

**Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik  
Tübingen**

**Abteilung Innere Medizin 1**

**(Schwerpunkt: Gastroenterologie, Hepatologie,  
Infektionskrankheiten)**

**Effektivität einer selektiven digestiven Dekontamination  
in hämato-onkologisch erkrankten, neutropenen  
Patienten**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Dichter, Tamara Ute**

**2019**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. E. Tacconelli

2. Berichterstatter: Professor Dr. S. Wagner, Ph.D.

Tag der Disputation: 18.07.2019

Diese Arbeit widme ich meinen Eltern, Thekla und Manfred Dichter. Die Liebe und Verbundenheit zu meinen Eltern ist in Worte nicht zu fassen.

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Antimikrobielle Resistenz.....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Resistenzmechanismen.....	1
1.1.3 Multiresistente Erreger.....	3
1.1.4 Resistenzsituation in Europa .....	3
<b>1.2 ESBL.....</b>	<b>7</b>
1.2.1 Definition.....	7
1.2.2 Klassifikation.....	7
1.2.3 Epidemiologie .....	11
1.2.4 ESBL in Deutschland.....	13
<b>1.3 Infektionen durch ESBL-produzierende Bakterien.....</b>	<b>14</b>
1.3.1 Risikofaktoren .....	14
1.3.2 Therapie .....	15
1.3.3 Mortalität.....	16
<b>1.4 Infektionen bei hämatologisch erkrankten Patienten .....</b>	<b>16</b>
1.4.1 Infektionen allgemein.....	16
1.4.2 ESBL-Infektionen.....	17
<b>1.5 Selektive gastrointestinale Dekontamination .....</b>	<b>18</b>
<b>1.6 Ziel der Arbeit .....</b>	<b>19</b>
<b>2 Methoden.....</b>	<b>20</b>
<b>2.1 Literatursuche .....</b>	<b>20</b>

2.1.1	Publizierte Daten .....	20
2.1.2	Unveröffentlichte Daten .....	21
<b>2.2</b>	<b>Ein und Ausschlusskriterien .....</b>	<b>22</b>
2.2.1	Inzidenz/Prävalenz von ESBL-Bakteriämien bei hämatologisch erkrankten Patienten.....	22
2.2.2	Wirksamkeit einer selektiven gastrointestinalen Dekolonisation ...	22
2.2.3	Nosokomiale Übertragung von ESBL-Keimen von Patient zu Patient .....	23
2.2.4	ESBL-Prävalenz bei Krankenhausaufnahme.....	23
<b>2.3</b>	<b>Datenerfassung .....</b>	<b>23</b>
2.3.1	Inzidenz/Prävalenz von ESBL-Bakteriämien bei hämatologisch erkrankten Patienten.....	24
2.3.2	Effektivität der selektiven gastrointestinalen Dekolonisation.....	25
2.3.3	Nosokomiale Übertragung von ESBL-Keimen von Patient zu Patient .....	25
2.3.4	ESBL-Prävalenz bei Krankenhausaufnahme.....	26
<b>2.4</b>	<b>Mathematisches Modell .....</b>	<b>26</b>
2.4.1	Modell .....	26
2.4.2	Simulation.....	28
2.4.3	Statistik .....	29
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>30</b>
<b>3.1</b>	<b>Ergebnisse der Literatursuche .....</b>	<b>30</b>
3.1.1	Publikationen zu der Inzidenz/Prävalenz von ESBL-Bakteriämien bei hämatologisch erkrankten Patienten.....	30
3.1.2	Publikationen zu der Wirksamkeit einer selektiven gastrointestinalen Dekolonisation .....	31

3.1.3	Publikationen zu der nosokomialen Übertragung von ESBL-Keimen von Patient zu Patient.....	32
3.1.4	Publikationen zu der ESBL-Prävalenz bei Krankenhausaufnahme ..	33
<b>3.2</b>	<b>Studienmerkmale und Ergebnisse des systematischen Reviews</b>	<b>33</b>
3.2.1	Inzidenz/Prävalenz von ESBL-Bakteriämien bei hämatologisch erkrankten Patienten.....	33
3.2.2	Wirksamkeit einer selektiven gastrointestinalen Dekolonisation ...	46
3.2.3	Nosokomiale Übertragung von ESBL-Keimen von Patient zu Patient .....	54
3.2.4	ESBL-Prävalenz bei Krankenhausaufnahme.....	60
<b>3.3</b>	<b>Ergebnisse des mathematischen Modells</b> .....	<b>67</b>
3.3.1	Parameter für das mathematische Modell .....	67
3.3.2	Effektivität der SDD .....	70
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>78</b>
4.1	Fazit .....	84
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>85</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>87</b>
<b>7</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil</b> .....	<b>97</b>
<b>8</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>98</b>
8.1	Tabelle 13.....	98
<b>9</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>102</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.:	Abbildung
AB:	Antibiotika
AmpC:	in der Regel chromosomale b-Laktamase
ARS:	Antibiotika-Resistenz-Surveillance-System
b-Laktam-Antibiotika:	beta-Laktam-Antibiotika
CRKP:	Carbapenem-resistente Klebsiella pneumoniae
CRE:	Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae
CTX-M:	cefotaxime hydrolyzing Munich
EARS:	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
ECDC:	European Centre for Disease Prevention and Control
EDTA:	Ethylendiamintetraessigsäure
ESBL:	Extended-spectrum beta-Laktamase
ESBL + :	Extended-spectrum beta-Laktamase positiv
ESBL - :	Extended-spectrum beta-Laktamase negativ
etc.:	et cetera
Herzerkr.:	Herzerkrankung
ITS:	Intensivstation
MRSA:	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
n.A.:	nicht angegeben
PBP:	Penicillin-binde Protein
PFGE:	Pulsed-Field-Gelelektrophorese
ESKAPE:	Enterokokken, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacteriaceae
SDD:	selektive digestive Dekontamination
SHV-Subtyp:	Sulfydryl variable
TEM-Subtyp:	Temoneira
VRE:	Vancomycin-resistente Enterokokken
vs.:	versus
ZVK:	zentraler Venenkatheter

# 1 Einleitung

## 1.1 Antimikrobielle Resistenz

### 1.1.1 Definition

Antibiotika werden zur Therapie bakterieller Infektionskrankheiten eingesetzt. [1] Immer häufiger kommt es jedoch zu Situationen, in welchen Antibiotika nicht mehr wirken. Der Begriff „antimikrobielle Resistenz“ beschreibt diese Unwirksamkeit eines Antibiotikums gegenüber einem Bakterium. [2] Vor allem eine häufig wiederholte antibiotische Therapie oder die unsachgemäße Einnahme eines Antibiotikums können zu einer Resistenzentwicklung in einem Mikroorganismus führen, der ursprünglich sensibel gegen das besagte Antibiotikum war. [3] Folglich kann das Antibiotikum nicht mehr für die Behandlung einer Infektion, welche durch dieses Bakterium hervorgerufen wird, eingesetzt werden. [2]

### 1.1.2 Resistenzmechanismen

Im Allgemeinen wird zwischen natürlicher und erworbener Resistenz unterschieden.

Die natürliche Resistenz beruht auf einer genetisch determinierten Wirkungslücke eines Antiinfektivums gegen ein oder mehrere Bakterien. Die *Enterokokken-* und *Listerienlücke* von Cephalosporinen oder die Unwirksamkeit von die Zellwand-Synthese hemmenden Antibiotika (z.B. Penicilline) bei zellwandlosen Bakterien (z.B. *Mykoplasmen*) seien hier beispielhaft erwähnt. Von erworbener Resistenz spricht man, wenn es aufgrund einer Mutation im Erbgut eines ursprünglich sensiblen Bakteriums zur Entstehung einer Resistenz kommt. Auch hier gibt es verschiedene Resistenzmechanismen. So führt beispielsweise ein sogenannter „Bypass“, wobei der zu blockierende Stoffwechselweg durch einen alternativen Stoffwechselweg ersetzt wird, zur antimikrobiellen Resistenz. Glykopeptid-Antibiotika, wie Vancomycin, binden den terminalen D-Alanyl-D-Alanylrest der Zellwandvorstufen, was zu einer Blockade der Zellwandsynthese grampositiver Bakterien führt. [1] Vancomycin-resistente-*Enterokokken* (VRE) benutzen hingegen einen anderen Stoffwechselweg (Bypass), indem sie D-Alanyl-D-Lactatreste synthetisieren. Da Vancomycin eine wesentlich geringere Affinität gegenüber D-Alanyl-D-

Lactat im Vergleich zu D-Alanyl-D-Alanyl hat, führt dies zu einer Resistenz der besagten Bakterien. [4]

Ein weiterer zur antimikrobiellen Resistenz führender Mechanismus ist ein „Affinitätsverlust eines Antibiotikums gegenüber der Zielstruktur“. Eine Mutation im Gen des Penicillin-Binde-Proteins (PBP, PBP2→PBP2a), dem Angriffspunkt von b-Laktam-Antibiotika, bei Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) führt zu einer Resistenz gegenüber allen b-Laktam-Antibiotika. Zu den b-Laktam-Antibiotika zählen die Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme. Normalerweise sind b-Laktam-Antibiotika – durch kovalente Bindung der PBP – in der Lage, diese Enzyme, welche an der Zellwandsynthese beteiligt sind, zu inhibieren und somit das zelluläre Wachstum zu hemmen. Da das mutierte PBP2a jedoch nur eine sehr geringe Affinität gegenüber b-Laktam-Antibiotika hat, wird die Funktion dieses Enzyms durch die besagten Antibiotika nicht gestört. Die Zellwandsynthese und somit das bakterielle Wachstum bleiben unbeeinflusst. [1, 5]

Ein ebenfalls bei b-Laktam-Antibiotika häufig auftretendes, zur Resistenzentwicklung beitragendes Phänomen, ist die „enzymatische Inaktivierung“ eines Antibiotikums. Sogenannte beta-Laktamasen – von Bakterien produziert – sind in der Lage, die zur größten Antibiotikagruppe gehörenden Chemotherapeutika anzugreifen, indem sie zur enzymatischen Spaltung des im Antibiotikum enthaltenen beta-Laktam-Rings führen, wodurch die Antibiotika ihre Wirkung auf die PBP verlieren. [1, 5] Beta-Laktamasen mit erweitertem Wirkspektrum, als auch AmpC beta-Laktamasen und Carbapenemasen gelten als besondere Herausforderung, da sie durch enzymatische Spaltung fast alle b-Laktam-Antibiotika inaktivieren, diese ihre erwünschte Wirkung nicht mehr entfalten können und somit zunehmend ihren Effekt in der Therapie bakterieller Infektionskrankheiten verlieren. [5] Extended-spectrum beta-Laktamasen (ESBL) besitzen beispielsweise eine hydrolytische Aktivität gegen Amino- und Acylureidopenicilline, sowie gegen Breitspektrum Cephalosporine (inkl. der erweiterten 3. und 4. Generation). [6] Durch die gleichzeitige Gabe von beta-Laktamase-Inhibitoren, wie der Clavulansäure, kann dieser Resistenzmechanismus teilweise aufgehoben werden. [5]

Carbapenemasen können hingegen Carbapenem-Antibiotika hydrolysieren. Sie werden in drei Klassen unterteilt [6] : Klasse-A-Carbapenemasen (Penicillinasen) können b-Laktam-Antibiotika (samt Aztreonam) hydrolysieren. Durch beta-Laktamase-Inhibitoren können sie nur geringfügig gehemmt werden. [5, 6] Klasse-B-Carbapenemasen (Metalloenzyme) können Carbapeneme, sowie Penicilline und Cephalosporine spalten. Zwar besitzen sie gegen Aztreonam keine hydrolytische Aktivität, da Bakterien jedoch häufig mehrere beta-Laktamasen bilden, ist Aztreonam hier dennoch meist keine Therapieoption. Klasse-D-Carbapenemasen (Oxacillinasen) spalten Penicilline und einige Cephalosporine. Diese werden durch Tazobactam besser gehemmt, als durch beta-Laktamase-Hemmer. [5, 6] Im Gegensatz zu den Carbapenemasen bestehen AmpC-beta-Laktamasen vorwiegend aus Cephalosporinasen. Sie sind in der Lage alle b-Laktam-Antibiotika, mit Ausnahme der Carbapeneme, zu spalten, können jedoch nur gering durch beta-Laktamase-Inhibitoren gehemmt werden. [5, 6]

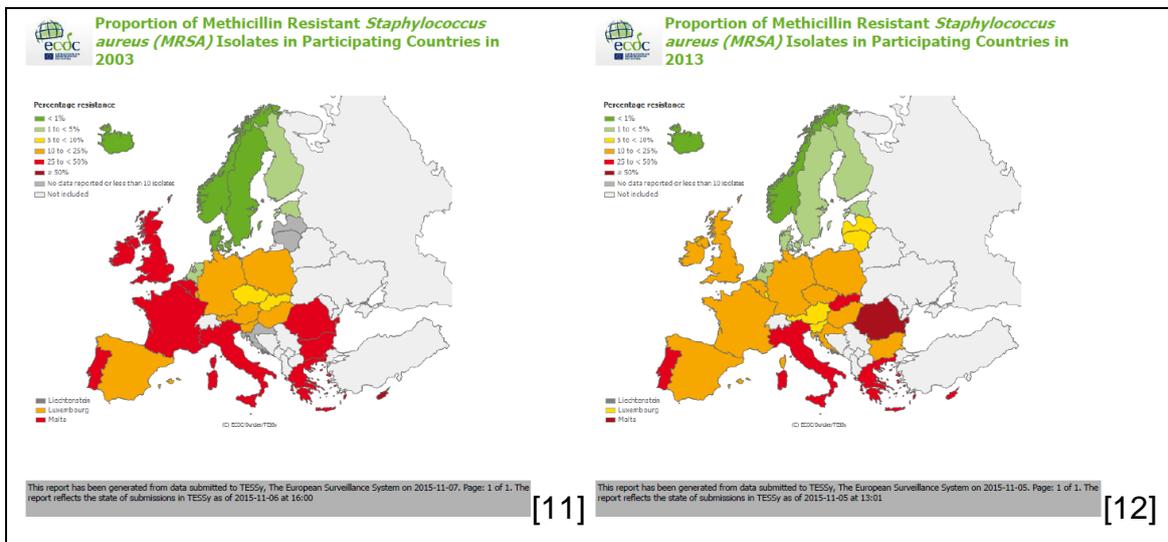
### 1.1.3 Multiresistente Erreger

Das Auftreten multiresistenter Bakterien ist ein weltweit zunehmendes Problem. [7] Seit dem Jahr 2000 hat sich die Anzahl resistenter Stämme sowohl in grampositiven, als auch in gramnegativen Bakterien, vervielfacht. [8] Infektionen mit multiresistenten Erregern (MRE) sind assoziiert mit erhöhten Antibiotikakosten, eingeschränkten therapeutischen Möglichkeiten und einem erhöhten Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko. [7] Bei grampositiven Bakterien sind vor allem MRSA und VRE ein Problem [9], bei den gramnegativen Bakterien treten zunehmend Resistenzen gegenüber der 3./4. Klasse Cephalosporine, sowie gegenüber Fluorochinolonen, Acylureidopenicillinen und Carbapenemen auf. [6, 10]

### 1.1.4 Resistenzsituation in Europa

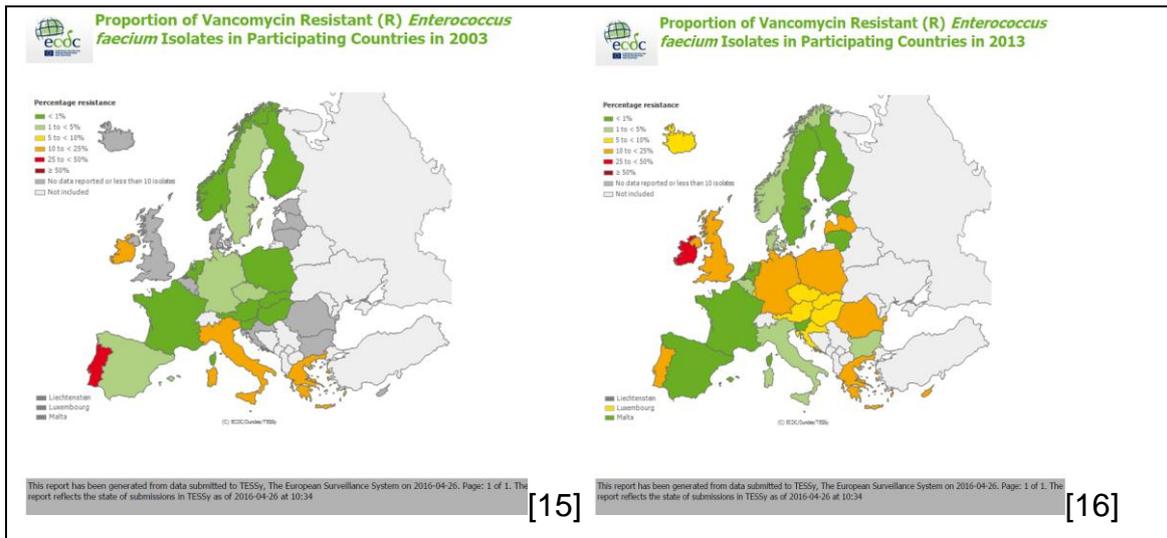
Das „European Centre for Disease Prevention and Control“ (ECDC) veröffentlicht seit 1998 jährlich Daten über die Resistenzlage verschiedener Bakterien in Europa. Wurden früher vor allem Resistenzen in grampositiven Bakterien, wie MRSA und VRE beobachtet, sind heute vor allem Resistenzen in

gramnegativen Bakterien, wie ESBL, steigend. Im Folgenden wird auf die Resistenzlage (Besiedlung) dieser Bakterien eingegangen:



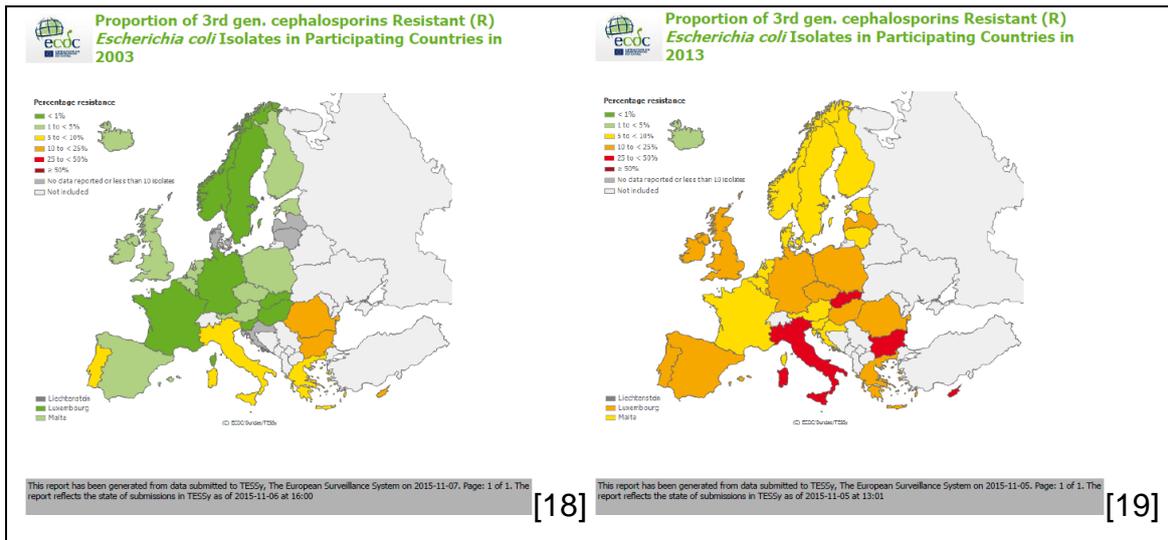
**Abb. 1. Vergleich Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (S.aureus) in den Jahren 2003 (links) und 2013 (rechts). Quelle: EARS Net-European Antimicrobial Resistance Surveillance Network**

Vielen europäischen Ländern ist es gelungen, die Rate von MRSA zu senken. Auch wenn die Anzahl von MRSA in den meisten Ländern noch bei mindestens 10% liegt, scheint sich die Resistenzlage weitestgehend zu stabilisieren. So ist zum Beispiel in Irland, Frankreich und Bulgarien, sowie in dem vereinigten Königreich und in Deutschland die Anzahl von MRSA von circa 20-45% im Jahr 2003 auf circa 12-20% im Jahr 2013 gesunken. [13] In einigen wenigen Ländern wie Griechenland, Italien und Portugal liegt die Anzahl von MRSA im Jahr 2013 jedoch immer noch bei 35-45%, in Rumänien sogar bei 64%. [14]



**Abb. 2. Vergleich Vancomycin-resistenter *Enterococcus faecium* (E.faecium) in den Jahren 2003 (links) und 2013 (rechts). Quelle: EARS Net-European Antimicrobial Resistance Surveillance Network**

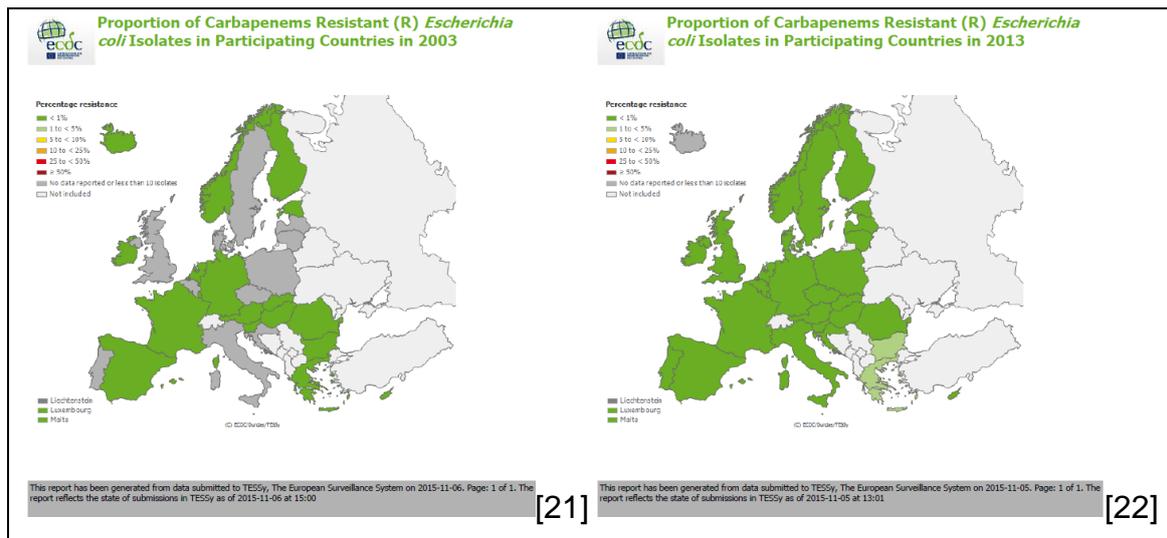
Die Anzahl von VRE liegt in den meisten europäischen Ländern im Jahr 2013 zwischen 1% und 25%. Im Vergleich zum Jahr 2003 zeigen einige europäische Länder, wie Portugal und Italien, eine Abnahme, andere Länder, wie Rumänien und Deutschland, jedoch eine Zunahme der zuvor beschriebenen Resistenz. In Portugal hat sich die Anzahl von VRE von 46,6% im Jahr 2003 auf 22,0% im Jahr 2013 halbiert und in Italien von 24,1% auf 4,4% reduziert. In Rumänien hingegen ist sie von 0,0% im Jahr 2003 auf 11,1% im Jahr 2013 und in Deutschland von 3,0% auf 14,6% gestiegen. [17]



**Abb. 3. Vergleich 3. Generation Cephalosporine-resistenter *Escherichia coli* (E.coli) in den Jahren 2003 (links) und 2013 (rechts). Quelle: EARS Net-European Antimicrobial Resistance Surveillance Network**

In nahezu allen europäischen Ländern ist ein deutlicher Anstieg Cephalosporine-resistenter *Escherichia coli* (E.coli) Stämme zu erkennen. Lag die Resistenzlage beispielsweise in Norwegen im Jahr 2003 noch bei 0,3%, so ist sie bis zum Jahr 2013 auf 5,5% angestiegen, in Deutschland sogar von 0,6% auf 10,7%.

