuis, J., W. Kern & K. With. 2011. Therapie mit Antiinfektiva. In *Pharmakotherapie in der Anästhesie und Intensivmedizin*, 371-389. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Lemmen, S. W. & C. Eckmann. 2011. Prävention und Antibiotikatherapie postoperativer Komplikationen. In *Praxis der Viszeralchirurgie. Gastroenterologische Chirurgie*, eds. J. Siewert, M. Rothmund & V. Schumpelick, 223-232. Springer Berlin Heidelberg.
- Li, X. Z., N. Barre & K. Poole (2000) Influence of the MexA-MexB-oprM multidrug efflux system on expression of the MexC-MexD-oprJ and MexE-MexF-oprN multidrug efflux systems in *Pseudomonas aeruginosa*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 46, 885-93.
- Li, X. Z., L. Zhang & K. Poole (2000) Interplay between the MexA-MexB-OprM multidrug efflux system and the outer membrane barrier in the multiple antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 45, 433-6.
- Lindemann, H., G. Hülsmann, M. Götz, M. Griese, H. Lindemann, K. Magdorf, W. Nikolaizik, K.-D. Paul, D. Reinhardt & M. Schöni (2002) Aktuelle Aspekte der Prävention und Therapie bei CF-Patienten mit *Pseudomonas*-Infektion. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 150, 1224-1232.
- Link, H. (2004) Infektionen bei Neutropenie. *Der Onkologe*, 10, 358-375.
- Liu, S., L. Zhou, R. Lakshminarayanan & R. Beuerman (2010) Multivalent Antimicrobial Peptides as Therapeutics: Design Principles and Structural Diversities. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 16, 199-213.
- Lopez-Medina, E., M. M. Neubauer, G. B. Pier & A. Y. Koh (2011) RNA isolation of *Pseudomonas aeruginosa* colonizing the murine gastrointestinal tract. *Journal of visualized experiments : JoVE*.
- Lorenz, U. & K. Ohlsen (2012) Bakterielle Virulenz – Bedeutung für Infektionen in der Gefäßchirurgie. *Gefäßchirurgie*, 17, 23-28.
- 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 & D. L. Monnet (2011) Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, 10-12.
- Maschmeyer, G. (2000) Pflegerische Aspekte im Infektionsmanagement bei neutropenischen Patienten. *Der Onkologe*, 6, 509-515.
- Maschmeyer, G. & M. Sandherr (2009) Infektionen in der Hämatologie und Onkologie. *Der Internist*, 50, 187-202.

- Meinke, G., J. Barum, B. Rosenberg & R. Berk (1970) In Vivo Studies with the Partially Purified Protease (Elastase) from *Pseudomonas aeruginosa*. *Infection and immunity*, 2, 583-9.
- Micek, S. T., A. E. Lloyd, D. J. Ritchie, R. M. Reichley, V. J. Fraser & M. H. Kollef (2005a) *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 49, 1306-11.
- Micek, S. T., A. E. Lloyd, D. J. Ritchie, R. M. Reichley, V. J. Fraser & M. H. Kollef (2005b) *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infection: Importance of Appropriate Initial Antimicrobial Treatment. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 49, 1306-1311.
- Mims, C., H. M. Dockrell, R. V. Goering, I. Roitt, D. Wakelin & M. Zuckerman (2006) *Medizinische Mikrobiologie: Infektiologie*. 2, 1302.
- Mishra, M., M. S. Byrd, S. Sergeant, A. K. Azad, M. R. Parsek, L. McPhail, L. S. Schlesinger & D. J. Wozniak (2012) *Pseudomonas aeruginosa* Psl polysaccharide reduces neutrophil phagocytosis and the oxidative response by limiting complement-mediated opsonization. *Cellular microbiology*, 14, 95-106.
- Morgan, D. J., E. Rogawski, K. A. Thom, J. K. Johnson, E. N. Perencevich, M. Shardell, S. Leekha & A. D. Harris (2011) Transfer of multidrug-resistant bacteria to healthcare workers' gloves and gowns after patient contact increases with environmental contamination. *Critical Care Medicine*.
- Müller, P. & G. Schlimok. 2000. Monitoring infektiöser Komplikationen bei Patienten mit akuten Leukämien und autologen Blutstammzelltransplantationen. Surveillance of Infectious Complications in Patients with Acute Leukemia and Autologous Stem Cell Transplantation. In *LaboratoriumsMedizin / Journal of Laboratory Medicine*, 63.
- Nseir, S., C. Blazejewski, R. Lubret, F. Wallet, R. Courcol & A. Durocher (2011) Risk of acquiring multidrug-resistant Gram-negative bacilli from prior room occupants in the intensive care unit. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 17, 1201-8.
- Obritsch, M. D., D. N. Fish, R. MacLaren & R. Jung (2005) Nosocomial Infections Due to Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Epidemiology and Treatment Options. *Pharmacotherapy*, 25, 1353-1364.
- Pai, H., J. Kim, J. H. Lee, K. W. Choe & N. Gotoh (2001) Carbapenem resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 45, 480-4.
- Paul, M., I. Benuri-Silbiger, K. Soares-Weiser & L. Leibovici (2004) β lactam monotherapy versus β lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, 328, 668.
- Paul, M., K. Soares-Weiser & L. Leibovici (2003) β lactam monotherapy versus β lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 326, 1111.

- Retz, M. & J. Gschwend. 2010. Prophylaxe und Therapie von Infektionen bei Neutropenie, Medikamentöse Tumortherapie in der Uroonkologie. 73-79. Springer Berlin Heidelberg.
- Reuter, P., M. Mielke & N. Wischnewski. 2006. Nosokomiale Infektionen. In *Springer Lexikon Diagnose & Therapie*, 723-732. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Ruhnke, M. (2010) Bakterielle Infektionen bei Tumorpatienten. *Der Onkologe*, 16, 1183-1194.
- Saner, F., A. Canbay, G. Gerken & C. Broelsch (2009a) Kollateralschaden der Cephalosporine und Chinolone und Wege zu ihrer Reduktion. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 104, 114-118.
- Saner, F. H., A. Canbay, G. Gerken & C. E. Broelsch (2009b) [Collateral damage of cephalosporins and quinolones and possibilities for control]. *Medizinische Klinik*, 104, 114-8.
- Schulze-Röbbecke, R. (2006) Isolierung infektiöser Patienten - auf die Übertragungswege kommt es an. *Krankenh.yg. up2date*, 1, E1-E23.
- Schumann, W. (2011) Biotop Mensch. Wir sind besiedelt. *Biologie in unserer Zeit*, 41, 182-189.
- Steinmetz, I. 2009. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. eds. H. Hahn, S. H. E. Kaufmann, T. F. Schulz & S. Suerbaum, 275-285. Springer Berlin Heidelberg.
- Stover, C. K., X. Q. Pham, A. L. Erwin, S. D. Mizoguchi, P. Warrener, M. J. Hickey, F. S. L. Brinkman, W. O. Hufnagle, D. J. Kowalik, M. Lagrou, R. L. Garber, L. Goltry, E. Tolentino, S. Westbrook-Wadman, Y. Yuan, L. L. Brody, S. N. Coulter, K. R. Folger, A. Kas, K. Larbig, R. Lim, K. Smith, D. Spencer, G. K. S. Wong, Z. Wu, I. T. Paulsen, J. Reizer, M. H. Saier, R. E. W. Hancock, S. Lory & M. V. Olson (2000) Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, an opportunistic pathogen. *Nature*, 406, 959-964.
- Symmons, M. F., E. Bokma, E. Koronakis, C. Hughes & V. Koronakis (2009) The assembled structure of a complete tripartite bacterial multidrug efflux pump. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106, 7173-7178.
- Tam, V. H., C. A. Rogers, K. T. Chang, J. S. Weston, J. P. Caeiro & K. W. Garey (2010) Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia on patient outcomes. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 54, 3717-22.
- Tan, C. C., Y. Zanariah, K. I. Lim & S. Balan (2007) Central venous catheter-related blood stream infections: incidence and an analysis of risk factors. *The Medical journal of Malaysia*, 62, 370-4.
- Trautmann, M., S. Halder, P. Lepper & M. Exner (2009) [Reservoirs of *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit. The role of tap water as a source of infection]. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 52, 339-344.
- Trupkovic, T., J. Gille, H. Fischer & S. Kleinschmidt (2012) Antimikrobielle Therapie bei Patienten nach Verbrennungstrauma. *Der Anaesthetist*, 61, 249-258.