Ein dramatischer Anstieg der Resistenz von E.coli gegenüber 3. Generation Cephalosporine ist in Ländern wie Italien und Bulgarien zu verzeichnen. Waren im Jahr 2003 in Italien noch 6,2% der besagten Bakterien resistent, so hat sich die Anzahl bis 2013 auf 26,2% vervierfacht. In Bulgarien ist die Anzahl Cephalosporine-resistenter E.coli sogar auf knapp 40% im Jahr 2013, gegenüber 18,4% im Jahr 2003, angestiegen. [20]



**Abb. 4. Vergleich Carbapenem-resistenter E.coli in den Jahren 2003 (links) und 2013 (rechts). Quelle: EARS Net-European Antimicrobial Resistance Surveillance Network**  
Die Anzahl Carbapenem-resistenter E.coli Stämme ist in den meisten europäischen Ländern in den Jahren 2003-2013 (noch) „relativ“ gering und liegt im Durchschnitt bei unter 1%. [23]

## 1.2 ESBL

### 1.2.1 Definition

ESBLs sind von Bakterien produzierte Enzyme, die in der Lage sind Penicilline, Cephalosporine (inklusive der erweiterten 3. und 4. Generation), sowie Monobaktame zu hydrolysieren. [5, 24] Vor allem in gramnegativen Bakterien, wie *Enterobacteriaceae* oder *Pseudomonas*, sind diese Enzyme zu finden. [24] Die Produktion von ESBL zählt zu den häufigsten Resistenzmechanismen, die eine antimikrobielle Therapie gegen gramnegative *Enterobakterien*, wie E.coli oder *Klebsiella pneumoniae* (K.pneumoniae), erschweren. [25] Gegenüber Carbapenemen und Cephamycin sind ESBLs in der Regel sensibel und können meist durch beta-Laktamase-Inhibitoren wie Clavulansäure in vitro inhibiert werden. [25, 26]

### 1.2.2 Klassifikation

Beta-Laktamasen werden anhand der Klassifikationen Ambler und Bush-Jacoby-Medeiros eingeteilt.

Die Ambler-Klassifikation bezieht sich auf die Molekülstruktur der Enzyme und teilt diese anhand ihrer Aminosäuresequenz in vier Untergruppen (A-D) auf,

wobei zwischen Serin und Zink-Ionen im katalytischen Zentrum unterschieden wird.

Die Bush-Jacoby-Medeiros-Klassifikation nimmt Bezug auf die Funktionalität der beta-Laktamasen und unterteilt diese im Hinblick auf die hemmende Wirkung diverser Substrate, wie dem typischen beta-Laktamase-Inhibitor Clavulansäure. Wurde im Jahr 1995 noch zwischen vier verschiedenen Gruppen unterschieden, sind in der überarbeiteten Version von 2009 nur noch drei Hauptgruppen (1-3) aufgeführt. [27]

In der folgenden Tabelle sind die Bush-Jacoby-Medeiros, als auch die Ambler Klassifikation, hier als Molekül-Klasse bezeichnet, zusammengefasst:

**Tabelle 1. Schema zur Klassifikation bakterieller beta-Laktamasen (modifiziert). Quelle: Bush et al., antimicrobial agents and chemotherapy, Mar.2010, p.970 [27]**

Bush-Jacoby Klassifikation (2009)	Molekül-Klasse	Charakteristisches Substrat	Inhibiert durch		Eigenschaften
			CA <sup>1</sup> oder TZB <sup>2</sup>	EDTA	
1	C	Cephalosporine	Nein	Nein	Hydrolyse von Cephalosporinen > <sup>3</sup> Benzylpenicillin; Hydrolyse von Cephamycin
1e	C	Cephalosporine	Nein	Nein	Zunehmende Hydrolyse von

<sup>1</sup> CA= Clavulansäure

<sup>2</sup> TZB= Tazobaktam

<sup>3</sup> >=größer

					Ceftazidim und (oft) anderer Oxyimino-beta- Laktame
2a	A	Penicilline	Ja	Nein	Hydrolyse von Benzylpenicillin > Cephalosporinen
2b	A	Penicilline, „frühe“ Cephalosporine	Ja	Nein	Hydrolyse von Benzylpenicillin und Cephalosporinen
2be	A	Extended- spectrum Cephalosporine, Monobaktame	Ja	Nein	Zunehmende Hydrolyse von Oxyimino-beta- Laktamen (Cefotaxim, Ceftazidim, Ceftriaxon, Cefepim, Aztreonam)
2br	A	Penicillin	Nein	Nein	Resistent gegen Clavulansäure, Sulbaktam und Tazobaktam
2ber	A	Extended- spectrum Cephalosporine, Monobaktame	Nein	Nein	Zunehmende Hydrolyse von Oxyimino-beta- Laktamen kombiniert mit Resistenzen gegen Clavulansäure,

					Sulbaktam und Tazobaktam
2c	A	Carbenicillin	Ja	Nein	Zunehmende Hydrolyse von Carbenicillin
2ce	A	Carbenicillin, Cefepim	Ja	Nein	Zunehmende Hydrolyse von Carbenicillin, Cefepim und Cefpirom
2d	D	Cloxacillin	variabel	Nein	Zunehmende Hydrolyse von Cloxacillin oder Oxacillin
2de	D	Extended-spectrum Cephalosporine	variabel	Nein	Hydrolyse von Cloxacillin oder Oxacillin und Oxyimino-beta-Laktamen
2df	D	Carbapeneme	variabel	Nein	Hydrolyse von Cloxacillin oder Oxacillin und Carbapenem
2e	A	Extended-spectrum Cephalosporine	Ja	Nein	Hydrolyse von Cephalosporinen. Inhibiert durch Clavulansäure, nicht durch Aztreonam
2f	A	Carbapeneme	variabel	Nein	Zunehmende Hydrolyse von Carbapenemen,

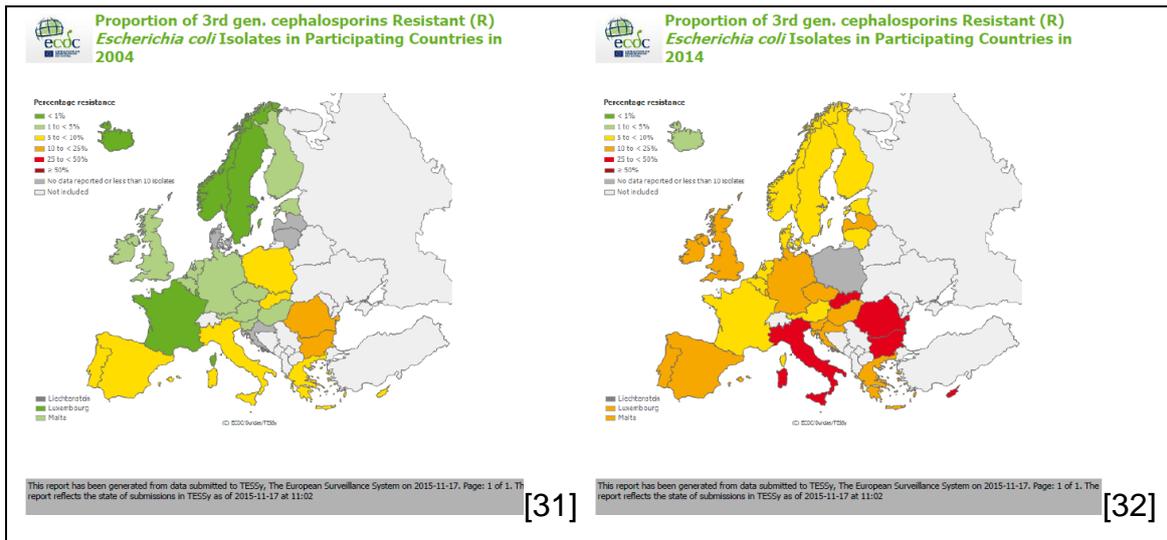
					Oxyimino-beta-laktamen und Cephamycin
3a	B (B1)	Carbapeneme	Nein	Ja	Breit-Spektrum Hydrolyse, unter anderem Carbapeneme, nicht Monobaktame
3b	B (B2)	Carbapeneme	Nein	Ja	Hydrolyse von Carbapenemen

Wie in der Tabelle dargestellt, werden ESBL-Enzyme nach Ambler zu der Gruppe A gezählt, zu der die Penicillinasen, zum Teil mit Carbapenemase-Aktivität, sowie die Cephalosporinasen zählen. [6, 28] Bei der Bush-Jacoby-Medeiros-Klassifikation zählen ESBLs zu der Gruppe 2be. Enzyme dieser Gruppe können in der Regel durch beta-Laktamase-Inhibitoren, wie der Clavulansäure, inhibiert werden. [28]

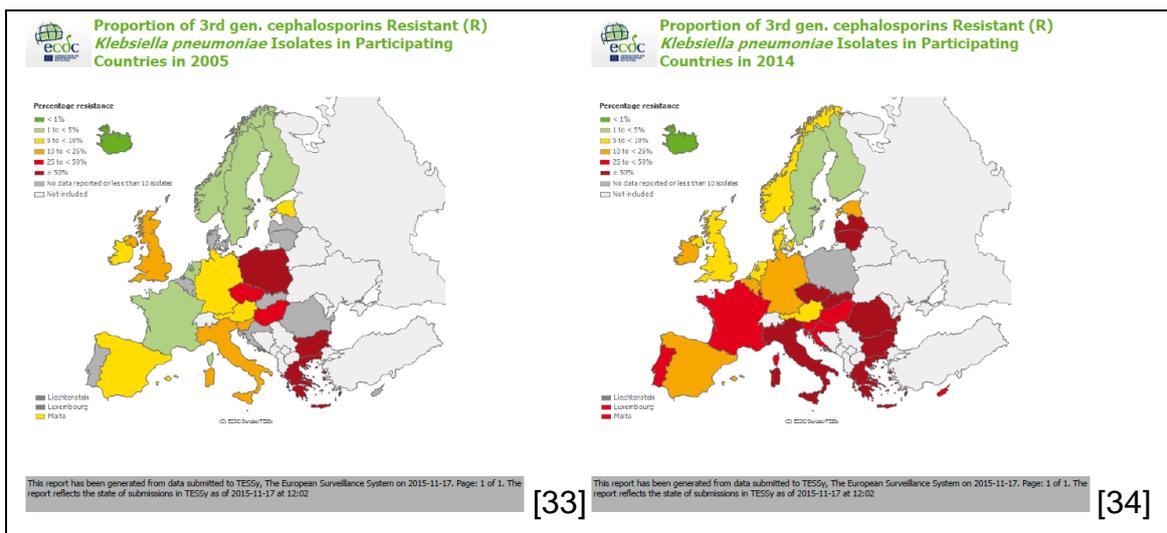
### 1.2.3 Epidemiologie

Weltweit stellen ESBL-produzierende Bakterien sowohl im Krankenhaus, als auch zunehmend in der ambulanten Versorgung ein großes Problem dar. Seit ihrer erstmaligen Beschreibung im Jahr 1983 in Deutschland steigen die Inzidenzraten dieser Keime stetig an. [29] Dominierten in den ersten Jahren hauptsächlich die TEM- und SHV- Subtypen, sind es heute vor allem die CTX-M beta-Laktamasen. [30]

Einer Studie der USA zur Folge, sind dort schätzungsweise 6% der E.coli und 12% der K.pneumoniae ESBL-produzierend, wobei die Resistenzlage für E.coli in Europa zwischen 3% und 30%, je nach geographischer Lage, variiert. [30] Auch Daten des „European Antimicrobial Resistance Surveillance Network“ (EARS-Net) zeigen deutliche Unterschiede in Bezug auf die Rate ESBL-produzierender Bakterien im europäischen Vergleich. Im Folgenden wird die Situation bei den am häufigsten ESBL-produzierenden Bakterien, E.coli und K.pneumoniae, für Europa, dargestellt:



**Abb. 5. Vergleich 3. Generation Cephalosporine-resistenter E.coli in den Jahren 2004 (links) und 2014 (rechts). Quelle: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network**



**Abb. 6. Vergleich 3. Generation Cephalosporine-resistenter K.pneumoniae in den Jahren 2005 (links) und 2014 (rechts). Quelle: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network**

In nahezu allen europäischen Ländern ist in den vergangenen zehn Jahren ein deutlicher Anstieg der Resistenzen von E.coli und K.pneumoniae gegenüber 3. Generation Cephalosporinen zu verzeichnen. Die Resistenz gegenüber 3. Generation Cephalosporine soll beispielhaft für die ESBL Situation in Europa stehen. [5]

Die Prävalenz ESBL-produzierender Keime variiert, wie zuvor bereits erwähnt, je nach geographischer Lage. Weltweit gesehen, findet man die höchsten

Prävalenzzahlen in Asien, gefolgt von osteuropäischen Ländern wie Bulgarien und Rumänien. [29]

Aber auch in westlichen europäischen Ländern, wie Deutschland, ist die Anzahl ESBL-produzierender Bakterien in den letzten Jahren deutlich gestiegen.

#### 1.2.4 ESBL in Deutschland

Das Robert-Koch-Institut hat im Jahr 2008 das Antibiotika-Resistenz-Surveillance-System (ARS) gegründet, welches die Resistenzsituation aller klinisch relevanten Bakterien in Deutschland, sowohl für den stationären als auch für den ambulanten Bereich, erfasst. [35]

Schaut man sich die Resistenzdaten des ARS an, so fällt auch hier vor allem ein Anstieg der Unempfindlichkeit von E.coli gegenüber Cefotaxim auf, welches als Leitsubstanz für Cephalosporine der 3.Generation gilt. Bei einer Resistenz gegenüber Cefotaxim wird von einer möglichen ESBL-Produktion ausgegangen. [35] Im Folgenden sind Tabellen abgebildet, welche das Robert-Koch-Institut anhand des ARS generiert und veröffentlicht hat. Es wird hier auf die Anzahl Cefotaxim-resistenter E.coli für die Jahre 2008 bis 2013 sowohl für den stationären, als auch für den ambulanten Bereich, eingegangen:

**Tabelle 2. Vergleich Cefotaxim-resistenter E.coli in den Jahren 2008 bis 2014 in der stationären Versorgung. Quelle: Robert-Koch-Institut: ARS, <https://ars.rki.de>, Datenstand: 01.07.2015. [36]**

Intervall	Resistent		Intermediär		Sensibel		Total
	n	%	n	%	n	%	
Jahr 2014	11157	12,6	113	0,1	77618	87,3	88888
Jahr 2013	14100	12,2	121	0,1	101298	87,7	115519
Jahr 2012	12272	10,9	63	0,1	100039	89,0	112374
Jahr 2011	5471	9,3	43	0,1	53073	90,6	58587
Jahr 2010	4554	8,9	59	0,1	46356	90,9	50969
Jahr 2009	3262	7,8	38	0,1	38600	92,1	41900
Jahr 2008	1773	6,5	17	0,1	25447	93,4	27237

**Tabelle 3. Vergleich Cefotaxim-resistenter E.coli in den Jahren 2008 bis 2014 in der ambulanten Versorgung. Quelle: Robert-Koch-Institut: ARS, <https://ars.rki.de>, Datenstand: 01.07.2015. [37]**

Intervall	Resistent		Intermediär		Sensibel		Total
	n	%	n	%	n	%	n
Jahr 2014	4371	7,5	65	0,1	53974	92,4	58410
Jahr 2013	3690	7,5	44	0,1	45574	92,4	49308
Jahr 2012	3785	6,5	31	0,1	54551	93,5	58367
Jahr 2011	2471	4,9	12	0,0	47726	95,1	50209
Jahr 2010	1742	4,2	21	0,1	39660	95,7	41423
Jahr 2009	1220	3,7	14	0,0	32159	96,3	33393
Jahr 2008	901	2,9	11	0,0	29962	97,0	30874

Lag die Anzahl ESBL-produzierender E.coli laut dem ARS im Jahr 2008 im stationären Bereich in Deutschland noch bei 6,5% ist sie bis zum Jahr 2014 auf 12,6% gestiegen; im ambulanten Bereich von 2,9% im Jahr 2008 auf 7,5% im Jahr 2014. [36, 37]

### 1.3 Infektionen durch ESBL-produzierende Bakterien

ESBL-produzierende Bakterien können Ursache unterschiedlicher Infektionen, beispielsweise einer Bakteriämie oder Pneumonie, sowie von Abdominal- und Harnwegsinfektionen sein. Sie können verschiedene Körperstellen kolonisieren (zum Beispiel den Intestinal- oder Harntrakt). [38]

Eine ESBL-Kolonisation kann sowohl im Krankenhaus, als auch ambulant erworben werden.

#### 1.3.1 Risikofaktoren

Als Risikofaktoren für eine im Krankenhaus erworbene ESBL-Kolonisation gelten unter anderem ein langer Krankenhausaufenthalt, ein Aufenthalt auf einer Intensivstation und eine künstliche Beatmung. Außerdem zählen invasive Maßnahmen wie Harnwegs- und vaskuläre Katheter, ein Endotrachealtubus, sowie ein hohes Lebensalter und eine zuvor stattgefundene Antibiotikatherapie (vor allem mit 3. Generation Cephalosporinen) als Risiko einer ESBL-Kolonisation. [29, 39]

Außerhalb des Krankenhauses führen ESBL-Keime vor allem bei älteren Patienten zu Harnwegsinfektionen. Zu den Risikofaktoren einer ESBL-Kolonisation/-Infektion in nicht hospitalisierten Patienten zählt unter anderem ein Diabetes mellitus, eine antibiotische (Chinolon-) Vortherapie, rezidivierende Harnwegsinfektionen, ein zurückliegender Krankenhausaufenthalt und ein hohes Lebensalter. [29, 40]

### 1.3.2 Therapie

ESBL-Enzyme sind, wie unter 1.2.1. dargestellt, in der Lage, die meisten  $\beta$ -Laktam-Antibiotika zu spalten und somit zu inaktivieren. Daher sind viele Chemotherapeutika nicht effektiv in der Behandlung von Infektionen, verursacht durch ESBL-produzierende Bakterien. Außerdem kommt es häufig zu Co-Resistenzen mit anderen Antibiotika, wie den Fluorochinolonen oder den Aminoglykosiden, was die Therapieoptionen zusätzlich limitiert.

Carbapeneme gelten in der Regel (2008) als Therapie der Wahl in der Behandlung ESBL-produzierender Bakterien. [25]

In einer prospektiven Studie von Paterson et al. (2003), die an insgesamt zwölf Krankenhäusern weltweit durchgeführt wurde, konnte ein signifikanter Unterschied in der Mortalität in Bezug auf die Therapie mit Carbapenemen im Vergleich zu anderen Therapieoptionen gezeigt werden. So gingen Carbapeneme, in der Behandlung von Bakteriämien, verursacht durch ESBL-produzierende *K.pneumoniae*, im Vergleich zu beispielsweise  $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren oder Fluorochinolonen, mit einer erniedrigten 14-Tages-Mortalität einher. In dieser Studie waren alle, aus positiven Blutkulturen isolierte ESBL-produzierende Erreger, sensibel gegenüber den Carbapenemen Imipenem oder Meropenem. Hingegen lag bei fast 50% der Bakterien eine Resistenz gegen Piperacillin-Tazobaktam ( $\beta$ -Laktam-Antibiotikum und  $\beta$ -Laktamase-Inhibitor) und bei 70% eine Resistenz gegen das Aminoglykosid Gentamicin vor. [41]

Aufgrund des erhöhten Einsatzes von Carbapenemen steigt der Selektionsdruck, was wiederum zu Resistenzen gegenüber diesen Antibiotika führt. Galten  $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren den Carbapenemen in der Therapie ESBL-produzierender Keime lange Zeit als unterlegen, gelten sie in neueren Studien als adäquate Alternative. [42] So konnte in einer Studie von Harris et al.

(2015) kein signifikanter Unterschied, bezogen auf die Mortalität, in der Therapie mit beta-Laktamase-Inhibitoren im Vergleich zu einer Therapie mit Carbapenemen in der Behandlung Cefotaxim-resistenter *E.coli* und *K.pneumoniae* gezeigt werden. [26] Der Inokulum-Effekt scheint allerdings bei Carbapenemen weniger ausgeprägt zu sein als bei beta-Laktam / beta-Laktamase-Hemmern, weshalb bei schweren Infektionen mit ESBL-produzierenden Keimen Carbapeneme weiterhin (2015) als Therapie der Wahl gelten. [42]

### 1.3.3 Mortalität

Ob Bakteriämien mit ESBL-produzierenden *Enterobakterien* im Vergleich zu Bakteriämien mit nicht ESBL-produzierenden *Enterobakterien* mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind, wird kontrovers diskutiert.

Zurzeit wird davon ausgegangen, dass eine ESBL-Bakteriämie in der Allgemeinbevölkerung nicht mit einer erhöhten Mortalität einhergeht. So konnte beispielsweise in einer Studie von Denis et al. kein Unterschied in der Mortalität von Patienten mit einer ESBL-*E.coli*-Bakteriämie im Vergleich zu Patienten mit nicht ESBL-*E.coli*-Bakteriämien festgestellt werden. [43] Auch bei Gürntke et al., die in einer prospektiven Kohortenstudie nach Mortalitäts-Risikofaktoren bei Patienten mit einer *K.pneumoniae*-Bakteriämie suchten, gab es keinen signifikanten Unterschied in der Mortalität bei ESBL-positiven und ESBL-negativen Patienten. [44]

## 1.4 Infektionen bei hämatologisch erkrankten Patienten

### 1.4.1 Infektionen allgemein

Hämato-onkologische Patienten, also Patienten mit einer Erkrankung des Blutbildenden- und Immunsystems, befinden sich oftmals aufgrund einer Chemotherapie, immunsupprimierender Medikamente oder einer Stammzelltransplantation in einem immunsupprimierten, neutropenen Zustand. In diesem sind die Patienten besonders vulnerabel, an Infektionen zu erkranken. [45] Bakteriämien zählen bei dem besagten Patientengut zu den häufigsten mikrobiell dokumentierten Infektionen und sind vergesellschaftet mit

schweren Komplikationen, wie septischem Schock und Multi-Organ-Versagen, die lebensbedrohlich verlaufen können. [46]

#### 1.4.2 ESBL-Infektionen

In den vergangenen Jahren hat sich bei neutropenen Patienten die Epidemiologie der zur Bakteriämie führenden Keime geändert. Heute zählen vor allem sogenannte gramnegative Bakterien als Hauptursache einer Bakteriämie bei diesen Patienten. Die zunehmende Entwicklung multiresistenter Stämme, vor allem auch die Produktion von ESBL, macht es schwierig, eine adäquate empirische Therapie zu wählen, was vor allem für immunsupprimierte Patienten ein enormes gesundheitliches Risiko darstellt. [47, 48]

Vorausgegangene antibiotische Therapien, insbesondere mit Breit-Spektrum-Cephalosporinen und Fluorochinolonen, sowie längere Krankenhausaufenthalte, stellen ein Risiko für den Erwerb einer ESBL-Kolonisation und Infektion in neutropenen Patienten dar. [49-52] Eine bestehende ESBL-Kolonisation wiederum gilt als Risiko für eine ESBL-Infektion, wie auch eine lange Neutropeniedauer. [48, 53, 54]

Die therapeutischen Optionen bei ESBL-Infektionen sind, wie bereits erwähnt, begrenzt.