- Unsel, H. & I. Eisinger (2000) [Epidural abscess following repeated epidural catheter placement for delivery]. *Der Anaesthetist*, 49, 960-3.
- Van der Bij, A. K., R. Van Mansfeld, G. Peirano, W. H. F. Goessens, J. A. Severin, J. D. D. Pitout, R. Willems & M. Van Westreenen (2011) First outbreak of VIM-2 metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in The Netherlands: microbiology, epidemiology and clinical outcomes. *International journal of antimicrobial agents*, 37, 513-518.
- ViaMedici. 2005. Studientypen: Prospektive und retrospektive Studien. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Vincent, J.-L., Y. Sakr, C. L. Sprung, V. M. Ranieri, K. Reinhart, H. Gerlach, R. Moreno, J. Carlet, J.-R. Le Gall, D. Payen & o. b. o. t. S. O. i. A. I. P. Investigators (2006) Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study *. *Critical Care Medicine*, 34, 344-353
10.1097/01.CCM.0000194725.48928.3A.
- Vitkauskiene, A., E. Skrodeniene, A. Dambrauskiene, A. Macas & R. Sakalauskas (2010) *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: resistance to antibiotics, risk factors, and patient mortality. *Medicina*, 46, 490-5.
- Wainwright, C. E., K. Grimwood, J. B. Carlin, S. Vidmar, P. J. Cooper, P. W. Francis, C. A. Byrnes, B. F. Whitehead, A. J. Martin, I. F. Robertson, D. M. Cooper, C. J. Dakin, I. B. Masters, R. J. Massie, P. J. Robinson, S. Ranganathan, D. S. Armstrong, L. K. Patterson & C. F. Robertson (2008) Safety of bronchoalveolar lavage in young children with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*, 43, 965-72.
- Walsh, T. R., M. A. Toleman, L. Poirel & P. Nordmann (2005) Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clinical microbiology reviews*, 18, 306-25.
- Wang, C. Y., J. S. Jerng, K. Y. Cheng, L. N. Lee, C. J. Yu, P. R. Hsueh & P. C. Yang (2006) Pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalised patients: clinical features, risk-factors and outcomes. *Clinical Microbiology and Infection*, 12, 63-68.
- Weinstein, R. A., R. Gaynes, J. R. Edwards & N. N. I. S. System (2005) Overview of Nosocomial Infections Caused by Gram-Negative Bacilli. *Clinical Infectious Diseases*, 41, 848-854.
- Wichelmann, C. 2007. Epidemiologie und Kosten der Sepsis auf der chirurgischen Intensivstation : Teilnahme an einer europäischen Querschnittstudie zur Sepsis-Epidemiologie im Mai 2002. 20. Würzburg: Universitätsbibliothek der Universität Würzburg.
- Wieder-Huszla, S. (2010) [Monitoring of nosocomial infections in intensive care units]. *Annales Academiae Medicae Stetinensis*, 56, 20-9.
- Witte, W. & I. Klare (1999) Antibiotikaresistenz bei bakteriellen Infektionserregern Mikrobiologisch-epidemiologische Aspekte. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 42, 8-16.
- Yakupogullari, Y., B. Otlu, M. Dogukan, C. Gursoy, E. Korkmaz, A. Kizirgil, M. Ozden & R. Durmaz (2008) Investigation of a nosocomial outbreak by alginate-producing pan-antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *American Journal of Infection Control*, 36, e13-e18.

Literaturverzeichnis

- Yang, M. A., J. Lee, E. H. Choi & H. J. Lee (2011) *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in children over ten consecutive years: analysis of clinical characteristics, risk factors of multi-drug resistance and clinical outcomes. *Journal of Korean medical science*, 26, 612-8.
- Zavascki, A. P., A. L. Barth, P. B. Gaspareto, A. L. S. Gonçalves, A. L. D. Moro, J. F. Fernandes & L. Z. Goldani (2006) Risk factors for nosocomial infections due to *Pseudomonas aeruginosa* producing metallo- β -lactamase in two tertiary-care teaching hospitals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 58, 882-885.
- Ziegenfuß, T. (2006) Antibiotikatherapie der Sepsis (Treatment of Sepsis with Antibiotics). *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS*, 41, 34,35.