Da Krebspatienten häufig aufgrund einer febrilen Neutropenie empirisch mit Penicillinen und Cephalosporinen behandelt werden, ist die Resistenzsituation hier besonders kritisch. [55] So führen Bakteriämien bei neutropenen Patienten zu einer erhöhten Mortalitäts- und Morbiditätsrate, was unter anderem auf die zunehmende Entwicklung resistenter Mikroorganismen zurückzuführen ist. [46, 48, 54]

Eine Studie von Kang et al. zeigte bei Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen eine signifikant höhere Mortalität aufgrund einer Bakteriämie, verursacht durch ESBL-produzierende Keime, im Vergleich zu Bakteriämien, verursacht durch Nicht-ESBL-Bildner. [50]

Trecharichi et al. untersuchte in einer retrospektiven Kohorten-Studie Mortalitäts-Risikofaktoren bei hämatologisch erkrankten Patienten mit einer E.coli Infektion. Auch er fand heraus, dass eine inadäquate empirische antibiotische Therapie, sowie eine ESBL-Produktion und eine lange

Neutropeniedauer signifikante Prädiktoren einer erhöhten Mortalität bei hämatologisch Erkrankten mit einer E.coli Infektion sind. [56]

Das Screening auf eine eventuell vorliegende intestinale ESBL-Kolonisation bei hämato-onkologischen Patienten kann nach Liss et al. insofern von Vorteil sein, als dass bei Auftreten einer febrilen Neutropenie eine rechtzeitige adäquate empirische Therapie, basierend auf dem Kolonisationsstatus, letalen Ausgängen vorbeugen könnte. [48]

### **1.5 Selektive gastrointestinale Dekontamination**

Der Gastrointestinaltrakt stellt das Hauptreservoir ESBL-produzierender Bakterien dar. [57]

Im Jahr 1981 wurde die sogenannte selektive digestive Dekontamination (SDD) in Groningen (Holland) eingeführt, um endemische bakterielle Infektionen durch eine gramnegative Fehlbesiedlung bei Trauma-Patienten auf Intensivstationen zu reduzieren. [58]

Die SDD ist eine prophylaktische Maßnahme und dient dazu, eine anormale Trägerschaft mit möglicherweise pathogenen Keimen des Oropharyngeal- und Intestinaltrakts zu verhindern, beziehungsweise diese zu eradizieren. [59]

Hierdurch soll Infektionen wie der nosokomialen Pneumonie und Bakteriämien, verursacht durch gramnegative Bakterien, vorgebeugt und die Mortalität der Patienten reduziert werden. [60, 61]

Die SDD besteht ursprünglich aus vier Teilaspekten, auch als „Stoutenbeek Tetralogy“ bekannt. [62] Hierzu zählen parenterale und enterale Antibiotika, Handhygiene sowie Kontrollkulturen von Rachen und Rektum. [62, 63] Vor allem nicht absorbierbare Antibiotika, ohne Aktivität gegen die physiologische anaerobe Mikroflora des Gastrointestinaltrakts werden zur selektiven gastrointestinalen Dekontamination verwendet [57]:

- Zuvor gesunde Patienten erhalten in der Regel das b-Laktam-Antibiotikum Cefotaxim parenteral. Patienten mit chronischen Erkrankungen, sowie Patienten die von einer Intensivstation kommen, wird meist ein *Pseudomonas*-wirksames Antibiotikum wie Ceftazidim verabreicht. [59]

- Enteral werden in der Regel die Antibiotika Polymyxin E, Tobramycin und Amphotericin B eingesetzt. [59]

Auch wenn die SDD bereits mehr als zwei Jahrzehnte lang verwendet wird um die Kolonisation und Infektion mit multiresistenten gramnegativen Keimen zu kontrollieren, ist der Gebrauch umstritten. [63]

Zum einen scheint die Gefahr zu bestehen, dass *Enterobakterien* aufgrund erneuter Selektion mit der Zeit resistent gegen die zur SDD eingesetzten Antibiotika werden. [29] Zum anderen wird in einer Studie von Al Naiemi et al. vermutet, dass eine SDD, insbesondere mit Cephalosporinen, sogar mit dem Auftreten von ESBL-Keimen assoziiert ist. [64]

Eine randomisierte Studie von Huttner et al., in welcher der Effekt einer SDD bei adulten, mit ESBL kolonisierten Patienten untersucht wurde, zeigte, dass eine SDD zwar zu einer temporären Suppression des intestinalen Keims führte, dieser Effekt jedoch sieben Tage nach Therapieende sistierte. [57] Zu einer ähnlichen Aussage kamen auch Paterson et al. in ihrer Studie über eine ESBL-Ausbruchssituation. Die SDD führte hier in den ersten zwei Wochen nach Therapieende zu einem signifikanten Effekt in der Eradizierung des Keims, der jedoch vier Wochen nach Therapieende erlosch. [63] Dieser temporäre Effekt scheint demnach ebenfalls eine Limitation einer SDD zu sein.

## 1.6 Ziel der Arbeit

Unterschiedliche Studien haben gezeigt, dass eine SDD bei Patienten, welche mit einem ESBL-Keim kolonisiert sind, zu einem temporären Effekt (Dekolonisation) führt, wobei der zeitliche Rahmen dieses Effekts noch nicht eindeutig definiert ist.

Aufgrund der individuellen und ökologischen negativen Effekte, die mit einer ausgedehnten antibiotischen Therapie assoziiert sind, scheint eine SDD für die Allgemeinbevölkerung nicht von therapeutischem Nutzen zu sein.

Bestimmte Patientengruppen könnten jedoch von einer SDD profitieren.

Beispielsweise ESBL kolonisierte, hämato-onkologisch erkrankte Patienten, die eine zur Neutropenie führende Therapie erhalten. Während der zeitlich

begrenzten neutropenen Phase haben die Patienten ein erhöhtes Risiko an einer Infektion, insbesondere einer Bakteriämie, zu erkranken.

Anhand eines systematischen Reviews sowie eines mathematischen Simulationsmodells soll geklärt werden, ob und unter welchen Umständen eine SDD bei hämato-onkologisch erkrankten, neutropenen Patienten sinnvoll ist und Infektionen, beziehungsweise Bakteriämien durch ESBL-Bildner vorbeugen kann.

Das primäre Ziel dieser Arbeit liegt darin, zu bestimmen, ob eine SDD zu einer signifikanten Reduktion von Infektionen, verursacht durch ESBL-produzierende, gramnegative Bakterien, bei neutropenen, hämato-onkologisch erkrankten Patienten führt.

Sekundärziele der Arbeit sind: den effektivsten Zeitpunkt einer SDD in Abhängigkeit von der neutropenen Phase und dem Beginn einer Chemotherapie festzulegen. Zum einen soll darüber hinaus die Effektivität der SDD, bezogen auf unterschiedliche ESBL-Prävalenzzahlen hospitalisierter Patienten bestimmt werden. Zum anderen soll gezeigt werden, ob die Durchführung einer antibiotischen Prophylaxe Einfluss auf die Wirksamkeit einer SDD hat.

## **2 Methoden**

### **2.1 Literatursuche**

#### **2.1.1 Publierte Daten**

Daten zu den Studien folgenden vier Themengebiete wurden überprüft:

1. Inzidenz/Prävalenz von ESBL-Bakteriämien bei hämatologisch erkrankten, neutropenen Patienten
2. Wirksamkeit einer selektiven gastrointestinalen Dekolonisation
3. Wahrscheinlichkeit der nosokomialen Übertragung eines ESBL-Keims von Patient zu Patient
4. ESBL-Prävalenz bei Krankenhausaufnahme

Studien zu den einzelnen vier Themengebieten wurden anhand einer englischsprachigen Literatursuche in der elektronischen Online-Datenbank PubMed gesucht. Für jedes Thema wurde eine separate Literatursuche

durchgeführt. Es wurden verschiedene Kombinationen der Suchbegriffe in die Datenbank, durch und/oder miteinander verbunden, eingegeben. Die Literatursuche wurde auf Veröffentlichungen zwischen Januar 1985 und Dezember 2014 beschränkt. Es wurde nach Studien auf englischer oder deutscher Sprache gesucht. Die jeweiligen Stichwörter, anhand welcher die Datenbank durchsucht wurde, sind im Folgenden – den vier Themengebieten entsprechend – aufgelistet:

#### **2.1.1.1 Inzidenz/Prävalenz von ESBL-Bakteriämien bei hämatologisch erkrankten Patienten**

Zur Beantwortung dieses Themengebietes wurden folgende Stichwörter in die elektronische Datenbank eingegeben: ESBL, extended spectrum beta-lactamase, extended spectrum  $\beta$ -laktamase, bacteraemia, bloodstream infection, cancer, chemotherapy, hematology, hematological patients, immunocompromised host, neutropenia, oncology, oncological patient and sepsis.

#### **2.1.1.2 Wirksamkeit einer selektiven gastrointestinalen Dekolonisation**

Anhand folgender Stichwörter wurde die Datenbank zu diesem Thema durchsucht: ESBL, extended spectrum beta-lactamase, extended spectrum  $\beta$ -lactamase, Escherichia coli, E.coli, K.pneumoniae, Enterobacteriaceae, decolonisation, SDD, selective digestive.

#### **2.1.1.3 nosokomiale Übertragung von ESBL-Keimen von Patient zu Patient**

Hier wurde die Datenbank anhand der Stichwörter transmission, ESBL und hospital – eingegeben in verschiedenen Kombinationen – durchsucht.

#### **2.1.1.4 ESBL-Prävalenz bei Krankenhausaufnahme**

Folgende Stichwörter wurden in die Suchmaschine der Datenbank eingegeben: ESBL, extended spectrum beta-lactamase, extended spectrum  $\beta$ -lactamase, Escherichia coli, E.coli, K.pneumoniae, Enterobacteriaceae, hospital admission, admission.

#### **2.1.2 Unveröffentlichte Daten**

In Bezug auf den systematischen Review wurde kein Versuch unternommen, Informationen über bis dato nicht publizierte Studien zu gewinnen. Für das

mathematische Modell wurden unveröffentlichte Daten der europaweiten SATURN-Studie (Impact of specific antibiotic therapies on the prevalence of human host resistant bacteria, Proposal part 2, HEALTH-2009-2.3.1-2, 2009-2014) verwendet. Die Daten wurden von Frau Prof. Dr. E. Tacconelli, mitwirkend an der Studie, bereitgestellt.

## **2.2 Ein und Ausschlusskriterien**

Als generelle Einschlusskriterien für alle vier Themengebiete galten: Studien mit erwachsenen Personen (älter als 16 Jahre). Eingeschlossen wurden prospektive randomisiert kontrollierte, beobachtende oder Kohorten-Studien. Retrospektive Studien wurden, mit Ausnahme von Themengebiet 4, von der Analyse ausgeschlossen. Des Weiteren galten Studien deren Patientenkollektiv aus Kindern und Jugendlichen bestand als Ausschlusskriterien. Lediglich in Thema 4 wurden diese ebenfalls zum Patientenkollektiv gezählt. Rezensionen, Leserbriefe und Fallbeispiele galten für alle vier Themen als Ausschlusskriterium, auch Originaltexte, welche weder auf deutscher noch englischer Sprache verfasst wurden.

Die spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien der jeweiligen Themengebiete werden nachfolgend erläutert.

### **2.2.1 Inzidenz/Prävalenz von ESBL-Bakteriämien bei hämatologisch erkrankten Patienten**

Es wurden nur Studien eingeschlossen, deren Patientenkollektiv aus onkologischen oder hämatologischen Patienten bestand. Studien, welche auf Intensivstationen durchgeführt wurden, wurden ausgeschlossen.

Ausgeschlossen wurden auch Studien ohne Hinweis darauf, ob der zur Infektion führende Keim ein ESBL-Keim war und Studien die keine Angaben über die Anzahl einer ESBL-Kolonisation oder -Infektion bei hämatologisch erkrankten Patienten beinhalteten.

### **2.2.2 Wirksamkeit einer selektiven gastrointestinalen Dekolonisation**

Bei diesem Themengebiet wurden nur Studien eingeschlossen, welche auf die Wirksamkeit einer SDD bei ESBL positiven Patienten eingingen.

Ausgeschlossen wurden Studien zur SDD, die sich nicht auf ESBL-produzierende Keime bezogen.

### **2.2.3 Nosokomiale Übertragung von ESBL-Keimen von Patient zu Patient**

Hier beschränkte sich die Suche auf Studien, deren Patientenkollektiv erwachsene, mit ESBL kolonisierte oder -infizierte Personen waren.

Eingeschlossen wurden Studien, die Informationen über die Übertragungsrate eines ESBL-Keims zwischen Patienten lieferten. Studien, die eine Infektion und Übertragung mit anderen Krankenhauskeimen, wie dem MRSA analysierten und die nicht auf den ESBL-Keim eingingen, wurden bei diesem Themengebiet ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Studien, die zwar Informationen bezüglich der Übertragung eines ESBL-Keims beinhalteten, nicht jedoch auf die nosokomiale Übertragung von Patient zu Patient eingingen.

### **2.2.4 ESBL-Prävalenz bei Krankenhausaufnahme**

Eingeschlossen wurden bei diesem Themengebiet Studien, welche Daten zu der Prävalenz eines ESBL-Keims in der Allgemeinbevölkerung bei Krankenhausaufnahme beinhalteten. Ausgeschlossen wurden Studien, die sich auf einen anderen Keim bezogen.

## **2.3 Datenerfassung**

Alle im Rahmen der Literatursuche erhaltenen Kurzzusammenfassungen (Abstracts) wurden in Bezug auf das jeweilige Themengebiet und unter Berücksichtigung der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt. Von den relevanten Kurzzusammenfassungen wurde daraufhin der Volltext gelesen. Auch die Referenzen der ausgewählten Studien wurden auf weitere ergänzende Studien untersucht.

Für den systematischen Review wurden die Daten aus den ausgewählten Studien in eine tabellarische Form gebracht. In den Tabellen werden zum einen allgemeine Variablen wie Autor, Titel der Studie, Studien-Zeitraum und -Ort erfasst, zum anderen spezifische Variablen, welche nachfolgend, den Themengebieten entsprechend, beschrieben werden.

### 2.3.1 Inzidenz/Prävalenz von ESBL-Bakteriämien bei hämatologisch erkrankten Patienten

Im ersten Schritt wurden folgende Daten systematisch in eine Tabelle eingetragen: Anzahl der untersuchten Patienten, Alter und Geschlecht, Komorbiditäten, Durchführung einer hämatopoetischen Stammzell-Transplantation (ja/nein) und zugrunde liegende onkologische Erkrankungen. Onkologische Erkrankungen wurden aufgrund des Themengebietes in hämatologische Erkrankungen und solide Tumoren unterteilt, wobei hämatologische Erkrankungen wiederum in einzelne Krankheitsbilder, wie Leukämie und Lymphom eingeteilt wurden.

Daten zur Mortalität wurden als overall-mortality (Gesamtsterblichkeit), early-mortality (Frühsterblichkeit) und attributable-mortality (attributable Mortalität) erfasst, sofern in den Studien differenziert wurde. Die Anzahl der Bakteriämien, sowie die Anzahl der Bakteriämien verursacht durch ESBL-produzierende Bakterien, als auch deren Gattung (E.coli, Klebsiella etc.) wurden zusammen mit Informationen über die Infektionsquelle in Tabellenform dargestellt.

Da diverse Studien gezeigt haben, dass bei immunsupprimierten Patienten verschiedene Faktoren das Auftreten einer ESBL-Kolonisation und Infektion begünstigen, wurden folgende Variablen, die als potentielle Risikofaktoren angesehen werden, ebenfalls in die Tabelle aufgenommen:

- Das Ergebnis eines rektalen Abstrichs (ein positiver Abstrich entspricht einer Kolonisation mit einem ESBL-Keim [57]).
- Die Anzahl der neutropenen Tage und die Anzahl der neutrophilen Granulozyten.
- Eine Antibiotika-Vortherapie, sowie die hier eingesetzten Antibiotika.
- Die empirische antibiotische Therapie der Bakteriämie. Die Tabelle beinhaltet Informationen darüber, welche Antibiotika eingesetzt wurden, als auch Informationen darüber, ob die empirische antibiotische Therapie adäquat war oder nicht.
- Die Dauer des Krankenhaus-Aufenthaltes.

Im zweiten Schritt wurde ein gemeinsamer Nenner zur Angabe der Inzidenz/Prävalenz einer ESBL-Bakteriämie gesucht. In manchen Studien

wurde die Anzahl der ESBL-Bakteriämien pro 1000 Patiententage erfasst, in anderen pro Chemotherapiezyklus, pro (febriler) neutropener Episode, pro bakteriämischer Episode, pro Patient oder pro hämatopoetischer Stammzelltransplantation. Daher wurde eine Spalte unter dem Namen „unit of analysis“ (Analyseeinheit) erstellt, in der die jeweiligen Nenner enthalten sind. Als häufigster gemeinsamer Nenner erwies sich hierbei die Inzidenz von Bakteriämien pro 1000 Patiententage. Für Studien, in denen die Inzidenz pro 1000 Patiententage nicht angegeben, jedoch aus den vorliegenden Daten zu errechnen war, wurde die Berechnung durchgeführt. Sofern keine eindeutige Berechnung, sondern nur eine Schätzung aufgrund der vorhandenen Daten möglich war, wurde diese als „geschätzte Anzahl“ dokumentiert.

Nach Erstellung dieser Tabelle wurden verschiedene Autoren persönlich per elektronischer Mail angeschrieben, um bis dato leere Tabellenfelder zu füllen. Die erhaltenen Informationen wurden ebenfalls in die Tabelle eingetragen.

### **2.3.2 Effektivität der selektiven gastrointestinalen Dekolonisation**

Auch zu diesem Themengebiet wurde eine Excel-Tabelle, mit den in den Volltexten enthaltenen Informationen angelegt. Folgende Daten wurden erfasst: Zeitraum der Studie, Art der Studie (randomisiert kontrollierte Studie, Ausbruchsstudie), Anzahl der untersuchten Patienten, sowie durchgeführtes SDD-Regime und Mortalität. Anschließend wurde dokumentiert zu welchen Zeitpunkten (am sechsten Tag der SDD, einen Tag nach SDD-Ende, sieben Tage nach SDD-Ende etc.) wie viele Patienten ESBL-positiv (positiver Rektalabstrich) waren, sowie der „follow-up“ Zeitraum.

### **2.3.3 Nosokomiale Übertragung von ESBL-Keimen von Patient zu Patient**

Die zur Beantwortung dieses Themengebietes erstellte Tabelle enthält folgende Variablen: Anzahl aller „gescreenten“ Patienten, Anzahl der Patienten mit Nachweis einer ESBL-Kolonisation, Art des nachgewiesenen ESBL-Bildners (E.coli, Klebsiella etc.), Patientenkategorie (Indexpatient, Kontaktperson etc.), Anzahl der Patienten mit Nachweis eines mit dem Indexpatient identischen PFGE-pattern (exakt gleichem ESBL-Keim), Anzahl von Kontakttagen eines ESBL-negativen Patienten mit einem ESBL-positiven Patienten und Anzahl der Patienten mit nosokomialer Kreuzinfektion (cross-transmission). Auch die

nosokomiale ESBL-Übertragungsrate pro 1000 exponierte Tage (mit der Differenzierung zwischen Akut- und Langzeitpflegeeinrichtung, sofern Daten vorhanden), sowie die Übertragungsrate insgesamt (in Prozent) sind in der Tabelle aufgeführt. Die Daten zu den einzelnen Übertragungsraten wurden – sofern nicht in den Studien vorliegend – aus den zur Verfügung stehenden Studiendaten berechnet.

#### **2.3.4 ESBL-Prävalenz bei Krankenhausaufnahme**

Hier wurden die folgenden Informationen aus den Studien in eine tabellarische Form gebracht: Studienpopulation, Anzahl aller „gescreenter“ Personen, Anzahl aller ESBL-positiver Patienten bei Krankenhausaufnahme, ESBL-Prävalenz bei Krankenhausaufnahme, sowie Art des ESBL-produzierenden Keims.

Nach dem Erstellen dieser Tabellen wurden pro Themengebiet zwei weitere Tabellen erstellt, um die Inhalte kompakt zu veranschaulichen. Eine Tabelle dient dabei jeweils der Übersicht, der für das jeweilige Themengebiet wichtigen Ergebnisse und enthält Informationen über den Autor, das Erscheinungsjahr und den Zeitraum der Studie, sowie Informationen über die Studien-Endpunkte und -Ergebnisse. Die Studienendpunkte wurden in primäre und sekundäre Endpunkte unterteilt. Primäre Endpunkte gelten der Beantwortung des jeweiligen Themengebietes, sekundäre Endpunkte beinhalten zusätzlich wichtige Informationen. Eine zweite Tabelle soll einen generellen Überblick über die in den jeweiligen Themengebieten eingeschlossenen Studien vermitteln. Hier wird auf Autor, Erscheinungsjahr und Land der Studie eingegangen. Außerdem enthalten diese Tabellen Informationen wie Studiencharakteristika, Studienpopulation und Stichprobengröße.

## **2.4 Mathematisches Modell**

### **2.4.1 Modell**

Anhand der unter 2.3. beschriebenen Daten, ergänzt durch (bis dato) unveröffentlichte Daten der SATURN-Studie und Daten des Universitätsklinikums Groningen (Holland), wurde ein stochastisches Simulations-Modell (Markov-Chain-Monte-Carlo-Verfahren) entwickelt, um den möglichen Effekt einer SDD-Therapie darzustellen, bezogen auf die Inzidenz

von ESBL-Bakteriämien in hämato-onkologisch erkrankten, neutropenen Patienten. Durch das mathematische Modell soll geklärt werden, ob und unter welchen Umständen eine SDD die Rate an ESBL-Bakteriämien bei diesen Patienten reduzieren kann.

Das Modell generiert eine Patientenpopulation und imitiert den Verlauf dieser Patienten während dem Krankenhausaufenthalt, bezogen auf eine Kolonisation oder Infektion mit ESBL-*Enterobakterien*.

Die Patientenpopulation besteht aus hämato-onkologisch erkrankten Patienten, welche für den ersten Chemotherapie-Zyklus auf eine onkologische Station aufgenommen werden und bei Aufnahme eine normale ( $4500/\mu\text{l}$ ) absolute Neutrophilenzahl (ANC) haben. Die Wahrscheinlichkeit dieser Patienten ESBL-Träger zu sein, entspricht der Wahrscheinlichkeit der Allgemeinbevölkerung. Demnach sind X % der Population bei Aufnahme ESBL kolonisiert und 100- X % nicht kolonisiert. X entspricht hier der ESBL Prävalenz. Da die ESBL-Prävalenz, wie in Absatz 1.2.3. erklärt, je nach geographischer Lage variiert, wurde diese in dem Modell als dynamische Variable festgelegt.

Jeder Patient wird einmal ins Krankenhaus aufgenommen. Die Rate der Patienten-Aufnahme beträgt 5% der Gesamtkapazität der (hämatologischen) Station, wobei die Gesamtkapazität auf 37 Patienten festgelegt wird. Sowohl die Aufnahmezeit, als auch die Rate der Gesamtkapazität basieren auf Daten des University Medical Center Groningen (UMCG) (Herr Prof. A. Friedrich, persönliche Mitteilung).

Nach der Krankenhausaufnahme werden die Patienten randomisiert in zwei Gruppen unterteilt. Eine Patientengruppe erhält zusätzlich zur Chemotherapie eine SDD-Medikation (SDD-Gruppe = Gruppe 1), die ein, sieben, oder 28 Tage vor Beginn der Chemotherapie für zehn Tage verabreicht wird; die andere Patientengruppe (Kontroll-Gruppe = Gruppe 2) erhält neben der Chemotherapie keine zusätzliche SDD-Medikation. [57]

Außerdem erhalten 50% der Patienten (sowohl aus der SDD- als auch Kontrollgruppe) eine antibiotische Vortherapie mit Chinolonen. [52]

Die selektive digestive Dekolonisation wird als Phasen-Modell simuliert: Initial erhalten die Patienten (der SDD-Gruppe) die SDD-Medikation. Es wird erwartet,

dass die Patienten daraufhin dekolonisieren. Dieser Phase folgt eine Verzögerungsphase. Hier besteht zum einen die geringe Wahrscheinlichkeit einer verspäteten Dekolonisation, zum anderen die Möglichkeit einer Rekolonisation (aus dem dekolonisierten Zustand zurück in einen kolonisierten Zustand).

In dem Modell wird von einer ESBL-Übertragung von Patient zu Patient (direkt oder durch Krankenhausmitarbeiter) und einer Übertragung durch die Umwelt ausgegangen. Die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung aus der Umwelt pro Tag ist konstant, wobei die Übertragung von Patient zu Patient proportional zu der Anzahl kolonisierter Patienten auf der Station verläuft. Auch die pro Tag Wahrscheinlichkeit einer spontanen Dekolonisation wird in dem Modell als konstant angesehen.