Anhang:

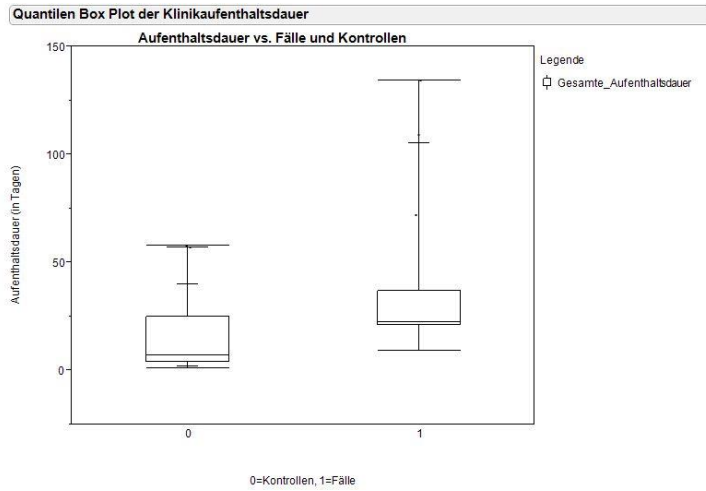


Abbildung 4: Quantilen Box Plot der Aufenthaltsdauer zwischen Fällen und Kontrollen.

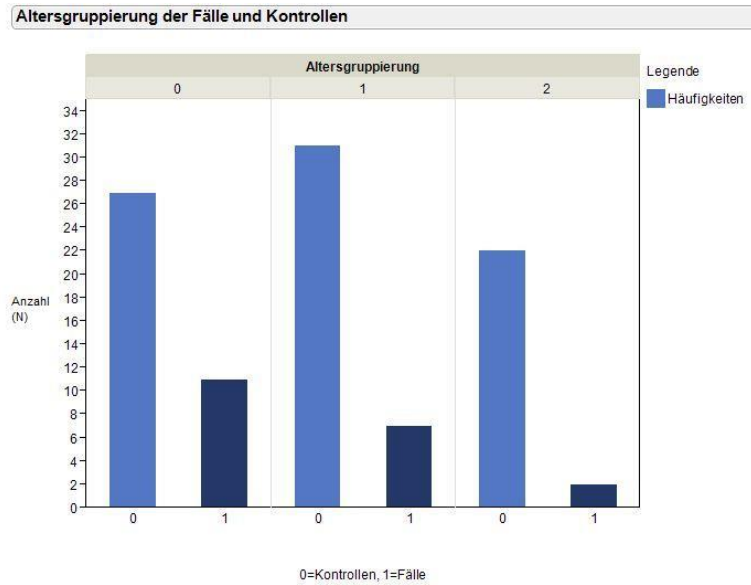


Abbildung 5: Altersgruppierung: Y-Achse in Absolut Zahlen, X-Achse teilt die Fälle und Kontrollen ein: Gruppe 0 (<60 LJ), Gruppe 1 (60-69 LJ), Gruppe 2 (≥70 LJ)

Anhang

Im ersten Modell wird der Risikofaktor Neutropenie genauer untersucht.

Tabelle 7: Multivariate Analyse (Modell 1)

Risikofaktor		Odds Ratio (95%-KI)	p-Wert*
Alter in Jahren	<60	1	0,26
	60-69	0,67 (0,21-2,13)	
	≥70	0,25 (0,04-1,49)	
Geschlecht	Männlich	1	0,053
	Weiblich	0,31 (0,09-1,09)	
Aufenthaltsdauer (In Tagen)	0-10	NA	NA
	>10		
Neutropenie	≥1000	1	0,0039
	<1000	5,3 (1,46-19,21)	
Verlegungen während des Aufenthalts	0	NA	NA
	1		
	≥2		
Invasive Device Score	0	1	0,0106
	≥2	4,2 (1,33-13,27)	
BAL	nein	1	0,47
	Ja	1,88 (0,34-10,44)	

NA: Nicht Analysiert

* Der Signifikanztest wurde mit dem Likelihood-Ratio-Test durchgeführt.