Es wird simuliert, dass sich die Patienten nach der Chemotherapie-Gabe in einer (durch die Chemotherapie induzierten) neutropenen Phase befinden, in der die ANC auf  $<500$  per  $\mu\text{L}$  fällt. Da die Neutropeniedauer, je nach zugrunde liegender onkologischer Erkrankung und durchgeführtem Chemo-Regime, variieren kann, wurden hier verschiedene Variablen eingesetzt.

Nach einer bestimmten Zeit (Länge des Krankenhausaufenthaltes) werden die Patienten entlassen, unabhängig des Kolonisationsstatus (kolonisiert/nicht kolonisiert).

Das Ergebnis der Simulation ist die Anzahl von ESBL-Bakteriämien bei Patienten mit und ohne SDD.

#### **2.4.2 Simulation**

Um den Einfluss unterschiedlicher Parameter auf die Wirksamkeit der SDD zu bestimmen, wurden verschiedene Simulationen durchgeführt. Folgende Parameter wurden diesbezüglich auf ihre Sensitivität getestet: die ESBL-Prävalenz bei Krankenhausaufnahme ( $y$  %), die Neutropeniedauer nach Chemotherapie in Tagen, der Gebrauch einer antibiotischen Vortherapie mit Quinolonen (ja/nein) und der Zeitpunkt der Durchführung der SDD ( $x$  Tage). Pro Simulationslauf wurde mit 75.000 Patienten gerechnet.

### 2.4.3 Statistik

Das Simulationsmodell bestimmt die Anzahl der Patienten einer Station, die absolute Neutrophilenzahl der einzelnen Patienten, als auch den jeweiligen Status der Patienten (nicht kolonisiert/kolonisiert/infiziert), basierend auf den Übergangswahrscheinlichkeiten (Tabelle 12).

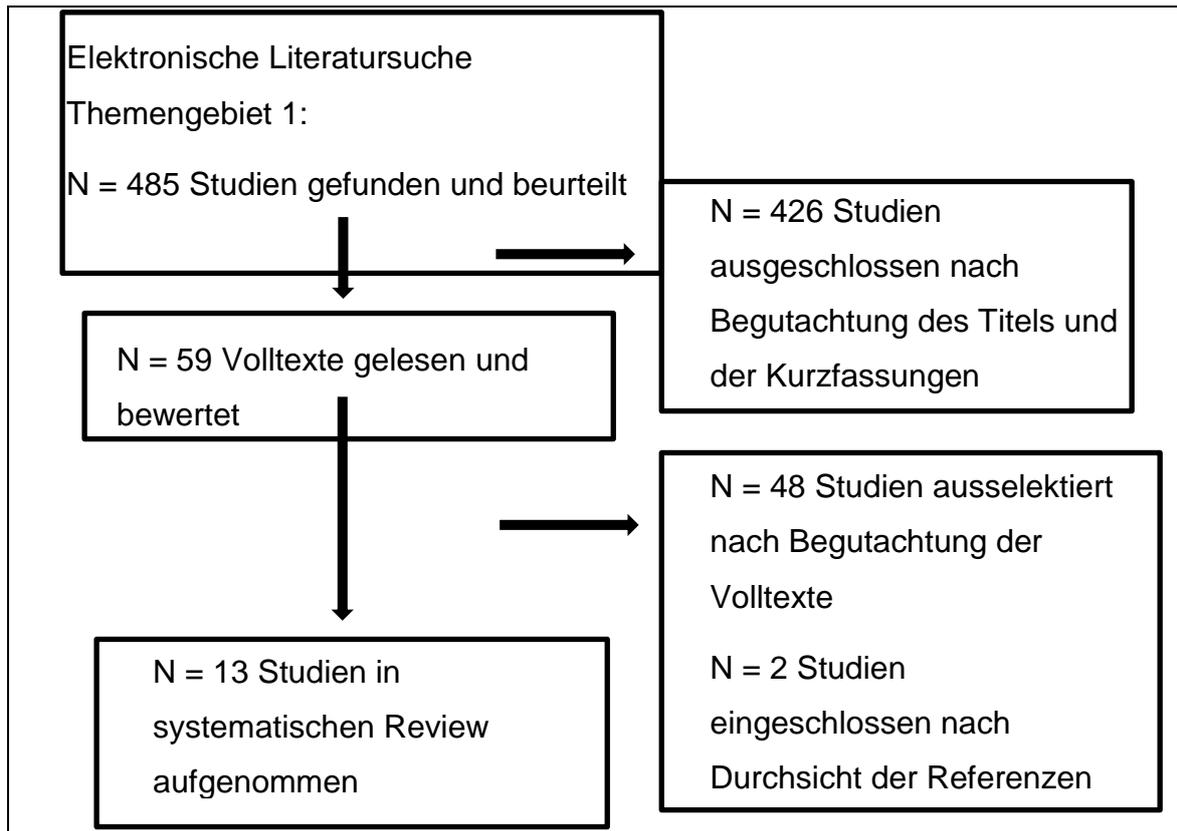
Die Ergebnisse der jeweiligen Simulationen wurden in Pivot-Tabellen zusammengefasst. Aus diesen Ergebnissen wurde die Effektivität der SDD-Therapie bestimmt. Die Effektivität der SDD wird gemessen an der Anzahl der ESBL-Infektionen bei Patienten mit einer SDD-Therapie, verglichen mit der Anzahl von ESBL-Infektionen bei Patienten ohne eine SDD-Intervention. Signifikante p-Werte ( $p < 0,05$ ) (Wilcoxon-Mann-Whitney-Test) spiegeln einen signifikanten Unterschied in der Anzahl der ESBL-Bakteriämien wieder. In einem zweiten Schritt wurden aus den Daten Boxplots erstellt, um die Ergebnisse anschaulich darzustellen. Hier wird zum einen die Anzahl der ESBL-Infektionen mit und ohne SDD in Abhängigkeit von der Dauer der Neutropenie und der ESBL-Prävalenz gesetzt. Zum anderen werden der Einfluss des Startbeginns der SDD und die Durchführung einer antibiotischen Vortherapie mit Chinolonen in Bezug auf die Effektivität einer SDD-Therapie gestellt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Ergebnisse der Literatursuche

Anhand der Abbildungen 7-10 werden die Ergebnisse der Literatursuche, den Themengebieten entsprechend, dargestellt:

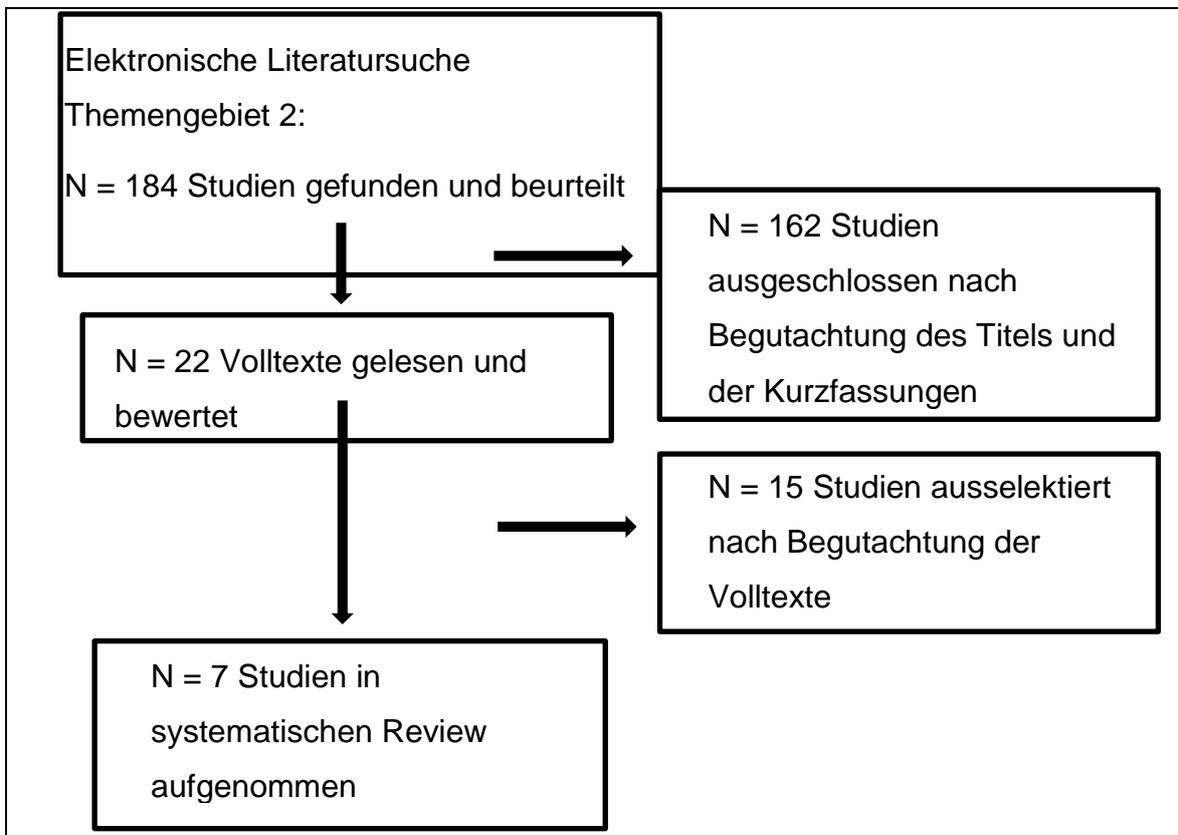
##### 3.1.1 Publikationen zu der Inzidenz/Prävalenz von ESBL-Bakteriämien bei hämatologisch erkrankten Patienten



**Abb.7. Literatursuche zur Inzidenz/Prävalenz von ESBL-Bakteriämien bei hämatologisch erkrankten Patienten**

Mit Hilfe der in Absatz 2.1.1.1. erwähnten Suchbegriffe wurden für dieses Thema insgesamt 485 Studien in der elektronischen Datenbank PubMed gefunden. Nach dem Durchlesen der Titel und der Kurzfassungen wurde die Studienzahl auf 59 beschränkt. Die jeweiligen Volltexte wurden zusammen mit den Referenzen gelesen und es wurden weitere 48 Studien, aufgrund der im Absatz 2.2. beschriebenen Ausschlusskriterien, ausselektiert. Schlussendlich wurden 13 Studien in den systematischen Review aufgenommen, wovon zwei Studien nach der Begutachtung der Referenzen hinzugefügt wurden.

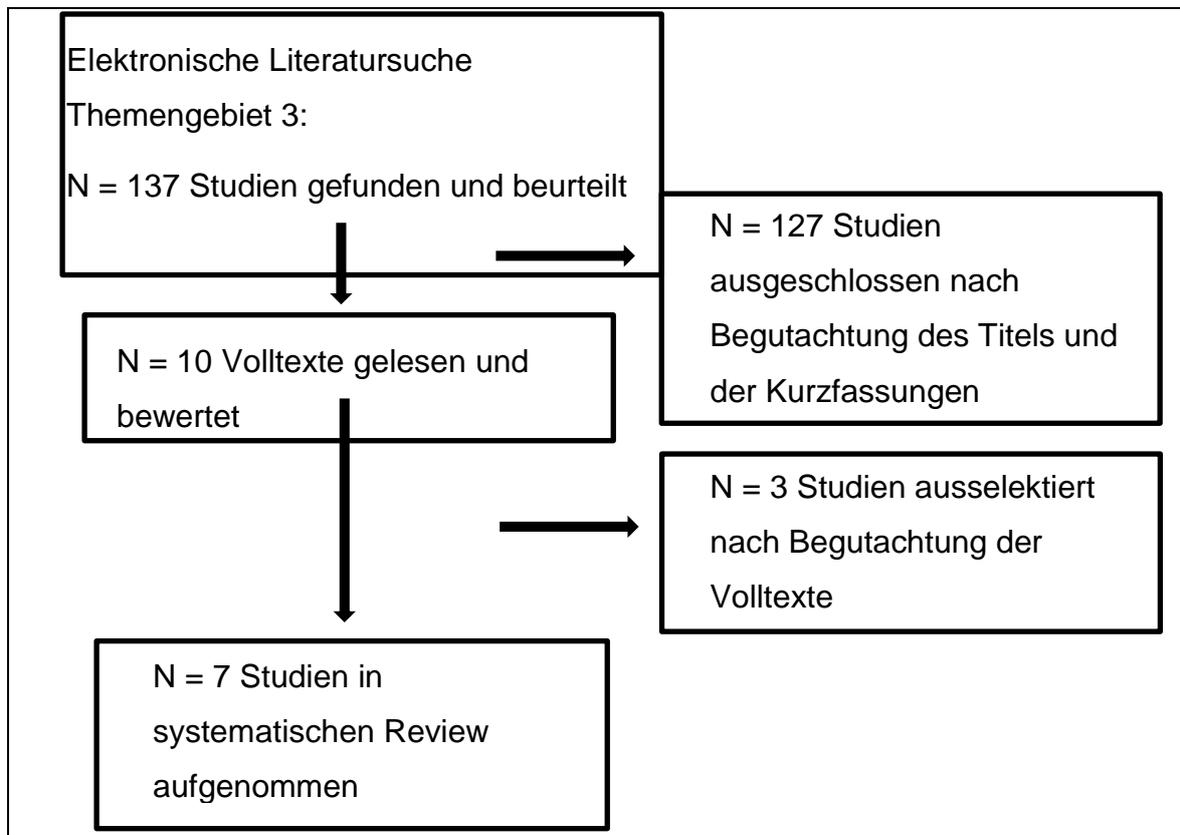
### 3.1.2 Publikationen zu der Wirksamkeit einer selektiven gastro-intestinalen Dekolonisation



**Abb.8. Literatursuche zur Wirksamkeit einer selektiven gastrointestinalen Dekolonisation**

Bei der Literatursuche zu diesem Thema wurden in der Online Datenbank 184 Studien gefunden. Nach Begutachtung der Titel und Kurzzusammenfassungen, sowie der daraufhin ausgewählten 22 Volltexte, wurden 7 Studien, basierend auf den, in Absatz 2.2. genannten Ein- und Ausschlusskriterien, in den systematischen Review aufgenommen.

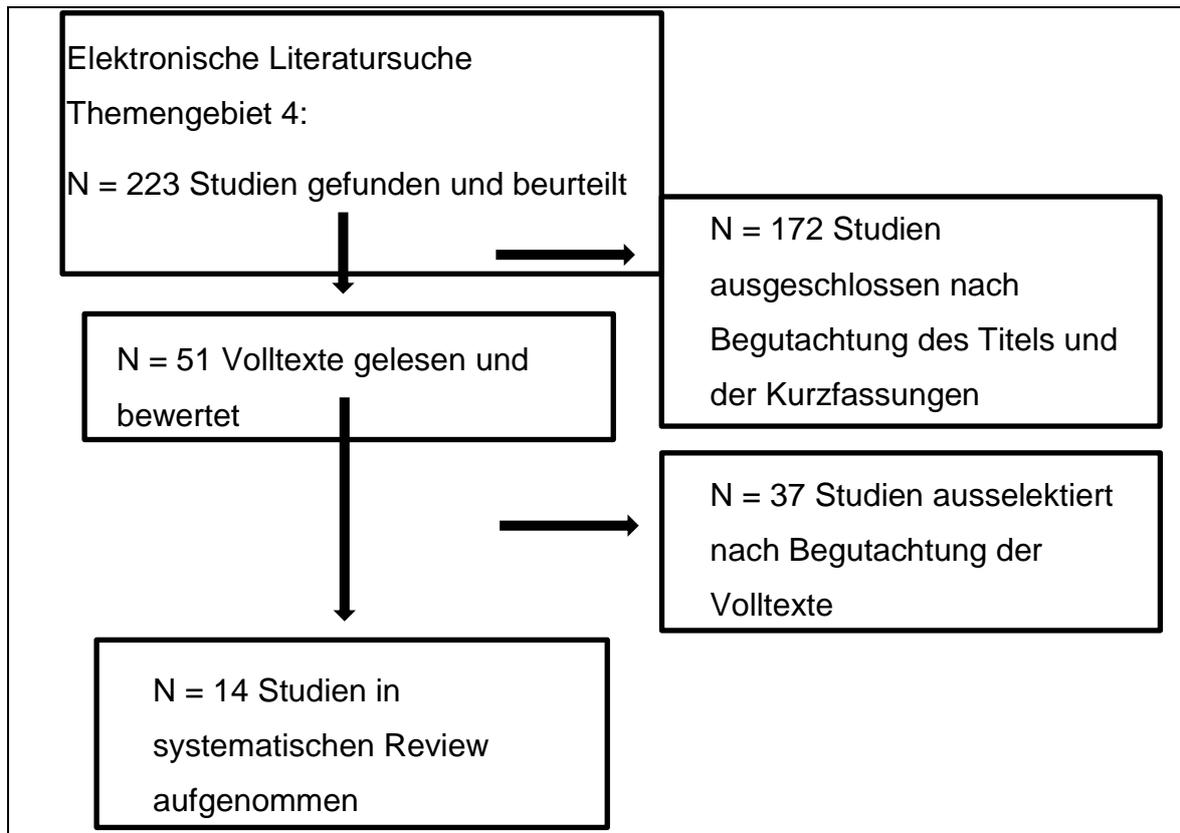
### 3.1.3 Publikationen zu der nosokomialen Übertragung von ESBL-Keimen von Patient zu Patient



**Abb. 9. Literatursuche zur nosokomialen Übertragung von ESBL-Keimen von Patient zu Patient**

Anhand verschiedener Kombinationen der Suchbegriffe transmission, ESBL und hospital wurden 137 Publikationen in der Datenbank PubMed gefunden. 127 Studien wurden nach Begutachtung der Titel und Kurzzusammenfassungen ausselektiert. Nach dem Durchlesen der verbliebenen zehn Volltexte wurden drei weitere Studien von der Bewertung ausgeschlossen. Sieben Studien gingen bei diesem Themengebiet in den systematischen Review ein.

### 3.1.4 Publikationen zu der ESBL-Prävalenz bei Krankenhausaufnahme



**Abb.10. Literatursuche zur ESBL-Prävalenz bei Krankenhausaufnahme**

Hier wurden 223 Studien anhand der unter 2.1.1.4 genannten Suchbegriffe gefunden. Nach Durchsicht der Titel und Kurzfassungen wurden 172 Studien ausselektiert, von 51 Studien wurde der Volltext besorgt und gelesen. Nach dem Ausschluss weiterer 37 Studien sind 14 Studien verblieben, welche in den systematischen Review aufgenommen wurden.

## 3.2 Studienmerkmale und Ergebnisse des systematischen Reviews

### 3.2.1 Inzidenz/Prävalenz von ESBL-Bakteriämien bei hämatologisch erkrankten Patienten

Daten zur Bestimmung der Prävalenz/Inzidenz von ESBL-Bakteriämien bei hämato-onkologisch erkrankten Patienten fanden sich in insgesamt 13 Studien. Alle Studien waren beobachtende, prospektive Studien, wobei neun monozentrisch und vier multizentrisch waren. Zwei Studien (Cattaneo et al. [65], Kang et al. [50]) bestanden aus retrospektiven Analysen der beobachtenden prospektiven Studien.

In neun Studien ([51], [55], [66], [65], [48], [67, 68], [52], [54]) wurden die Ergebnisse von insgesamt 3552 hämatologisch und onkologisch erkrankter Patienten ausgewertet. In drei Studien ([69], [50], [45]) bezogen sich die ausgewerteten Daten nicht auf Patienten, sondern auf insgesamt 1654 bakteriämische Episoden. Die Studie von Rosa et al. hingegen bezog sich auf 307 febrile neutropene Episoden bei hämatologisch erkrankten Patienten. [53] Die einzelnen Studienmerkmale sowie Informationen über das Patientenkollektiv sind in Tabelle 4 und 5 aufgeführt. In sechs Studien ([51], [48], [50], [45], [55], [54]) wurden ESBL-Träger im Hinblick auf Alter und Geschlecht näher differenziert, wobei diese eher männlich und zwischen 48 und 62 Jahren alt waren. Die am häufigsten dokumentierten Begleiterkrankungen hämatologischer und onkologischer Patienten waren ein Diabetes mellitus sowie chronische Herz- und Lebererkrankungen. In vier Studien ([50], [45], [55], [69]) waren vor allem endogene Infektionen Ursache einer Bakteriämie bei diesen Patienten.

Daten bezüglich der durchschnittlichen Krankenhausliegedauer waren in vier Studien angegeben, wobei sich die Daten aus drei Studien auf hämatologisch erkrankte Patienten bezogen. Diese hatten demnach eine durchschnittliche Krankenhausliegedauer zwischen 23 (Garnica et al. [52]) und 36,6 Tagen (Vehreschild et al. [54]). Die durchschnittliche Dauer einer Neutropenie bei hämatologisch Erkrankten wurde in zwei Studien thematisiert und lag zwischen 9,6 (Garnica et al. [52]) und 12,9 Tagen (Rosa et al. [53]).

Vergleicht man die in den Studien enthaltenen Angaben bezüglich einer zuvor erhaltenen antibiotischen Therapie zwischen ESBL-positiven (kolonisiert [51] /infiziert [50], [55]) und ESBL-negativen (nicht kolonisiert/infiziert) Patienten, fällt auf, dass ESBL-positive Patienten fast doppelt so häufig antibiotisch vortherapiert waren im Vergleich zu ESBL-negativen Patienten (ESBL+ 62-71% vs. ESBL- 25-42%).

Zwei von drei Studien (Kang et al. [50], Gudiol et al. [55]) beinhalteten Angaben zur Mortalität in hämato-onkologisch erkrankten Personen, bezogen auf Bakteriämien verursacht durch ESBL-positive versus ESBL-negative Bakterien. Die Mortalität bei ESBL-positiven Personen war beinahe doppelt so hoch (35%)

wie bei ESBL-negativen Patienten (13-20%). Nur eine der drei Studien (Arnan et al. [51]) hatte beinahe gleiche Werte in Bezug auf die Mortalität in ESBL-positiven (kolonisierten) und ESBL-negativen Patienten (ESBL+ 9,5% vs. ESBL-11%).

Auch wenn alle hier eingeschlossenen Studien Ergebnisse in Bezug auf die Prävalenz/Inzidenz von ESBL-Bakteriämien bei hämato-onkologisch erkrankten Patienten beinhalten, war die Berechnung eines Mittelwertes nicht möglich, da sich die Inzidenz/Prävalenz in den unterschiedlichen Studien auf unterschiedliche Einheiten bezog. Als häufigster gemeinsamer Nenner stellte sich die Inzidenz einer ESBL-Bakteriämie pro 1000 Patiententage heraus. Die Ergebnisse der einzelnen Studien bezüglich der Inzidenz/Prävalenz sind in Tabelle 5 abgebildet.

**Tabelle 4. Studien zur Inzidenz/Prävalenz von ESBL-Bakteriämien bei hämatologischen und onkologischen Patienten, Beschreibung der Studien**

<b>Autor, Erscheinungsjahr (Studienzeitraum)</b>	<b>Land</b>	<b>Studien Charakteristika</b>	<b>Studienpopulation</b>	<b>Organismen</b>	<b>Stichproben- größe</b>
Arnan et al., 2011 (2006-2007) [51]	Spanien	Beobachtend, prospektiv multizentrisch (N=2)	HP: Erwachsene Patienten mit akuter Leukämie/ hämatopoetischer Stammzelltransplantation, Chemotherapie-induzierter Neutropenie Grad IV	E.coli	162
Gudiol et al., 2010 (2006-2008) [55]	Spanien	Beobachtend, prospektiv, monozentrisch	OP, HSCT: Alle Patienten mit mindestens einer bakteriämischen Episode	E.coli	121
Oliveira et al., 2007 (2004) [66]	Brasilien	Beobachtend, prospektiv multizentrisch (N=13)	HSCT: Alle Patienten mit Neutropenie	E.coli, K.pneumoniae	411

Bodro et al., 2014 (2006-2011) [69]	Spanien	Beobachtend, prospektiv, monozentrisch	OP: Alle bakteriämische Episoden in hospitalisierten Patienten	<i>Enterobacter</i> , E.coli, K.pneumoniae	n.A.
Cattaneo et al., 2013 (2004-2011) [65]	Italien	Retrospektive Analyse einer beobachtenden, prospektiven, monozentrischen Studie	HP: Alle Patienten mit akuter Leukämie und Fieber/Infektion	E.coli	138
Liss et al., 2012 (2008-2009) [48]	Deutschland	Beobachtend, prospektiv, monozentrisch	HP, OP: Alle Patienten mit einem erwarteten Krankenhausaufenthalt >72 Stunden	<i>Enterobacteriaceae</i>	940
Velasco et al., 2004 (2000-2002) [67]	Brasilien	Beobachtend, prospektiv, monozentrisch	OP, KMTP: Alle Patienten mit positiver Blutkultur	<i>Acinetobacter</i> , <i>Enterobacter</i> , E.coli, K.pneumoniae, <i>Pseudomonas</i>	719

Velasco et al., 2006 (2001-2003) [68]	Brasilien	Beobachtend, prospektiv, monozentrisch	HP, OP: Alle bakteriämischen Episoden in erwachsenen Patienten	n.A.	344
Vehreschild et al., 2014 (2011-2012) [54]	Deutschland	Beobachtend, prospektiv, multizentrisch (N=5)	HP, CP: Alle Krankenhausaufnahmen von Hochrisikopatienten	<i>Enterobacter</i> , E.coli, K.pneumoniae, <i>Klebsiella oxytoca</i>	497
Garnica et al., 2013 (2005-2008) [52]	Brasilien	Beobachtend, prospektiv, monozentrisch	HP: Alle Patienten mit einer Chemotherapie und einer zu erwartenden Neutropeniedauer > 7 Tage, ohne Fieber und ohne Infektion am ersten Tag der Chemotherapie	<i>Enterobacteriaceae</i>	220
Kang et al., 2012 (2006-2007, 2008-2009) [50]	Korea	Retrospektive Analyse einer beobachtenden, prospektiven multizentrischen Studie (N=18)	HP: Patienten mit einer Bakteriämie aufgrund E.coli oder K.pneumoniae	E.coli, K.pneumoniae	n.A.

Ha et al., 2013 (2010-2012) [45]	Korea	Beobachtend, retrospektiv, monozentrisch	OP: Erwachsene Patienten mit einer Bakteriämie aufgrund E.coli und einer onkologischen Therapie/Diagnose	E.coli	n.A.
Rosa et al., 2014 (2009-2011) [53]	Brasilien	Beobachtend, prospektiv, monozentrisch	HP: Erwachsene Patienten mit einer Chemotherapie- induzierten Neutropenie und Fieber	E.coli, K.pneumoniae	n.A.

HP: hämatologische Patienten, OP: onkologische Patienten, HSCT: Patienten mit einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation, KMTP: Knochenmarkstransplantierte Patienten

**Tabelle 5. Studien zur Inzidenz/Prävalenz von ESBL-Bakteriämien bei hämatologischen und onkologischen Patienten, Endpunkte und Ergebnisse**

Autor, Erscheinungsjahr	Endpunkt	Ergebnis				
		Inzidenz/ Prävalenz ESBL- Bakteriämie/ 1000 Patiententage	Inzidenz/Prävalenz ESBL- Bakteriämie (HP)			
			Anzahl	Analyseeinheit		
	P	BE		NE		
Arnan et al., 2011 [51]	<u>Primär:</u> Prävalenz von ESBL-E.coli- Bakteriämien in neutropenen, onkologischen Patienten	n.A.	2	167	n.A.	217
Gudiol et al., 2010 [55]	<u>Primär:</u> Inzidenz von ESBL-E.coli-Bakteriämien in hämatologischen, onkologischen Patienten  <u>Sekundär:</u> Risikofaktoren einer ESBL- E.coli- Bakteriämie (Alter, Geschlecht, AB)	n.A.	13	121	135	n.A.

Oliveira et al., 2007 [66]	<u>Primär:</u> Prävalenz von ESBL-E.coli und ESBL-K.pneumoniae-Bakteriämien in Patienten mit HSCT <u>Sekundär:</u> Risikofaktoren einer Bakteriämie aufgrund gramnegativer multiresistenter Keime (zuvor erhaltene AB)	n.A.	8	411	91	n.A.
Bodro et al., 2014 [69]	<u>Primär:</u> Inzidenz von ESBL- <i>Enterobacteriaceae</i> -Bakteriämien in onkologisch erkrankten Patienten <u>Sekundär:</u> Risikofaktoren einer Bakteriämie aufgrund "ESKAPE" Organismen (Alter, Geschlecht, AB)	n.A.	55	n.A.	1148	n.A.

Cattaneo et al., 2013 [65]	<u>Primär:</u> Inzidenz von ESBL-E.coli und ESBL-K.pneumoniae-Bakteriämien in hämatologischen Patienten	n.A.	22	138	250	n.A.
Liss et al., 2012 [48]	<u>Primär:</u> Inzidenz von ESBL- <i>Enterobacteriaceae</i> -Bakteriämien in onkologisch erkrankten Patienten <u>Sekundär:</u> Risikofaktoren einer ESBL- <i>Enterobacteriaceae</i> -Bakteriämie (Alter, Geschlecht, ZVK)	0,26 <sup>4</sup>	10	940	n.A.	n.A.
Velasco et al., 2004 [67]	<u>Primär:</u> Inzidenz von Bakteriämien aufgrund der am häufigsten vorkommenden ESBL produzierenden Keime in onkologisch erkrankten Patienten	0,9 <sup>4</sup>	n.A.	719	859	n.A.

---

<sup>4</sup> geschätzt

Velasco et al., 2006 [68]	<u>Primär:</u> Inzidenz von Bakteriämien in hämatologisch erkrankten Patienten	n.A.	n.A.	344	399	n.A.
Vehreschild et al., 2014 [54]	<u>Primär:</u> Prävalenz von ESBL- <i>Enterobacteriaceae</i> -Bakteriämien in hämatologischen Patienten <u>Sekundär:</u> Risikofaktoren einer ESBL-Bakteriämie	0,3	6	497	n.A.	n.A.
Garnica et al., 2013 [52]	<u>Primär:</u> Inzidenz von Bakteriämien aufgrund ESBL/1000 Patiententage in hämatologisch erkrankten Patienten	1.27 <sup>5</sup> 0,38 <sup>6</sup>	n.A.	n.A.	n.A.	n.A.

---

<sup>5</sup> Patienten mit Ciprofloxacin Therapie

<sup>6</sup> Patienten ohne Ciprofloxacin Therapie

Kang et al., 2012 [50]	<u>Primär:</u> Prävalenz von ESBL-E.coli und ESBL-K.pneumoniae-Bakteriämien in hämatologischen Patienten <u>Sekundär:</u> Risikofaktoren einer ESBL-Bakteriämie (AB)	n.A.	37	n.A.	156	n.A.
Ha et al., 2013 [45]	<u>Primär:</u> Prävalenz von ESBL-E.coli-Bakteriämien in hämatologischen Patienten <u>Sekundär:</u> Risikofaktoren einer ESBL-Bakteriämie in onkologischen Patienten (AB)	n.A.	95	n.A.	350	n.A.
Rosa et al., 2014 [53]	<u>Primär:</u> Prävalenz von ESBL-E.coli und ESBL-K.pneumoniae-Bakteriämien in hämatologischen, neutropenen, febrilen Patienten	n.A.	10	n.A.	115	307

	<u>Sekundär:</u> Risikofaktoren einer Bakteriämie aufgrund multiresistenter Keime (Alter, ZVK, AB)					
--	---	--	--	--	--	--

P: Patient, BE: bakteriämische Episode, NE: neutropene Episode, HSCT: Patienten mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation, HP: hämatologische Patienten

### 3.2.2 Wirksamkeit einer selektiven gastrointestinalen Dekolonisation

Zur Beantwortung der Fragestellung nach der Wirksamkeit einer SDD wurden acht Studien anhand der Literatursuche ausgewählt. Drei der ausgewählten Studien ([63], [57], [70]) waren randomisierte, monozentrische Studien und drei Studien ([58], [7], [29]) waren beobachtend, prospektiv und ebenfalls monozentrisch. Außerdem gehörte eine monozentrische Ausbruchsstudie [71], als auch eine monozentrische Studie bestehend aus einem randomisierten und einem beobachtenden Studienabschnitt [72] dazu. Drei der acht Studien beinhalteten Patienten einer Intensivstation ([58], [7], [72]) und in drei Studien wurden Patienten jeglicher Stationen eingeschlossen ([29], [57], [70]). Die Studie von Paterson et al. [71] hingegen bezog sich auf Patienten einer Lebertransplantations-Station und die Studie von Saidel-Odes et al. [63] auf internistische und chirurgische Patienten. In Tabelle 6 sind die Studien samt Charakteristika aufgeführt.

Insgesamt erhielten 230 von 2831 Patienten in den zuvor erwähnten Studien eine SDD-Therapie. Hierzu wurden enterale Antibiotika aus den Antibiotikagruppen der Aminoglykoside, Fluorochinolone, Polymyxin-Antibiotika und Makrolid-Antibiotika eingesetzt. Diese wurden den Patienten in den meisten Studien viermal täglich für vier bis zehn Tage verabreicht. Welches SDD-Regime im Einzelnen durchgeführt wurde, ist Tabelle 6 zu entnehmen.

In vier der acht Studien ([63], [57], [71], [29]) mit insgesamt 89 SDD-Patienten wurde die langfristige Wirksamkeit einer SDD analysiert, indem (rektale) Kontrollkulturen nach Therapieende erhoben wurden. Zwei dieser Studien (Saidel-Odes et al. [63], Huttner et al. [57]) waren randomisierte Studien, zwei Studien (Paterson et al. [71], Buehlmann et al. [29]) waren prospektiv und beobachtend. Die genauen Ergebnisse der einzelnen Studien sind in Tabelle 7 sowie in den Abbildungen 11-12 notiert.

In allen vier Studien führte die SDD in den ersten Tagen nach Therapieende zu einer signifikanten Reduktion in der Anzahl ESBL-positiver Rektalabstriche (Ein Tag nach Therapieende  $p=0.001$ , Huttner et al. [57]; Zwei Wochen nach Therapieende  $p<0.0016$ , Saidel-Odes et al. [63]). Bei Huttner et al. [57] sistierte dieser Effekt jedoch sieben Tage nach SDD-Ende ( $p=0.92$ ) und bei Saidel-

Odes et al. [63] bestand sechs Wochen nach Therapieende zwar ein Unterschied zwischen der SDD- und der Placebo-Gruppe, dieser war allerdings nicht mehr statistisch signifikant. Auch in der Studie von Paterson et al. [71] hatte der Großteil der Patienten 28 Tage nach Therapieende wieder einen ESBL-positiven Rektalabstrich. In der Studie von Buehlmann et al. [29] hingegen hatten immer noch 83% der SDD-Patienten beim letzten „follow up“ (im Durchschnitt 15 Monate nach SDD-Ende) einen ESBL-negativen Rektal-/Urin- oder Halsabstrich. Zu erwähnen sei hier, dass sich die Angaben in der Studie von Saidel-Odes et al. nicht direkt auf ESBL-produzierende Keime, sondern auf Carbapenem-resistente *K.pneumoniae* (CRKP) beziehen. In den verbliebenen vier Studien dieser Fragestellung ([58], [7], [72], [70]) wurde der Effekt einer SDD (Reduktion der Anzahl von ESBL-Kolonisationen) zum Zeitpunkt der SDD-Therapie analysiert. In der Studie von Taylor et al. konnte in dem Zeitraum, in dem Patienten eine SDD erhielten, keine Kolonisation mit einem gramnegativen Keim festgestellt werden. Bei Troché et al. [7] waren 17 von 37 ESBL-kolonisierten Patienten nach der SDD-Therapie ESBL-negativ. In der Studie von Brun-Buisson et al. [72], in der die Wirksamkeit einer SDD während einer Ausbruchssituation mit multiresistenten Keimen untersucht wurde, waren vor der Durchführung einer SDD-Therapie 19% der Patienten mit multiresistenten Keimen kolonisiert. Während der SDD-Therapie sank die Anzahl kolonisierter Patienten auf 3% in der SDD-Gruppe (Patienten mit einer SDD-Therapie) und 10% in der Placebo-Gruppe (Patienten mit einer Placebo-Therapie), sodass Brun-Buisson et al. zu dem Entschluss kamen, dass eine SDD einen Ausbruch mit multiresistenten Keimen verhindern bzw. eindämmen könnte. Auch bei Oren et al. [70] wurde die Eradikationsrate Carbapenem-resistenter *Enterobacteriaceae* (CRE) positiver Patienten mit und ohne SDD-Therapie verglichen. Hier kam es bei Patienten, welche eine SDD-Therapie erhielten (verglichen mit Patienten ohne SDD-Therapie) zu einer signifikanten Reduktion ( $p < 0.001$ ) in der Anzahl CRE-positiver Rektalabstriche.

**Tabelle 6. Studien über die Wirksamkeit einer SDD bei ESBL+ Patienten bei der Allgemeinbevölkerung, Beschreibung der Studien**

<b>Autor, Erscheinungs- Jahr (Studienzeitraum)</b>	<b>Land</b>	<b>Studien Charakteristika</b>	<b>Studienpopulation</b>	<b>SDD-Regime</b>	<b>Stich- proben- größe (N)</b>
Saidel-Odes et al., 2012 (2008-2010) [63]	Israel	Randomisiert, monozentrisch	IP, CP: Hospitalisierte erwachsene Patienten mit CRKP + Rektalabstrich mit oder ohne Infektion	Topisch (Gel): Carboxymethylcellulose + Gentamicinsulfat oral: Gentamicin + Polymyxin E	40
Taylor et al., 1991 (n.A.) [58]	England	Beobachtend, prospektiv, Ausbruchs- situation, monozentrisch	IP: Alle Patienten mit ITS-Aufenthalt > 48 Stunden	Sorbit-Lösung + topisch (Gel): Colistin + Amphotericin + Tobramycin	33
Huttner et al., 2013 (2009-2012) [57]	Schweiz	Randomisiert, monozentrisch	G: Erwachsene Patienten mit ESBL- <i>Enterobacteriaceae</i> +	Oral: Colistinsulfat + Neomycinsulfat	54

			Rektalabstrich ohne aktive ESBL- <i>Enterobacteriaceae</i> Infektion/antibiotische Therapie gegen ESBL- <i>Enterobacteriaceae</i>		
Troché et al., 2005 (1995-2000) [7]	Frankreich	Beobachtend, prospektiv, monozentrisch	IP: Alle Patienten aufgenommen auf ITS	Oral: Polymyxin E + Neomycin/ Erythromycin	2235
Paterson et al., 2001 (1998) [71]	USA	Ausbruchsbericht monozentrisch	TP: Mit ESBL kolonisierte Patienten	Oral: Norfloxacin	7
Brun-Buisson et al., 1989 (1987) [72]	Frankreich	Beobachtend, prospektiv + randomisiert, monozentrisch	IP: Alle Patienten mit Krankheitsscore > 2 und erwarteter Liegedauer >2 Tage auf ITS (Rektalabstrich +/-)	Oral: Polymyxin E + Neomycin + Nalidixinsäure	210

Buehleman et al., 2010 (2000-2008) [29]	Schweiz	Beobachtend, prospektiv, monozentrisch	G: Alle Patienten mit ESBL Keimen	Intestinale Kolonisation (oral): Paromomycin; Rachen-Kolonisation (Mundspülung): Chlorhexidine; Harnwegs-Kolonisation (oral): Nitrofurantoin, Fosfomycin, Ciprofloxacin/ Cotrimoxacin	100
Oren et al., 2013 (2009-2011) [70]	Israel	Semi- randomisiert, prospektiv, monozentrisch	G: Hospitalisierte CRE Träger	Abhängig von der CRE- Resistenz: Gentamicin, Colistin	152

IP: Intensivstationspatienten, CP: Krebspatienten, G: Patienten im allgemeinen, TP: transplantierte Patienten

**Tabelle 7. Studien über die Wirksamkeit einer SDD bei ESBL+ Patienten in der Allgemeinbevölkerung, Endpunkte und Ergebnisse**

Autor, Erscheinungsjahr	Endpunkt	Ergebnis			p - Wert
		Zeitraum	ESBL+ nach SDD (%)		
			SDD	Placebo	
Saidel-Odes et al., 2012 [63]	Effektivität einer SDD in der Eradikation von CRKP	2 Wochen nach SDD	38,9	83,9	< 0.0016
		6 Wochen nach SDD	41,5	67	nicht signifikant
Taylor et al., 1991 [58]	Effektivität einer SDD in der Eradikation resistenter <i>Klebsiella aerogenes</i> <sup>7</sup>	Während SDD	0%	n.A.	n.A.
Huttner et al., 2013 [57]	Effektivität einer SDD in der Eradikation von ESBL- <i>Enterobacteriaceae</i>	Während SDD	34,6	86,4	< 0,001
		1 Tag nach SDD	32	76,9	0.001
		7 Tage nach SDD	66,7	68	0.92
		28 Tage nach SDD	48,1	63	n.A.

<sup>7</sup> *K.aerogenes*

Troché et al., 2005 [7]	Effektivität einer SDD in der Eradikation von ESBL- <i>Enterobacteriaceae</i>	nach SDD	54,1	n.A.	n.A.
Paterson et al., 2001 [71]	Effektivität einer SDD in der Reduzierung ESBL- produzierender Mikroorganismen	48-72 Stunden nach SDD	0	n.A.	n.A.
		2 Wochen nach SDD	40	n.A.	n.A.
		3 Wochen nach SDD	60	n.A.	n.A.
Brun-Buisson et al., 2010 [72]	Effektivität einer SDD in der Eradikation multiresistenter gramnegativer Bacilli	vor SDD	n.A.	19,6	n.A.
		während SDD	3	10	< 0.001
Buehlmann et al., 2010 [29]	Effektivität einer SDD in der Eradikation von ESBL	nach SDD	11,1	58,9 <sup>8</sup>	n.A.
		15 Monate nach SDD	16,7	47,15 <sup>8</sup>	n.A.
Oren et al., 2013 [70]	Effektivität einer SDD in der Eradikation CRE	Während SDD	56	n.A.	< 0.001
		140 Tage nach SDD	n.A.	93	n.A.

---

<sup>8</sup> Patienten welche die SDD nach der ersten Gabe abgebrochen habe

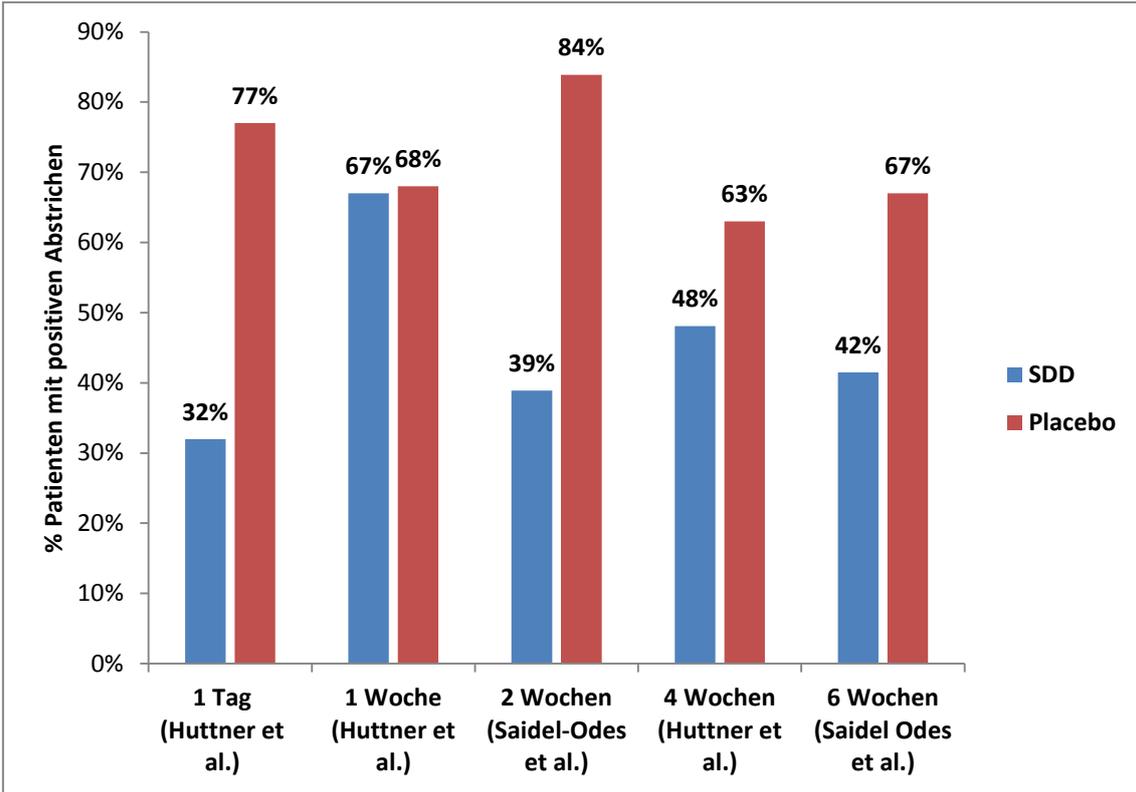


Abb. 11. ESBL+ Patienten nach SDD-Therapieende, randomisierte Studien

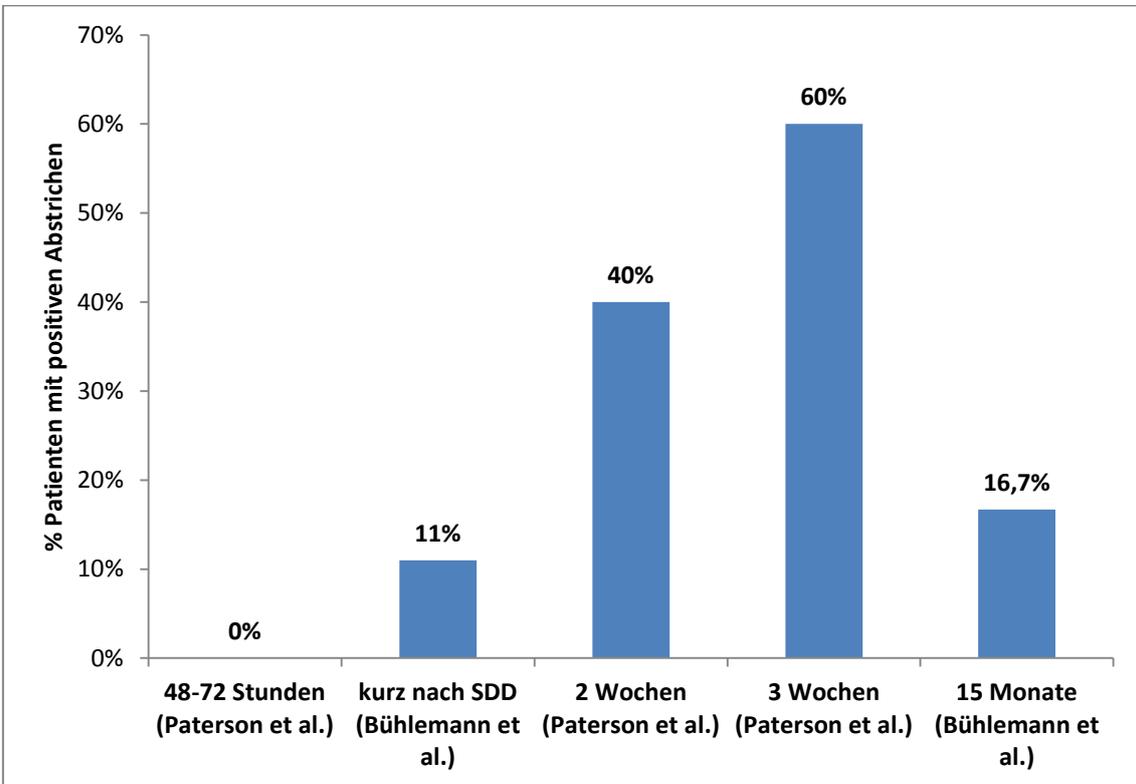


Abb. 12. ESBL+ Patienten nach SDD-Therapieende, beobachtende prospektive Studien

### 3.2.3 Nosokomiale Übertragung von ESBL-Keimen von Patient zu Patient

Bei diesem Themengebiet wurden sieben Studien eingeschlossen. Alle sieben Studien waren beobachtend, prospektiv und monozentrisch. Nähere Angaben zu der jeweiligen Studienpopulation und der Stichprobengröße sind in Tabelle 8 abgebildet.