Im zweiten Modell wird der Risikofaktor Aufenthaltsdauer genauer untersucht.

Tabelle 8: Multivariate Analyse (Modell 2)

Risikofaktor		Odds Ratio (95%- KI)	p-Wert*
Alter, Jahre	<60	1	0,26
	60-69	0,67 (0,21-2,13)	
	≥70	0,25 (0,04-1,49)	
Geschlecht	Männlich	1	0,053
	Weiblich	0,31 (0,09-1,09)	
Aufenthaltsdauer, Tage	0-10	1	0,0001
	>10	20,99 (2,5-176,13)	
Neutropenie	≥1000	NA	NA
	<1000		
Verlegungen während des Aufenthalts	0	NA	NA
	1		
	≥2		
Invasive Device Score	0	1	0,046
	≥2	3,15 (0,97-10,29)	
BAL	nein	1	0,47
	Ja	1,88 (0,34-10,44)	

NA: Nicht Analysiert

* Der Signifikanztest wurde mit dem Likelihood-Ratio-Test durchgeführt.

Anhang

Im dritten Modell werden die Verlegungen während des Klinikaufenthalts zusammen mit allen anderen Variablen untersucht.

Tabelle 9: Multivariate Analyse (Modell 3)

Risikofaktor		Odds Ratio (95%-KI)	p-Wert*
Alter, Jahre	<60	1	0,26
	60-69	0,67 (0,21-2,13)	
	≥70	0,25 (0,04-1,49)	
Geschlecht	Männlich	1	0,0755
	Weiblich	0,32 (0,08-1,24)	
Aufenthaltsdauer, Tage	0-10	NA	NA
	>10		
Neutropenie	≥1000	NA	NA
	<1000		
Verlegungen während des Aufenthalts	0	1	0,003
	1	27,49 (2,27-332,25)	
	≥2	14,13 (0,55-361,23)	
Invasive Device Score	0	1	0,03
	≥2	3,82 (1,09-13,38)	
BAL	nein	1	0,64
	Ja	1,56 (0,25-9,75)	

NA: Nicht Analysiert

* Der Signifikanztest wurde mit dem Likelihood-Ratio-Test durchgeführt.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: *Pseudomonas aeruginosa*; Beispiele der antimikrobiellen Empfindlichkeitsprüfung, um die Profile für MDR, XDR und PDR zu definieren. (Quelle: Magiorakos et al. 2011)

Tabelle 2: Entnahmeort der mikrobiologischen Untersuchungsmaterialien

Tabelle 3: Positivumschlag der Fälle in den folgenden Zimmern

Tabelle 4: Beschreibung einzelner Risikofaktoren

Tabelle 5: Univariate Risikoanalyse

Tabelle 6: Multivariate Risikoanalyse (Modelzusammenfassung)

Tabelle 7: Multivariate Analyse (Modell 1)

Tabelle 8: Multivariate Analyse (Modell 2)

Tabelle 9: Multivariate Analyse (Modell 3)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: *Pseudomonas aeruginosa* in Reinkultur der blaugrüne Farbstoff des Bakteriums färbt das Nährmedium an (Quelle: Hof und Dörris 2009)

Abbildung 2: Die Pathogenese der *Pseudomonas aeruginosa* Infektion (Quelle: Hahn et al. 2004)

Abbildung 3: Schematische Darstellung der mexAB-oprM Multidrug Efflux Pumpe. (Quelle: Symmons et al. 2009)

Abbildung 4: Quantilen Box Plot der Aufenthaltsdauer zwischen Fällen und Kontrollen.

Abbildung 5: Altersgruppierung: Y-Achse in Absolut Zahlen, X-Achse teilt die Fälle und Kontrollen ein: Gruppe 0 (<60 LJ), Gruppe 1 (60-69 LJ), Gruppe 2 (≥70 LJ)

Danksagung

Ich danke allen, die mich während meiner Zeit als Doktorand unentwegt und ausdauernd unterstützt haben.