In den meisten Studien wurden niedrige nosokomiale Übertragungswahrscheinlichkeiten ESBL-produzierender Keime von Patient zu Patient festgestellt. In Tabelle 9 sind die einzelnen Ergebnisse dargestellt. Vier Studien enthalten Angaben zu der Gesamtübertragungsrate ESBL-produzierender Keime, welche demnach zwischen 1,5% (Tschudin-Sutter et al. [73]) und 13% (Harris et al. [74]) liegt. Außerdem konnte in der Studie von Hilty et al. [75] in Bezug auf die Gesamtübertragungsrate, ein Unterschied zwischen ESBL-E.coli und ESBL-K.pneumoniae nachgewiesen werden. Lag die Übertragungsrate bei ESBL-E.coli bei 4,5% waren es bei ESBL-K.pneumoniae 8,3%.

**Tabelle 8. Studien über die Wahrscheinlichkeit einer nosokomialen Übertragung ESBL-produzierender Keime, Beschreibung der Studien**

Autor, Erscheinungsjahr (Studienzeitraum)	Land	Studien Charakteristika	Studienpopulation	Stichprobengröße	
				gescreente Patienten	ESBL+ (% der Studienpopulation)
Fankhauser et al., 2009 (2006) [76]	Schweiz	Beobachtend, prospektiv, monozentrisch	AV, LZV: Alle Patienten	351	93 (26.5)
			ESBL-Träger	50	31 (62)
			Patienten überwiesen aus Ländern mit hoher ESBL- <i>Enterobacteriaceae</i> Prävalenz	124	22 (17.7)
			Zimmernachbar (Indexpatient)	177	8 (4.5)
			Indexpatient	n.A.	32
Tschudin- Sutter et al., 2014 (1999-2011) [73]	Schweiz	Beobachtend, prospektiv, monozentrisch	G: Indexpatienten	93	93 (100)
			G: Kontaktpatienten (vollständiger Screening- Status)	133	7 (5.3)
Hilty et al., 2012 (2008-2010) [75]	Schweiz	Beobachtend, prospektiv, monozentrisch	G:Indexpatienten (Erwachsene, Kinder; stationäre, ambulante	82	82 (100)

			Patienten)		
			stationäre Indexpatienten	48	48 (100)
			ambulante Indexpatienten	34	34 (100)
			stationäre Kontaktpatienten (ESBL-E.coli kolonisierter Indexpatienten)	88	9 (10.2)
			stationäre Kontaktpatienten (ESBL-K.pneumoniae kolonisierter Indexpatienten)	24	7 (29.2)
Adler et al., 2012 (2008-2009) [77]	Israel	Beobachtend, prospektiv, monozentrisch	gP: Ältere Patienten mit neurologischen/orthopädischen Erkrankungen	492	125 (25.4)
			ESBL+ innerhalb 72 Stunden nach Aufnahme	n.A.	52
			ESBL+ frühestens 72 Stunden nach Aufnahme	n.A.	59
			unbekannte Herkunft einer Kolonisation	n.A.	14

Agostinho et al., 2013 (2010-2011) [78]	Schweiz	Beobachtend, prospektiv, monozentrisch	OP: Patienten aus der Gesellschaft/aus anderen Institutionen mit vermuteter Lieddauer >3 Tage	1521	45 (3.0)
Harris et al., 2007 (2001-2004) [74]	Maryland	Beobachtend, prospektiv, monozentrisch	IP: Erwachsene Patienten, aufgenommen in internistischen/chirurgischen ITS, gescreent für ESBL-E.coli	1806	97 (5.4)
			ESBL-E.coli+ Patienten bei Aufnahme	n.A.	74
			ESBL-E.coli+ Patienten während Aufenthalt	n.A.	23
Ajao et al., 2013 (2001-2009) [79]	Maryland	Beobachtend, prospektiv, monozentrisch	IP: Alle Patienten mit ESBL- Abstrich bei Aufnahme auf ITS	7651	267 (3.5)
			Aufnahme (Krankenzimmer ESBL+)	n.A.	32
			Aufnahme (Krankenzimmer ESBL-)	n.A.	235

AV: Patienten in Akutversorgungseinrichtungen, LZV: Patienten in Langzeiteinrichtungen (ältere und chronisch kranke Patienten), G: Patienten generell, gP: geriatrische Patienten, IP: Intensivstationspatienten, OP: orthopädische Patienten

**Tabelle 9. Wahrscheinlichkeit einer nosokomialen Übertragung eines ESBL-produzierenden Keims, Ergebnisse**

Autor, Erscheinungsjahr	Endpunkt	Ergebnis		
		P → P	Übertragung Gesamt (%)	Übertragung/1000 exponierte Tage
Fankhauser et al., 2009 [76]	<u>primär:</u> Nosokomiale Übertragung (Anzahl der Patienten) Gesamtübertragungsrate (%) Nosokomiale ESBL Übertragungsrate/1000 exponierte Tage <u>sekundär:</u> Häufigster beta-Laktamase Typ	5/177	2,8	0,9
Tschudin- Sutter et al., 2014 [73]	<u>primär:</u> Nosokomiale Übertragung (Anzahl der Patienten) Gesamtübertragungsrate (%) <u>sekundär:</u> Häufigster beta-Laktamase Typ	2/133	1,5	n.A.

Hilty et al., 2012 [75]	<u>primär:</u> Nosokomiale Übertragung (Anzahl der Patienten) Gesamtübertragungsrate (%) Nosokomiale ESBL Übertragungsrate/1000 exponierte Tage <u>sekundär:</u> Häufigster beta-Laktamase Typ	4/88 (E.coli), 2/24 (K.pneu moniae)	4,5 (E.coli), 8,3 (K.pneu moniae)	5,6 (E.coli), 13,9 (K.pneu moniae)
Adler et al., 2012 [77]	<u>primär:</u> Nosokomiale Übertragung (Anzahl der Patienten) <u>sekundär:</u> Häufigster beta-Laktamase Typ	32/59	n.A.	n.A.
Agostinho et al., 2013 [78]	<u>primär:</u> Nosokomiale Übertragung (Anzahl der Patienten)	9/45	n.A.	n.A.
Harris et al., 2007 [74]	<u>primär:</u> Nosokomiale Übertragung (Anzahl der Patienten)	3/23	13	n.A.
Ajao et al., 2013 [79]	<u>primär:</u> Nosokomiale Übertragung (Anzahl der Patienten)	6/32	n.A.	n.A.

P→P: Nosokomiale Übertragung Patient zu Patient

#### **3.2.4 ESBL-Prävalenz bei Krankenhausaufnahme**

Zur Beantwortung der Frage nach der ESBL-Prävalenz bei Krankenhausaufnahme wurden 14 Studien näher analysiert. 13 dieser Studien waren beobachtende, prospektive Studien, wobei zehn Studien monozentrisch und zwei Studien multizentrisch waren. Außerdem wurde eine retrospektive, monozentrische Studie eingeschlossen. Bei insgesamt 9042 gescreenten Patienten wurde eine ESBL-Prävalenz zwischen zwei Prozent (Harris et al., 2004 [80]) und 28,2% (Kim et al. [81]) bei Krankenhausaufnahme festgestellt, wobei sich die Autoren auf die Krankenhausaufnahme unterschiedlicher Stationen beziehen.

Die einzelnen Studien samt Charakteristika und Ergebnisse sind in Tabelle 10 und 11 abgebildet.

**Tabelle 10. Studien über die ESBL-Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung bei Krankenhausaufnahme, Beschreibung der Studien**

<b>Autor, Erscheinungsjahr (Studienzeitraum)</b>	<b>Land</b>	<b>Studien Charakteristika</b>	<b>Studienpopulation</b>	<b>Organsimen</b>	<b>Stich- proben- größe</b>	<b>ESBL+ Patienten bei Aufnahme (%)</b>
Young et al., 2014 (2006-2007) [82]	Singapur	Beobachtend, prospektiv, monozentrisch	NA: Patienten, aufgenommen über Notaufnahme	<i>Enterobacteriaceae</i>	1006	124 (12.33)
Vaisman et al., 2013 (2008-2009) [83]	Kanada	Retrospektiv, monozentrisch	CP: Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen	<i>Enterobacteriaceae</i>	537	22 (4.1)
			Kontrollgruppe	<i>Enterobacteriaceae</i>	345	19 (5.51)
Kim et al., 2014 (2012) [81]	Korea	Beobachtend, prospektiv, multizentrisch (N=3)	IP: Alle Patientenaufnahmen	<i>Enterobacteriaceae</i>	347	98 (28.24)
Shitrit et al., 2013 (2011) [84]	Israel	Beobachtend, prospektiv	G:Alle Patientenaufnahmen	<i>Enterobacteriaceae</i>	525	56 (10.67)

Pasricha et al. 2013 (2010) [85]	Schweiz	Beobachtend, prospektiv, monozentrisch	MP: Alle Patientenaufnahmen/ alle überwiesenen Patienten	<i>Enterobacteriaceae</i>	1072	51 (4.76)
Razazi et al., 2012 (2010-2011) [86]	Frankreich	Beobachtend, prospektiv, monozentrisch	IP: Alle Patientenaufnahmen	<i>Enterobacteriaceae</i>	531	82 (15.44)
Schoevaerds et al., 2012 (2010-2011) [87]	Belgien	Beobachtend, prospektiv, monozentrisch	G:Alle Patientenaufnahmen	<i>Enterobacteriaceae</i>	337	37 (10.98)
Woerther et al., 2011 (2007-2008) [88]	Niger	Beobachtend, prospektiv, monozentrisch	PP: Kinder eines Ernährungszentrums	E.coli	55	17 (30.91)
Ruppé et al., 2012 (2008) [89]	Frankreich	Beobachtend, prospektiv, monozentrisch	MP: Alle Patientenaufnahmen	<i>Enterobacteriaceae</i>	500	33 (6.6)
Andriatahina et al. 2010 (2008) [90]	Madagas kar	Beobachtend, prospektiv, monozentrisch	PP: Alle Kinder	<i>Enterobacteriaceae</i>	244	52 (21.31)

Chabok et al., 2010 [91]	Schweden	Beobachtend, prospektiv, multizentrisch (N=8)	CP: Patienten mit intra-abdominalen chirurgischen Infektionen	<i>Enterobacteriaceae</i>	208	10 (4.81)
Friedmann et al., 2009 (2004) [92]	Israel	Beobachtend, prospektiv, monozentrisch	G: Neue Patientenaufnahmen	<i>Enterobacteriaceae</i>	167	13 (7.78)
Harris et al., 2007 (2001-2004) [74]	Maryland	Beobachtend, prospektiv, monozentrisch	IP: Alle Patientenaufnahmen	E.coli	1806	74 (4.1)
Harris et al., 2004 (2001-2002)	Maryland	Beobachtend, prospektiv, monozentrisch	IP: Alle Patientenaufnahmen	n.A.	1362	32 (2.35)

NA: Patienten aus Notaufnahme, CP: chirurgische Patienten, IP: Intensivstationspatienten, G: Patienten generell, PP: pädiatrische Patienten, MP: medizinische Patienten

**Tabelle 11. Studien über die ESBL-Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung bei Krankenhausaufnahme, Ergebnisse**

Autor, Erscheinungsjahr	Endpunkt	Ergebnis (ESBL- Prävalenz bei Aufnahme (%))
Young et al., 2014 [82]	<u>Primär:</u> ESBL- <i>Enterobacteriaceae</i> Prävalenz (Kolonisierung) bei Krankenhausaufnahme <u>Sekundär:</u> Risikofaktoren einer Kolonisierung mit ESBL- <i>Enterobacteriaceae</i>	12,4
Vaisman et al., 2013 [83]	<u>Primär:</u> ESBL- <i>Enterobacteriaceae</i> Prävalenz (Kolonisierung) bei Krankenhausaufnahme <u>Sekundär:</u> Risikofaktoren einer Kolonisierung mit antimikrobiell resistenten Organismen	4,1 <sup>9</sup> 5,5 <sup>10</sup>
Kim et al., 2014 [81]	<u>Primär:</u> ESBL- <i>Enterobacteriaceae</i> Prävalenz (Kolonisierung) bei Krankenhausaufnahme	28,2
Shitrit et al., 2013 [84]	<u>Primär:</u> ESBL- <i>Enterobacteriaceae</i> Prävalenz (Kolonisierung) bei Krankenhausaufnahme <u>Sekundär:</u> Risikofaktoren einer Kolonisierung mit ESBL	10,6

<sup>9</sup> Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

<sup>10</sup> Patienten ohne chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Kontroll-Gruppe)

<p>Pasricha et al., 2013 [85]</p>	<p><u>Primär:</u> ESBL- <i>Enterobacteriaceae</i> Prävalenz (Kolonisierung) bei Krankenhausaufnahme <u>Sekundär:</u> Risikofaktoren einer ESBL- <i>Enterobacteriaceae</i> Kolonisierung</p>	<p>4,8</p>
<p>Razazi et al., 2012 [86]</p>	<p><u>Primär:</u> ESBL- <i>Enterobacteriaceae</i> Prävalenz (Kolonisierung) bei Krankenhausaufnahme <u>Sekundär:</u> Risikofaktoren einer ESBL- <i>Enterobacteriaceae</i> Kolonisierung</p>	<p>15</p>
<p>Schoevaerds et al., 2012 [87]</p>	<p><u>Primär:</u> ESBL- <i>Enterobacteriaceae</i> Prävalenz (Kolonisierung) bei Krankenhausaufnahme <u>Sekundär:</u> Risikofaktoren einer ESBL- <i>Enterobacteriaceae</i> Kolonisierung</p>	<p>11,6</p>
<p>Woerther et al., 2011 [88]</p>	<p><u>Primär:</u> ESBL-E.coli Prävalenz (Kolonisierung) bei Krankenhausaufnahme</p>	<p>31</p>
<p>Ruppé et al., 2012 [89]</p>	<p><u>Primär:</u> ESBL Prävalenz (Kolonisierung) bei Krankenhausaufnahme <u>Sekundär:</u> Risikofaktoren einer ESBL Kolonisierung bei Krankenhausaufnahme</p>	<p>6,6</p>
<p>Andriatahina et al., 2010 [90]</p>	<p><u>Primär:</u> ESBL- <i>Enterobacteriaceae</i> Prävalenz (Kolonisierung) bei Krankenhausaufnahme</p>	<p>21,2</p>

	<u>Sekundär:</u> Risikofaktoren einer ESBL- <i>Enterobacteriaceae</i> Kolonisierung und Infektion	
Chabok et al., 2010 [91]	<u>Primär:</u> ESBL- <i>Enterobacteriaceae</i> Prävalenz (Kolonisierung) bei Krankenhausaufnahme	5
Friedmann et al., 2009 [92]	<u>Primär:</u> ESBL- <i>Enterobacteriaceae</i> Prävalenz (Kolonisierung) bei Krankenhausaufnahme <u>Sekundär:</u> Risikofaktoren einer ESBL- <i>Enterobacteriaceae</i> Kolonisierung	8
Harris et al., 2007 [74]	<u>Primär:</u> ESBL Prävalenz (Kolonisierung) bei Krankenhausaufnahme	4,1
Harris et al., 2004 [80]	<u>Primär:</u> ESBL Prävalenz (Kolonisierung) bei Krankenhausaufnahme	2

### 3.3 Ergebnisse des mathematischen Modells

#### 3.3.1 Parameter für das mathematische Modell

Zur Simulation des Modells wurden folgende Parameter verwendet:

- Prävalenz einer ESBL-Kolonisation in hämato-onkologisch erkrankten Patienten bei Krankenhausaufnahme:
  - 7% (0.07) = niedrige Prävalenz, 18 % (0.18) = moderate Prävalenz und 29% (0.29) = hohe Prävalenz  
(Vehreschild et al.: ESBL-Prävalenz in hämato-onkologisch Erkrankten: 11% (0.11) [54]; SATURN: ESBL-Prävalenz in neutropenen Patienten: 7% (0.07))
- Neutropeniedauer
  - 3, 6, 9, 12 und 15 Tage  
(Rosa et al.: Neutropeniedauer in onkologischen Patienten mit einer febrilen Neutropenie: 12,9 Tage [53])
- Antibiotika-Vortherapie
  - Chinolone  
(Garnica et al.: Während einer antibiotischen Therapie scheinen Patienten ein erhöhtes Risiko einer ESBL-Kolonisation zu haben. Vor allem Chinolone steigern das Risiko. [52]; SATURN)
  - Keine Antibiotika
- Dauer des Krankenhausaufenthaltes:
  - 30 Tage  
(Bordro et al.: 27,5 Tage; Arnan et al.:30,15 Tage und Vehreschild et al.: 36,6 Tage [51, 54, 69])
- „follow-up“ Zeiträume nach Ende der SDD-Therapie
  - 1, 7, 28 Tage  
(Huttner et al.: Daten in Bezug auf die Effektivität einer SDD zu bestimmten follow-up Zeiträumen: 1, 7, 28 Tage nach SDD-Ende [57])
- Zeitrahmen der SDD: 10 Tage (Huttner et al. [57])
- Patientenkollektiv:
  - 1= ESBL+ Patienten mit SDD-Therapie (SDD-Gruppe)

- 0= ESBL+ Patienten mit Placebo (Kontroll-Gruppe)

Folgende Tabelle beschreibt die Wahrscheinlichkeiten, die in dem Modell verwendet wurden, um von jedem Patient jeden Tag den jeweiligen Status zu berechnen, wobei S = empfänglich (nicht kolonisiert), C = kolonisiert, D = dekolonisiert, I = infiziert und X = Mortalität bedeutet.

**Tabelle 12. Wahrscheinlichkeiten eines Patienten von einem Status in einen anderen Status zu gelangen**

Status	%	Zeitintervall (Tage)	Literatur	Berechnung
I → X	30	30	Kang et al. [50], Liss et al. [48]	Kang et al.: 34,5% (10/29); Liss et al.: 25% (2/8)
C → I	9	30	Vehreschild et al. [54]	ESBL-Infektionen bei kolonisierten Patienten: 5/55
S → I	0,23	30	Vehreschild et al. [54]	ESBL-Infektionen bei nicht kolonisierten Patienten: 1/442
S → C (unter AB-Therapie)	28	30	SATURN	976/3468 Patienten, welche bei Krankenhausaufnahme negativ gescreent wurden und während ihres Krankenhausaufenthaltes eine antibiotische Therapie erhielten, hatten bei Entlassung einen positiven Rektalabstrich

S → C (ohne AB- Therapie)	6,8	30	SATURN	372/5465 Patienten, die bei Aufnahme in die Klinik eine negative ESBL-Kultur hatten und während ihres Aufenthaltes keine antibiotische Therapie erhielten, wurden bei Entlassung aus dem Krankenhaus positiv gescreent
S → C (Kreuz- Übertragung)	0,17	30	Hilty et al. [75]	nosokomiale Kreuz- Übertragung/1000 exponierte Tage: 5.6 → nosokomiale Kreuzübertragung/30 exponierte Tage: (5.6x30):1000
C → S (spontane Dekoloni- sation)	37	28	Huttner et al. [57]	10/27 Patienten
I → C	15	30	SATURN	n.A.
I → S	55	30	SATURN	n.A.
C → D	68	1	Huttner et al. [57]	17/25 Patienten
	33	7	Huttner et al. [57]	9/27 Patienten
	52	28	Huttner et al. [57]	14/27 Patienten

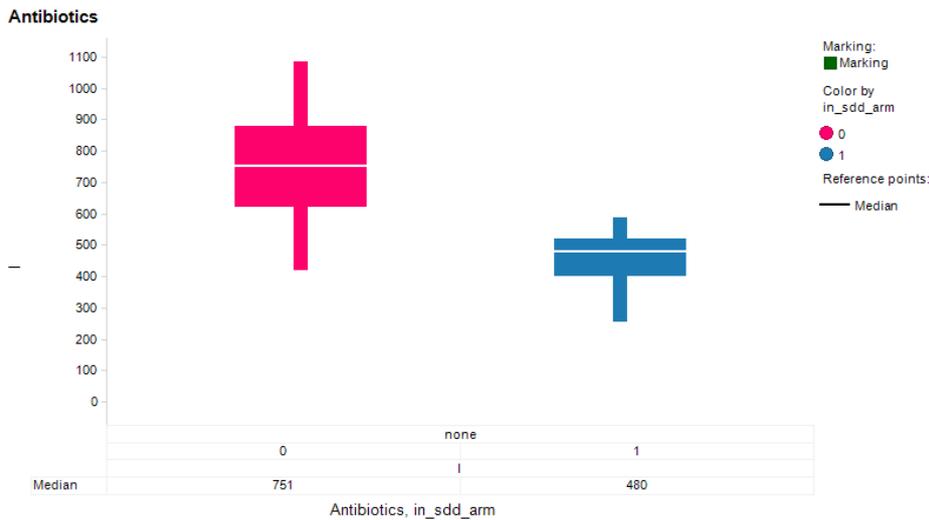
### 3.3.2 Effektivität der SDD

Wie unter 2.4. beschrieben wurde ein mathematisches Simulationsmodell erstellt um den möglichen Effekt einer SDD auf die Inzidenz von ESBL-Bakteriämien in hämato-onkologisch erkrankten Patienten zu beschreiben. Die im Anhang 8.1 abgebildete Tabelle zeigt die Signifikanz des Unterschiedes in der Inzidenz von ESBL-Bakteriämien in hämato-onkologisch erkrankten Patienten mit und ohne SDD in Abhängigkeit von der zeitlichen Durchführung der Therapie (1 Tag, 7 Tage, 28 Tage vor einer zur Neutropenie führenden Therapie), sowie der ESBL-Prävalenz (0,07 = 7%, 0.18 = 18%, 0.29 = 29%). Außerdem werden der Einfluss der Neutropeniedauer (3, 6, 9, 12 und 15 Tage) und die Durchführung einer antibiotischen Vortherapie mit Chinolonen (ja, nein) dargestellt. Nachfolgend werden die Ergebnisse dieser Tabelle zusammengefasst.

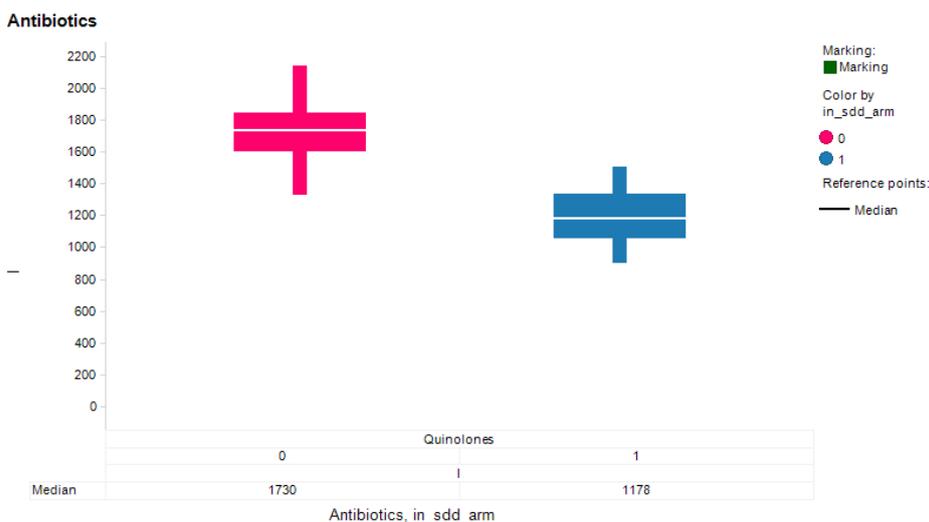
Außerdem wurden pro Variable (ESBL-Prävalenz, Neutropeniedauer, antibiotische Vortherapie und zeitliche Durchführung der Therapie) zwei Diagramme (Box Plots) erstellt, in denen die Anzahl der ESBL-Bakteriämien bei Patienten mit einer SDD-Therapie (=1) und ohne eine SDD-Therapie (=0), in Abhängigkeit von der jeweiligen Variable, verglichen werden. Je eine Graphik beschreibt die Situation bei Patienten mit antibiotischer Chinolon-Vortherapie und je eine Graphik stellt die Situation bei Patienten ohne antibiotische Chinolon-Vortherapie dar.

Sowohl aus den Diagrammen (Abbildung 13-20), als auch aus der Tabelle (Anhang 8.1) lässt sich erkennen, dass eine SDD-Therapie in verschiedenen Situationen zu einer signifikanten Reduktion von ESBL-Bakteriämien führt ( $p \leq 0.05$ ).

### 3.3.2.1 Einfluss einer antibiotischen Prophylaxe mit Chinolonen



**Abb. 13: Anzahl von ESBL-Bakteriämien in Patienten ohne antibiotische Vortherapie mit Chinolonen. Patienten mit einer SDD-Therapie (=1) und Patienten ohne SDD-Therapie (=0).**



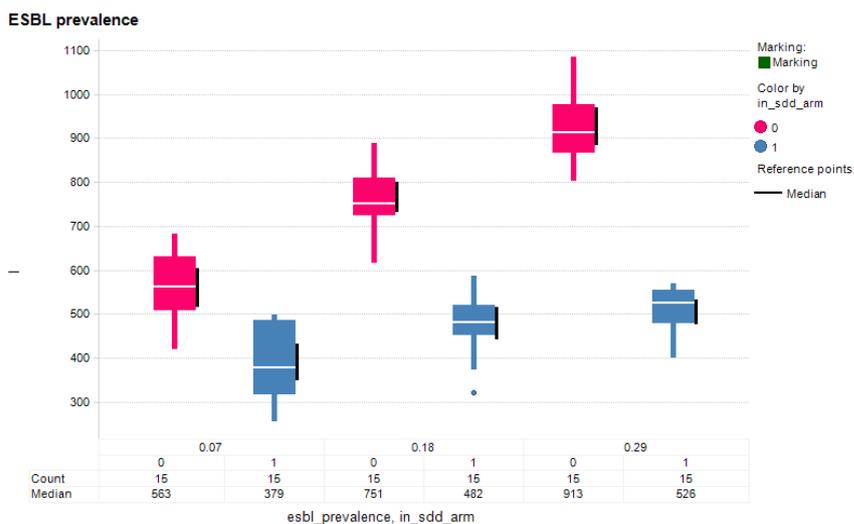
**Abb. 14: Anzahl von ESBL-Bakteriämien in Patienten mit antibiotischer Vortherapie mit Chinolonen. Patienten mit einer SDD-Therapie (=1) und Patienten ohne SDD-Therapie (=0).**

Bei Patienten, welche antibiotisch mit Chinolonen vortherapiert sind kommt es unabhängig von der ESBL-Prävalenz, der Neutropeniedauer und dem Zeitpunkt der SDD in der SDD-Gruppe zu signifikant weniger ESBL-Infektionen verglichen mit der Kontrollgruppe. Die p-Werte zeigen eine erhöhte Signifikanz bei steigenden ESBL-Prävalenzzahlen (Tabelle 13, Anhang). Der größte Effekt konnte bei Patienten mit einer hohen ESBL-Prävalenz (29%) bei

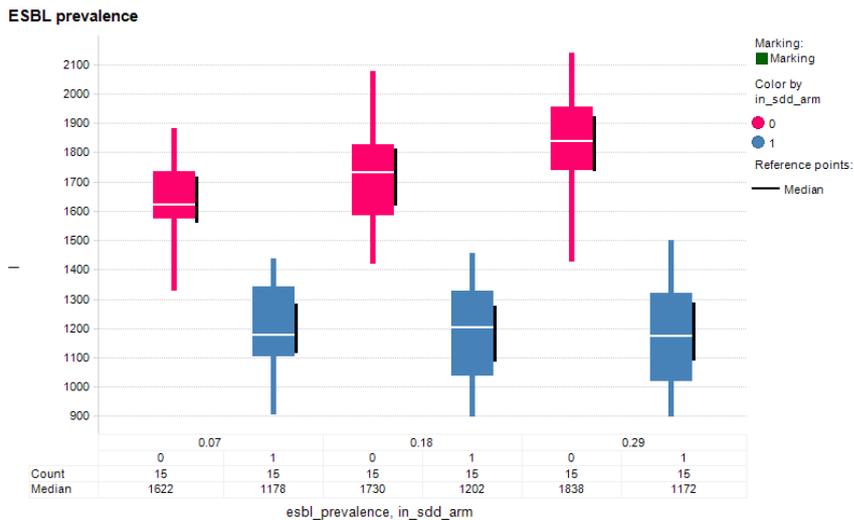
Krankenhausaufnahme gezeigt werden ( $p < 0.01$ ). Erhalten die Patienten keine antibiotische Vortherapie mit Chinolonen ist die SDD-Therapie bei ESBL-Prävalenzzahlen von 29% unabhängig von der Neutropeniedauer und der Einnahme der Medikation signifikant. Auch ESBL-Prävalenzzahlen von 18% und ein Therapiebeginn einen Tag vor Chemotherapie sind hier mit einer Reduktion in der Anzahl von ESBL-Bakteriämien assoziiert. Vergleicht man Patienten mit und ohne Chinolon-Prophylaxe so fällt außerdem auf, dass die Anzahl der ESBL-Bakteriämien in Patienten mit einer antibiotischen Vortherapie signifikant höher ist, unabhängig davon ob die Patienten eine SDD-Therapie erhalten oder nicht. Demnach scheint eine antibiotische Vortherapie mit Chinolonen ein Risikofaktor für den Erwerb einer ESBL-Bakteriämie zu sein.

### 3.3.2.2 Einfluss der ESBL-Prävalenz

Auch die Höhe der ESBL-Prävalenz hat einen starken Einfluss auf die Inzidenz von ESBL-Bakteriämien und die Wirksamkeit einer SDD-Therapie.



**Abb. 15: Anzahl von ESBL-Bakteriämien in Abhängigkeit von der ESBL-Prävalenz in Patienten ohne antibiotische Chinolon-Vortherapie. Patienten mit einer SDD-Therapie (=1) und Patienten ohne SDD-Therapie (=0)**



**Abb. 16: Anzahl von ESBL-Bakteriämien in Abhängigkeit von der ESBL-Prävalenz in Patienten mit antibiotischer Chinolon-Vortherapie. Patienten mit einer SDD-Therapie (=1) und Patienten ohne SDD-Therapie (=0).**

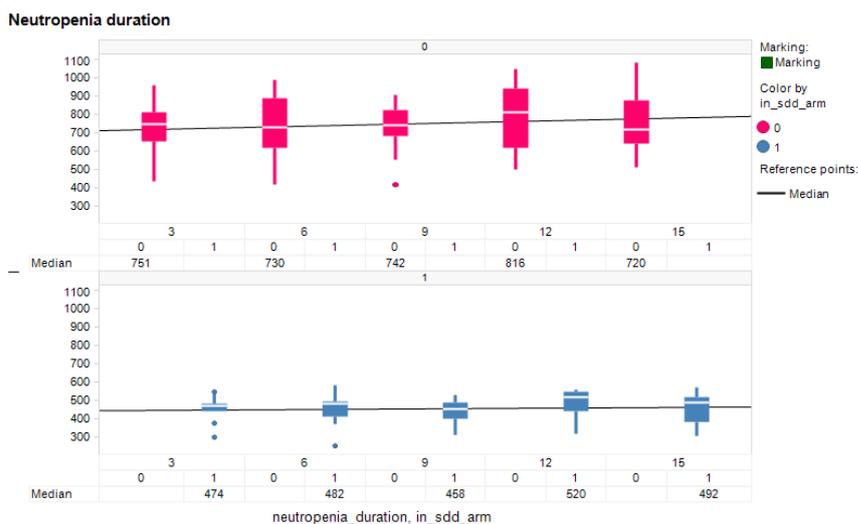
Vergleicht man in Abbildung 16 die SDD-Gruppe mit der Kontroll-Gruppe so wird deutlich, dass die Inzidenz der ESBL-Bakteriämien bei Patienten ohne SDD (=0) mit zunehmender ESBL-Prävalenz ansteigt, wohingegen die Anzahl der ESBL-Bakteriämien bei Patienten mit einer SDD-Therapie relativ konstant bleibt, unabhängig von der ESBL-Prävalenz. Je höher die ESBL-Prävalenz, desto mehr ESBL-Bakteriämien sind (in Patienten der Kontrollgruppe) zu verzeichnen.

Wie in Tabelle 13 (Anhang) erkennbar scheint die SDD-Therapie das Risiko einer ESBL-Bakteriämie bei einer hohen ESBL-Prävalenz (29%) signifikant zu reduzieren, unabhängig von der zeitlichen Durchführung der Therapie, der Neutropeniedauer und der antibiotischen Therapie mit Chinolonen. Bei einer mittleren ESBL-Prävalenz (18%) kommt es bei allen Patienten, welche antibiotisch mit Chinolonen vortherapiert sind, signifikant seltener zu ESBL-Bakteriämien, wenn die Patienten eine SDD-Therapie erhalten (unabhängig von der zeitlichen Einnahme der Therapie und der Neutropeniedauer). Bei Patienten ohne eine Chinolon-Vortherapie kann dieser Effekt nur dargestellt werden, wenn die SDD-Therapie einen Tag vor der Chemotherapie begonnen wird. Die SDD scheint hier effektiver zu sein, je länger die Neutropeniedauer ist. Bei niedriger ESBL-Prävalenz (7%) kann bei Patienten, welche antibiotisch mit Chinolonen vortherapiert sind, ebenfalls eine signifikante Reduktion in der

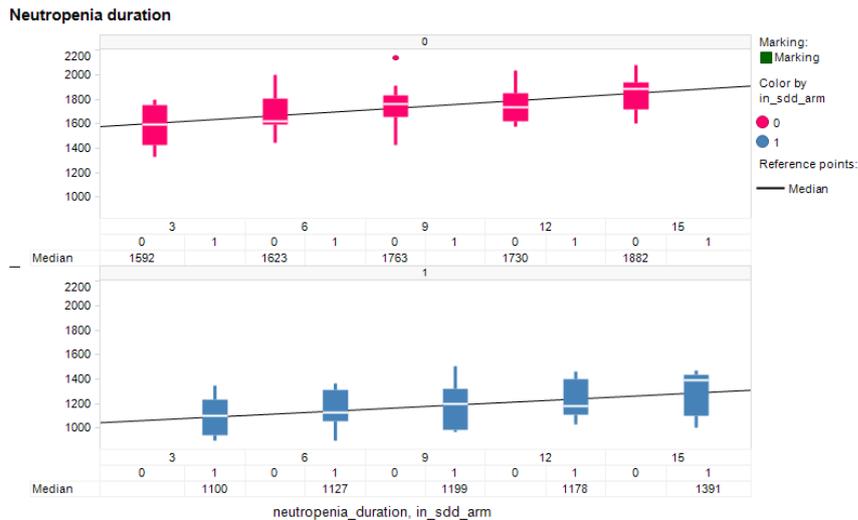
Anzahl von ESBL-Bakteriämien nachgewiesen werden; bei Patienten ohne antibiotische Vortherapie jedoch nicht. Der Effekt einer SDD-Therapie scheint mit der Höhe der ESBL-Prävalenz zu korrelieren; je höher die ESBL-Prävalenz, desto effektiver die SDD-Therapie.

### 3.3.2.3 Einfluss der Neutropeniedauer

Schaut man sich die Ergebnisse des Modells bezogen auf die Variable Neutropeniedauer an, so sieht man, dass auch diese einen Einfluss auf die Anzahl der ESBL-Bakteriämien hat. Die Anzahl der ESBL-Bakteriämien steigt, je länger die neutropene Phase andauert, vor allem bei Patienten mit einer antibiotischen Chinolon-Vortherapie (Abbildung 18). Unabhängig von der Neutropeniedauer, haben Patienten, welche eine SDD-Therapie (=1) erhalten und antibiotisch mit Chinolonen vortherapiert sind, signifikant weniger ESBL-Bakteriämien als Patienten der Kontrollgruppe (=0).



**Abb. 17: Anzahl von ESBL-Bakteriämien in Abhängigkeit von der Neutropeniedauer in Patienten ohne antibiotische Chinolon-Vortherapie. Patienten mit einer SDD-Therapie (=1) und Patienten ohne SDD-Therapie (=0).**

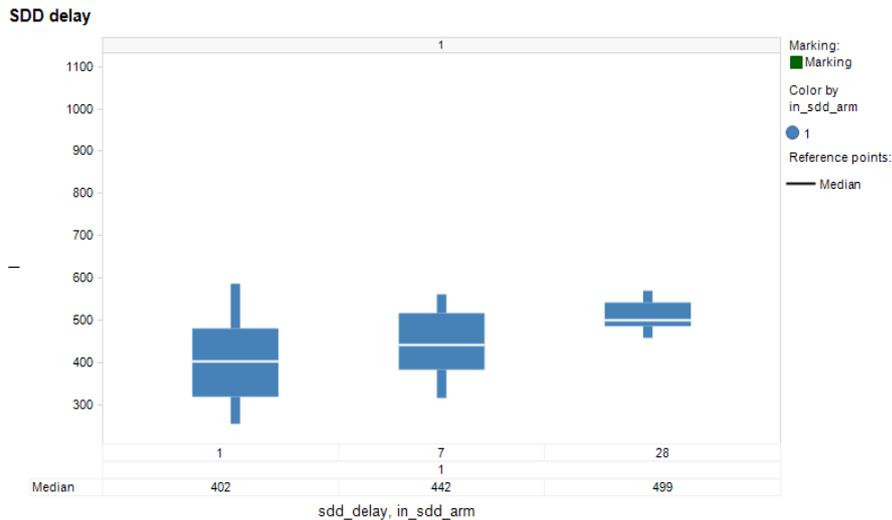


**Abb. 18: Anzahl von ESBL-Bakteriämien in Abhängigkeit von der Neutropeniedauer in Patienten mit antibiotischer Chinolon-Vortherapie. Patienten mit einer SDD-Therapie (=1) und Patienten ohne SDD-Therapie (=0).**

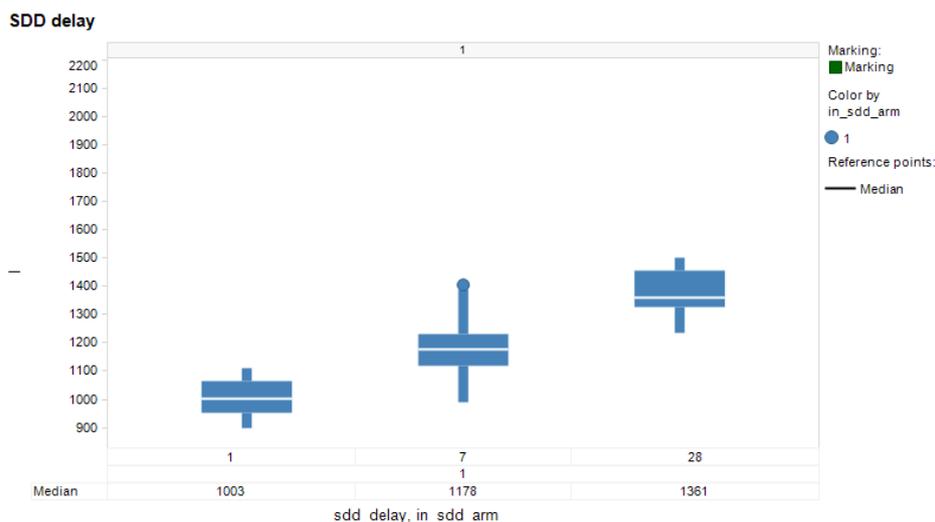
Bei einer längeren Neutropeniedauer kommt es bei Patienten, welche antibiotisch mit Chinolonen vortherapiert sind, unter der SDD-Therapie zu einer signifikanten Reduktion in der Anzahl von ESBL-Bakteriämien (drei Tage versus 12 Tage ( $p < 0.05$ ) oder 15 Tage ( $p < 0.01$ ) und sechs Tage versus 15 Tage ( $< 0.05$ )). Bei Patienten, welche eine antibiotische Vortherapie, jedoch keine SDD-Therapie erhalten, ist bei einer Neutropeniedauer von drei versus neun ( $p < 0.05$ ), zwölf ( $p < 0.001$ ) und 15 Neutropenie-Tagen ( $p < 0.001$ ), sowie sechs versus zwölf ( $p < 0.05$ ) und 15 Tagen ( $p < 0.01$ ) ein signifikanter Unterschied in der Anzahl von ESBL-Bakteriämien zu verzeichnen. Bei Patienten ohne Chinolon-Vortherapie kann kein signifikanter Unterschied in der Anzahl von ESBL-Bakteriämien in Abhängigkeit von der Neutropeniedauer festgestellt werden (weder in der SDD-Gruppe, noch in der Kontrollgruppe).

### 3.3.2.4 Einfluss des Startbeginns einer SDD

Stellt man die Anzahl der ESBL-Bakteriämien in Abhängigkeit von der zeitlichen Einnahme der SDD-Therapie, scheint die SDD-Therapie den größten Effekt zu haben, wenn der Beginn kurz vor einer zur Neutropenie-führenden Therapie liegt.



**Abb. 19: Anzahl von ESBL-Bakteriämien in Abhängigkeit von der zeitlichen Einnahme der SDD-Therapie in Patienten mit SDD-Therapie, jedoch ohne antibiotische Chinolon-Vortherapie.**



**Abb. 20: Anzahl von ESBL-Bakteriämien in Abhängigkeit von der zeitlichen Einnahme der SDD-Therapie in Patienten mit SDD-Therapie und antibiotischer Chinolon-Vortherapie.** Die niedrigsten Inzidenzzahlen findet man bei einer SDD-Therapie, die einen Tag vor der Chemotherapie begonnen wird. Wie aus Tabelle 13 (Anhang 8.1) ersichtlich, kommt es hier bei allen Patienten (abgesehen von Patienten mit einer niedrigen ESBL-Prävalenz (0,07), welche keine antibiotische Vortherapie erhalten und Patienten mit einer mittleren ESBL-Prävalenz (0,18), welche nicht antibiotisch vortherapiert sind und eine Neutropeniedauer von sechs Tagen haben) zu einer signifikanten Reduktion in der Anzahl von ESBL-Bakteriämien. Die Durchführung der SDD-Therapie sieben und 28 Tage vor einer zur

Neutropenie führenden Chemotherapie ist ebenfalls, vor allem bei Patienten mit einer antibiotischen Chinolon-Vortherapie, mit einer signifikant niedrigeren Rate an ESBL-Bakteriämien verbunden. Bei Patienten ohne eine antibiotische-Vortherapie kann hier bei einer niedrigen (0,07) bis mittleren (0,18) ESBL-Prävalenz keine signifikante Reduktion in der Anzahl von ESBL-Bakteriämien nachgewiesen werden. Ausnahme sind Patienten mit einer mittleren Prävalenz (0,18) kombiniert mit einer Neutropenedauer von zwölf Tagen und dem Beginn der Therapie 28 Tage vor der Chemotherapie. Bei diesen Patienten ist der Effekt ebenfalls signifikant.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die SDD-Therapie bei Patienten, welche antibiotisch mit Chinolonen vortherapiert sind, signifikant effektiver ist, wenn diese einen Tag vor der zur Neutropenie führenden Chemotherapie gegeben wird (im Vergleich zu einem Beginn sieben oder 28 Tage zuvor ( $p < 0.01$ )). Die Durchführung der Therapie sieben Tage vor Beginn einer Chemotherapie ist wiederum signifikanter, als die Durchführung der Therapie 28 Tage zuvor ( $p < 0.01$ ). Bei Patienten, welche nicht antibiotisch vortherapiert sind, ist der Beginn der Therapie einen Tag vor der Chemotherapie versus 28 Tage zuvor mit signifikant weniger ESBL-Bakteriämien assoziiert. Der Unterschied zwischen dem Beginn einen Tag versus sieben Tage und sieben Tage versus 28 Tage ist hier nicht signifikant.

### **3.3.2.5 Schlussfolgerung**

Den Ergebnissen des mathematischen Modells zur Folge führt eine SDD-Therapie in hämato-onkologisch erkrankten, neutropenen Patienten in bestimmten Situationen zu einer signifikanten Reduktion von Infektionen, welche durch ESBL-produzierende gramnegative Bakterien verursacht werden. Am effektivsten ist die Therapie, wenn diese kurz vor dem Beginn (einen Tag) einer zur Neutropenie führenden Chemotherapie eingesetzt wird. Vor allem ESBL-positive Patienten, welche aus Ländern mit einer hohen ESBL-Prävalenz (29%) kommen, als auch Patienten, welche antibiotisch mit Chinolonen vortherapiert sind, profitieren von einer SDD. Außerdem spielt die Dauer der Neutropenie, vor allem bei antibiotisch vortherapierten Patienten eine Rolle; je länger die Neutropenedauer, desto effektiver die SDD-Therapie.

#### 4 Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Wirksamkeit einer SDD in hämato-onkologisch erkrankten Patienten vor einer (zur Neutropenie führenden) Chemotherapie stark von der ESBL-Prävalenz, dem Gebrauch einer antibiotischen Prophylaxe und der Neutropenedauer abhängt. Die SDD-Therapie scheint in hämato-onkologisch erkrankten Patienten, welche antibiotisch mit Chinolonen vortherapiert sind, als auch in Patienten ohne eine antibiotische Vortherapie, jedoch mit einer hohen ESBL-Prävalenz (29%), zu einer effektiven Reduktion in der Anzahl von ESBL-Bakteriämien zu führen. Bei Patienten ohne antibiotische Vortherapie und einer mittleren (18%) ESBL-Prävalenz, ist die SDD nur bei einer Neutropenedauer größer zwölf Tage effektiv. Sowohl in antibiotisch vortherapierten Patienten, als auch in Patienten ohne antibiotische Vortherapie scheint die Wirksamkeit der SDD am größten zu sein, wenn diese unmittelbar (einen Tag) vor der Durchführung der Chemotherapie begonnen wird.

Die ESBL-Prävalenz bei Krankenhausaufnahme scheint der sensitivste Parameter des Modells zu sein. Eine hohe ESBL-Prävalenz bei Krankenhausaufnahme erhöht das Risiko einer horizontalen ESBL-Übertragung auf hämato-onkologischen Stationen, was ebenso das Risiko der Patienten dieser Stationen erhöht, ESBL kolonisiert/infiziert zu sein. Die Assoziation zwischen einer Kolonisation und der Entwicklung einer schweren Infektion konnte für multiresistente grampositive Keime bereits nachgewiesen werden, wohingegen die Evidenz für ESBL-*Enterobakterien* diesbezüglich unklar ist. Einige Studien zeigen ein erhöhtes Risiko einer Infektion für Patienten, welche mit ESBL kolonisiert sind, im Vergleich zu nicht kolonisierten Patienten. [48, 51, 54]. Das relative Risiko variiert in diesen Studien zwischen 4,5 (Relatives Risiko; 95% Konfidenzintervall 2,89 – 7,04) [48] und 52 (Odds Ratio; 95% Konfidenzintervall 5,71 – 473,89) [54]. Die meisten dieser Studien haben allerdings Limitationen wie ein retrospektives Studiendesign und eine kleine Fallzahl. Wie unter 3.2.1. und 3.2.4. beschrieben, wurde anhand eines systematischen Reviews versucht, sowohl die Inzidenz/Prävalenz von ESBL-Bakteriämien, als auch die Prävalenz von ESBL-Kolonisationen bei

Krankenhausaufnahme, in hämato-onkologisch erkrankten Patienten, zu ermitteln. Schlussendlich konnte jedoch, aufgrund der Studienheterogenität, keine definitive Aussage über die Inzidenz/Prävalenz einer ESBL-Bakteriämie bei hämato-onkologisch erkrankten Patienten getroffen werden. Auch Daten bezüglich der Prävalenz einer ESBL-Kolonisation bei Krankenhausaufnahme waren limitiert. Bei Vehreschild et al. [54], der in einer beobachtenden prospektiven Studie nach der Kolonisations- und Infektionsrate von ESBL in 497 hämatologisch erkrankten Hochrisikopatienten suchte, konnte eine ESBL-Prävalenz (Kolonisation) von elf Prozent in hämato-onkologisch Erkrankten gefunden werden [54]. In der unter 2.1.2. beschriebenen SATURN-Studie wurde eine ESBL-Prävalenz von sieben Prozent in neutropenen Patienten ermittelt. In den unter 3.2.4. analysierten 14 Studien lag die ESBL-Prävalenz bei Krankenhausaufnahme zwischen zwei und 28%. Da die ESBL-Prävalenz zusätzlich je nach geographischer Lage variiert [30] wurde in dem Modell für die ESBL-Prävalenz eine dynamische Variable generiert, wobei 0.07 (7%) einer niedrigen, 0.18 (18%) einer mittleren und 0.29 (29%) einer hohen Prävalenz entspricht. Stellt man die Wirksamkeit einer SDD-Therapie in Abhängigkeit zu diesen Prävalenzzahlen, scheint eine SDD-Therapie vor allem in Patienten mit einer mittleren bis hohen ESBL-Prävalenz (18% und 29%) von therapeutischem Nutzen zu sein.

In dem mathematischen Simulationsmodell konnte außerdem ein Zusammenhang zwischen einer antibiotischen Vortherapie mit Chinolonen und einer erhöhten Inzidenz von ESBL-Bakteriämien gezeigt werden. Patienten, welche eine antibiotische Prophylaxe – mit Chinolonen – erhalten, scheinen einen größeren Nutzen von der SDD zu haben, verglichen mit Patienten ohne antibiotische Vortherapie. Der Gebrauch von Antibiotika ist ein bekannter Risikofaktor einer ESBL-Kolonisation und –Infektion. [39, 51, 93-95] In einer prospektiven, europaweiten, multizentrischen Studie (SATURN) hatten 28% der Patienten (976/3468), welche bei Krankenhausaufnahme ESBL-negativ gescreent wurden und während dem Krankenhausaufenthalt eine antibiotische Therapie erhielten, bei Entlassung einen ESBL-positiven Rektalabstrich. Im Gegensatz dazu wurden nur 6,8% der Patienten (372/5465), welche bei

Aufnahme ins Krankenhaus ESBL-negativ gescreent wurden und keine antibiotische Therapie während dem Aufenthalt erhielten, bei Entlassung positiv gescreent. Bezogen auf eine antibiotische Therapie mit Chinolonen erlitten 24 Patienten pro 1000 Tage Therapie eine Kolonisation mit dem ESBL-Keim. Auch in anderen Studien wird der Gebrauch von Chinolonen als Risikofaktor für den Erwerb einer ESBL-Kolonisation und –Infektion beschrieben. In einer prospektiven deutschen Studie, welche die intestinale ESBL-Kolonisation und –Infektion in hämato-onkologisch erkrankten Patienten untersuchte, wurde der Einsatz von Fluorochinolonen als unabhängiger Risikofaktor für den Übergang einer ESBL-Kolonisation in eine ESBL-Infektion nachgewiesen. [48] Garnica et al. [52] untersuchte in einer prospektiven Studie in einem Krankenhaus in Brasilien die Inzidenz von ESBL-Bakteriämien in Patienten mit und ohne antibiotische Chinolon-Vorthherapie. Eingeschlossen in die Studie wurden Chemotherapie-Patienten mit einer erwarteten Neutropeniedauer von mehr als sieben Tagen. Die Inzidenz von ESBL-Bakteriämien wurde zwischen Patienten mit einer Chinolon-Therapie (Periode 2 (2006-2008), n=219 Patienten) und Patienten ohne Chinolon-Therapie (Periode 1 (2005), n=110 Patienten) verglichen. Die Inzidenz von Bakteriämien, verursacht durch ESBL-produzierende *Enterobakterien*, stieg von Periode 1 (0,38/1000 Patiententage) zu Periode 2 (1,27/1000 Patiententage) an ( $p=0,26$ ). Auch in anderen Patienten, welche auf der gleichen hämatologischen Station hospitalisiert waren, kam es zu einem Anstieg in der Anzahl von ESBL-Bakteriämien (0,52/1000 Patiententage (Periode 1) versus 1,59/1000 Patiententage (Periode 2),  $p=0,08$ ). Dahingegen blieb die Anzahl der ESBL-Bakteriämien in Bezug auf das gesamte Krankenhaus stabil (0,56/1000 Patiententage (Periode 1) versus 0,53/1000 Patiententage (Periode 2),  $p=0,74$ ). Auch hier wird ein Zusammenhang zwischen einer Chinolon-Therapie und dem Auftreten von ESBL-Bakteriämien vermutet. [52]

Auf der anderen Seite führt eine antibiotische Prophylaxe mit Chinolonen in hämato-onkologisch erkrankten Patienten, mit Chemotherapie induzierter Neutropenie, zu einer Reduktion febriler Episoden, Infektionen (vor allem mit gramnegativen Keimen), Hospitalisationen, sowie zu einer Reduktion der

Mortalität. [96-98]. Aktuelle Leitlinien empfehlen eine antibiotische Prophylaxe mit Quinolonen in hämato-onkologisch erkrankten Patienten, wenn diese aufgrund einer zu erwartenden Neutropeniedauer > sieben/zehn Tage und einer ANC <100/ $\mu$ L, ein hohes Risiko haben, an einer Infektion (während der Neutropenie) zu erkranken. [99-101]

Die vorliegende Studie hat allerdings Limitationen. Eine Limitation stellt die eingeschränkte Verfügbarkeit unterschiedlicher Daten dar. Einige Parameter des Modells mussten daher geschätzt werden, basierend auf Daten anderer Studien; so zum Beispiel die Wahrscheinlichkeit, nach einer durchgemachten ESBL-Bakteriämie ESBL-negativ oder -positiv (kolonisiert) zu sein. Auch die Daten zur Wirksamkeit einer SDD-Therapie in hämato-onkologisch erkrankten Patienten sind limitiert: Es konnte (zum Zeitpunkt der Datenauswertung) keine Studie gefunden werden, welche sich auf ein rein hämato-onkologisches Patientengut bezieht.

Im mathematischen Modell wurden, bezüglich der Wirksamkeit der SDD, ausschließlich die Daten der randomisiert kontrollierten Studie von Huttner et al. [57] verwendet. Auch einige andere unter 3.2.2. analysierte Studien (zum Teil beobachtende Studien oder Ausbruchsberichte) zeigten einen positiven Effekt einer SDD-Therapie, welcher meistens jedoch zeitlich limitiert war. [29, 58, 71, 72] In der randomisiert, Placebo-kontrollierten Studie von Saidel-Odes et al. [63], in welcher der Effekt einer SDD bei CRKP positiven Patienten analysiert wurde, waren zwei Wochen nach der SDD-Therapie 38,9% der Patienten der SDD-Gruppe CRKP positiv, in der Placebo-Gruppe waren es hingegen 83,9% Patienten ( $p < 0,0016$ ). Sechs Wochen nach Abschluss der SDD-Therapie lag der Unterschied CRKP-positiver Patienten nur noch zwischen 41,4% in der SDD-Gruppe versus 67% in der Placebo-Gruppe ( $p =$  nicht signifikant). Eine Limitation dieser Studie war allerdings, dass acht von 40 Patienten während der sechs Wochen nach der SDD-Therapie verstorben sind. Oren et al. [70], der in einer israelischen halb-randomisierten Studie ebenfalls den Effekt einer SDD-Therapie in CRE positiven Patienten untersuchte, zeigte Eradizierungs-Raten zwischen 37,5% und 50%, bei einer SDD-Therapiedauer von bis zu 60 Tagen. Wie lange dieser positive Effekt nach Abschluss der SDD anhielt, wird in der

Studie nicht erwähnt. In der Studie von Huttner et al. [57] kam es während der SDD-Therapie zu einer signifikanten Reduktion in der Anzahl intestinaler ESBL-Kolonisationen mit ESBL-E von 34,6% in der SDD-Gruppe versus 86,4% in der Placebo-Gruppe ( $p < 0,001$ ). Eine Woche nach der SDD ist dieser positive Effekt erloschen; in der SDD-Gruppe waren 66,6% der Patienten ESBL-positiv, in der Placebo-Gruppe 68% ( $p = 0,92$ ). 28 Tage nach Abschluss der SDD-Therapie hatten 48,1% der Patienten der SDD-Gruppe und 63% der Patienten der Placebo-Gruppe einen positiven Rektalabstrich. Patienten der SDD-Gruppe scheinen sich in diesem „follow-up“ Zeitraum rekolonisiert zu haben, Patienten der Placebo-Gruppe einer spontanen Dekolonisation unterlaufen zu sein. Huttner et al. gebrauchte zur SDD-Therapie die Antibiotika Colistin (Polymyxin) und Neomycin (Aminoglykosid), jeweils oral appliziert. In den anderen unter 3.2.2. analysierten Studien wurden verschiedene Medikamente zur SDD-Therapie eingesetzt, hauptsächlich ebenfalls Aminoglykoside und Polymyxin-Antibiotika. In Bezug auf die zeitliche Einnahme der SDD-Medikation, als auch in Bezug auf die „follow-up“ Zeiträume gab es allerdings deutliche Unterschiede zwischen den Studien. Bei Huttner et al. zum Beispiel erhielten die Patienten die SDD-Therapie für insgesamt zehn Tage [57], bei Saidel-Odes et al. für sieben Tage [63], bei Bühlemann et al. für vier Tage [29] und bei Oren et al. bis zu 60 Tage [70]. Es ist davon auszugehen, dass sowohl die zeitliche Dauer der Antibiotikaeinnahme, als auch die „follow-up“ Zeiträume das Outcome einer SDD-Therapie beeinflussen. Somit ist es nur bedingt möglich, Studien, die eine SDD-Therapie für zehn Tage durchführen und ihre Patienten nach Therapie-Ende 28 Tage beobachten (Huttner et al. [57]) mit Studien, welche eine vier-tägige Therapie verwenden und die Patienten für 15 Monate beobachten (Bühlemann et al. [29]), miteinander zu vergleichen. In dem mathematischen Modell wurde simuliert, dass die SDD für zehn Tage verabreicht wird, basierend auf den Daten von Huttner et al. [57]. Da die SDD die größte Wirkung während der Einnahme (und einige Tage nach Ende der Therapie) zeigt, wird empfohlen die SDD mit dem Beginn der Chemotherapie zu starten und diese der Neutropeniedauer anzupassen. In dem Modell zeigte die SDD den größten

Effekt, wenn diese einen Tag vor der (zur Neutropenie führenden) Chemotherapie begonnen wurde.

Die Ergebnisse des Modells beziehen sich ausschließlich auf den ersten Chemotherapiezyklus. Ob die Effektivität der SDD in folgenden Chemotherapiezyklen und daraus resultierenden neutropenen Phasen die Gleiche ist, kann anhand des Modelles nicht geklärt werden.

Der Gebrauch einer SDD-Therapie bleibt kontrovers, da eine zunehmende Antibiotika-Resistenz befürchtet wird. Das Auftreten einer Colistin-Resistenz während einer SDD-Therapie (mit Colistin) wurde bei einer Kolonisation mit ESBL-produzierenden *K.pneumoniae* beschrieben. [102] Auch die Entwicklung einer sekundären Gentamicin und/oder Colistin Resistenz wurde in einer Studie von Oren et al. bei CRE-Trägern festgestellt. [70] In einer prospektiven Studie, die ökologische Effekte einer SDD-Therapie, bezogen auf die Antibiotika-Resistenz untersuchte, zeigte sich eine zunehmende Prävalenz gegenüber Ceftazidim-, Tobramycin- und Cirpofloxacin-Resistenzen in den Monaten nach der SDD-Therapie. [103] In einer anderen Studie von Oostdijk et al. ist die Resistenz Aminoglykosid-resistenter gramnegativer Bakterien unter der SDD-Therapie gestiegen. [104] In anderen Studien hingegen konnte keine erhöhte Prävalenz der Antibiotika-Resistenz in Zusammenhang mit einer SDD-Therapie festgestellt werden. [105-107]

In dem mathematischen Modell wurden alle Patienten, unabhängig vom ESBL-Kolonisationsstatus, randomisiert der SDD- oder Kontrollgruppe zugewiesen. Demnach haben auch Patienten, welche nicht ESBL-positiv getestet wurden eine SDD erhalten (in der SDD-Gruppe). Ein Vorteil der „allgemeinen“ SDD könnte die Reduktion von Kreuzübertragungen sein, da bei einer „allgemeinen“ SDD auch Patienten mit einer nicht entdeckten ESBL-Kolonisation (falsch-negativ getestet) eine SDD erhalten. Brun-Buisson et al. zeigte eine Reduktion intestinaler ESBL-Kolonisation und Infektionen während der SDD Periode, sowohl in Patienten welche eine SDD erhielten, als auch in Patienten ohne SDD. [72] In einer anderen Studie konnte kein Unterschied in der Anzahl von ESBL Kolonisation/Infektionen während der Periode einer „allgemeinen“ SDD

gezeigt werden, verglichen mit einer Periode, in der ausschließlich ESBL-positive Patienten eine SDD erhielten. [108]

Anhand der unter 3.2.3. analysierten Studien wurde die Wahrscheinlichkeit der Übertragung von ESBL-Keimen von Patient zu Patient analysiert, wobei auch hier keine Daten gefunden wurden, die sich auf ein rein hämato-onkologisches Patientengut bezogen. Außerdem gab es kaum Studien, welche Daten bezüglich der Wahrscheinlichkeit einer Kreuz-Übertragung pro Patiententage beinhalteten. In dem mathematischen Modell wurden daher lediglich die Daten von Hilty et al. [75], die Angaben bezüglich der nosokomialen Kreuz-Übertragung von ESBL-E.coli pro 1000 Patiententage (5.6/1000 Tage) beinhalteten, verwendet. Da sich das Modell auf 30 Patiententage bezieht, wurde hier mit einer Übertragungswahrscheinlichkeit von 0.17 pro 30 Tage gerechnet.

Da die in dieser Studie verwendeten Daten, wie zuvor bereits erwähnt, zum Teil geschätzt wurden und aus unterschiedlichen Studien stammen, welche sich meist nicht auf hämato-onkologisch erkrankte Patienten beziehen und sich auch im Studienformat deutlich unterscheiden, wird die Durchführung einer randomisiert-kontrollierten Studie empfohlen, um eine finale Aussage über die Effektivität einer SDD in hämato-onkologischen Patienten treffen zu können. Die mikrobiologische Überwachung während einer SDD wäre wichtig, um einen Anstieg antimikrobieller Resistenzen frühzeitig zu erkennen.

#### **4.1 Fazit**

Diese Studie ist der erste Versuch, die Effektivität einer SDD in Hoch-Risiko Patienten, vor allem in hämato-onkologisch erkrankten, neutropenen Patienten, zu bestimmen. Die Ergebnisse des mathematischen Modells lassen vermuten, dass die SDD zu einer signifikanten Reduktion in der Inzidenz von Bakteriämien, verursacht durch ESBL- produzierende *Enterobakterien*, führt. Von besonderer Bedeutung ist der Zusammenhang zwischen der Effektivität einer SDD und einer antibiotischen Vortherapie mit Chinolonen, sowie der ESBL-Prävalenz. Die Ergebnisse dieser Studie könnten eine wichtige Rolle spielen, um zukünftige Therapieempfehlungen auszusprechen, um ESBL-

Infektionen in hämato-onkologisch erkrankten, neutropenen Patienten zu verhindern. Außerdem suggerieren sie die Notwendigkeit der Durchführung weiterer Studien, um eine Kosten-Nutzen Analyse, bezogen auf den Gebrauch einer SDD in neutropenen Patienten, zu erstellen.

## **5 Zusammenfassung**

Eine selektive digestive Dekontamination (SDD) wird derzeit empfohlen, um das Risiko von nosokomialen Infektionen in Intensivpatienten zu reduzieren. Die Effektivität der SDD in anderen Situationen ist bislang kaum bekannt.

Ziel der Arbeit ist es, die Wirksamkeit einer SDD bezogen auf die Reduktion der Inzidenz von Bakteriämien, verursacht durch ESBL-*Enterobakterien* in hämato-onkologisch erkrankten, neutropenen Patienten, zu bestimmen.

In der vorliegenden Studie wurden dazu vier verschiedene Themengebiete anhand eines systematischen Reviews behandelt. Um die Dynamik von ESBL-*Enterobakterien* auf hämato-onkologischen Stationen zu erfassen, wurde ein stochastisches Simulationsmodell (*Markov-Chain-Monte-Carlo-Verfahren*) erstellt, welches eine Population generiert und den jeweiligen Status der Patienten dieser Population (kolonisiert/infiziert) während des Krankenhausaufenthaltes ermittelt. Die Patientenpopulation besteht aus hämato-onkologisch erkrankten Patienten, welche für den ersten Chemotherapie-Zyklus auf eine onkologische Station aufgenommen werden. Die Wahrscheinlichkeit dieser Patienten ESBL-positiv zu sein, entspricht den Prävalenzzahlen der Allgemeinbevölkerung (geringe Wahrscheinlichkeit 7%, mittlere Wahrscheinlichkeit 18%, hohe Wahrscheinlichkeit 29%). Die Patienten werden in dem Modell randomisiert der SDD-Gruppe oder der Kontroll-Gruppe (erhalten keine SDD) zugeteilt. Patienten der SDD-Gruppe erhalten die SDD-Therapie für insgesamt zehn Tage. Der Beginn dieser Therapie wird auf einen Tag, sieben Tage oder 28 Tage vor Chemotherapie-Beginn festgelegt.

Das Simulationsmodell zeigt, dass eine SDD, welche vor der Chemotherapie begonnen wird, die Inzidenz von ESBL-Bakteriämien in hämato-onkologisch erkrankten, neutropenen Patienten innerhalb einer 30-tägigen Krankenhausaufenthaltsdauer signifikant reduziert. Der größte Nutzen einer SDD konnte bei

Patienten mit einer hohen ESBL-Prävalenz bei Krankenhausaufnahme gezeigt werden ( $p < 0.01$ ); hier scheinen neutropene Patienten von einer SDD-Therapie zu profitieren, unabhängig davon, wann die SDD-Therapie vor der Chemotherapie begonnen wird.

Um eine finale Aussage über die Effektivität einer SDD-Therapie in hämatologisch erkrankten, neutropenen Patienten treffen zu können, wird die Durchführung einer randomisiert kontrollierten Studie empfohlen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Groß, U., *Kurzlehrbuch Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 1. Auflage ed. 2006: George Thieme Verlag 92, 105-106.
2. *DART Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie*, B.f. Gesundheit, Editor. 2011. p. 17.
3. Giedraitiene, A., Vitkauskiene, A., Naginiene, R., Pavilonis, A., *Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria*. Medicina (Kaunas), 2011. **47**(3): p. 137-46.
4. Cetinkaya, Y., Falk, P., Mayhall, C. G., *Vancomycin-resistant enterococci*. Clin Microbiol Rev, 2000. **13**(4): p. 686-707.
5. Aspöck, C., Hell, M., Springer, B., Theuretzbacher, U., *MRSA and ESBL*. 1.Auflage ed. 2012, Bremen: UNI-MED Verlag AG. 12-15, 30-33,38-40.
6. Witte, W., Mielke, M.,  *$\beta$ -Laktamasen mit breitem Wirkungsspektrum*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2003. **46**(10): p. 881-890.
7. Troche, G., Joly, L. M., Guibert, M., Zazzo, J. F., *Detection and treatment of antibiotic-resistant bacterial carriage in a surgical intensive care unit: a 6-year prospective survey*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2005. **26**(2): p. 161-5.
8. Kaye, K.S., Pogue, J. M., *Infections Caused by Resistant Gram-Negative Bacteria: Epidemiology and Management*. Pharmacotherapy, 2015. **35**(10): p. 949-62.
9. Rice, L.B., *Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria*. Am J Med, 2006. **119**(6 Suppl 1): p. S11-9; discussion S62-70.
10. Oteo, J., Perez-Vazquez, M., Campos, J., *Extended-spectrum [beta]-lactamase producing Escherichia coli: changing epidemiology and clinical impact*. Curr Opin Infect Dis, 2010. **23**(4): p. 320-6.
11. EARS-Net. *Proportion of Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Isolates in Participating Countries in 2003*. [cited 2016 15.02.]; Available from:  
[http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/map\\_reports.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx).
12. EARS-Net. *Proportion of Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Isolates in Participating Countries in 2013*. [cited 2016 15.02.]; Available from:  
[http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/map\\_reports.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx).
13. EARS-Net. *Susceptibility of Staphylococcus aureus Isolates to Methicillin in Ireland, France, Belgium, United Kingdom and Germany, 2003 - 2013*. [cited 2016 15.02.]; Available from:  
[http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/table\\_reports.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/table_reports.aspx).
14. EARS-Net. *Susceptibility of Staphylococcus aureus Isolates to Methicillin in Greece, Italy, Portugal, Romania, 2003 - 2013*. [cited 2016 15.02.]; Available from:  
[http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/table\\_reports.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/table_reports.aspx).

15. EARS-Net. *Proportion of Vancomycin Resistant (R) Enterococcus faecium Isolates in Participating Countries in 2003*. [cited 2016 26.04.]; Available from:  
[http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/map\\_reports.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx).
16. EARS-Net. *Proportion of Vancomycin Resistant (R) Enterococcus faecium Isolates in Participating Countries in 2013*. [cited 2016 26.04.]; Available from:  
[http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/map\\_reports.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx).
17. EARS-Net. *Susceptibility of Enterococcus faecium Isolates to Vancomycin in Bulgaria, Romania, Germany, Portugal and Italy, 2003 - 2013*. [cited 2016 15.02.]; Available from:  
[http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/table\\_reports.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/table_reports.aspx).
18. EARS-Net. *Proportion of 3rd gen. cephalosporins Resistant (R) Escherichia coli Isolates in Participating Countries in 2003*. [cited 2016 14.02.]; Available from:  
[http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/map\\_reports.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx).
19. EARS-Net. *Proportion of 3rd gen. cephalosporins Resistant (R) Escherichia coli Isolates in Participating Countries in 2013*. [cited 2016 14.02.]; Available from:  
[http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/map\\_reports.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx).
20. EARS-Net. *Susceptibility of Escherichia coli Isolates to 3rd gen. cephalosporins in Norway, Germany, Italy, Bulgaria, 2000 - 2013*. [cited 2016 15.02.]; Available from:  
[http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/table\\_reports.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/table_reports.aspx).
21. EARS-Net. *Proportion of Carbapenems Resistant (R) Escherichia coli Isolates in Participating Countries in 2003*. [cited 2016 15.02.]; Available from:  
[http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/map\\_reports.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx).
22. EARS-Net. *Proportion of Carbapenems Resistant (R) Escherichia coli Isolates in Participating Countries in 2013*. [cited 2016 14.02.]; Available from:  
[http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/map\\_reports.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx).
23. EARS-Net. *Susceptibility of Escherichia coli Isolates to Carbapenems in Germany, Portugal, Romania, Greece and Belgium, 2003 - 2013*. [cited 2016 15.02.]; Available from:  
[http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/table\\_reports.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/table_reports.aspx).
24. Ghafourian, S., Sadeghifard, N., Soheili, S., Sekawi, Z., *Extended Spectrum Beta-lactamases: Definition, Classification and Epidemiology*. Curr Issues Mol Biol, 2015. **17**: p. 11-21.

25. Harada, S., Ishii, Y., Yamaguchi, K., *Extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical laboratory and therapy*. Korean J Lab Med, 2008. **28**(6): p. 401-12.
26. Harris, P.N., Yin, M., Jureen, R., Chew, J., Ali, J., et al. , *Comparable outcomes for beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations and carbapenems in definitive treatment of bloodstream infections caused by cefotaxime-resistant Escherichia coli or Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Resist Infect Control, 2015. **4**: p. 14.
27. Bush, K., Jacoby, G. A., *Updated functional classification of beta-lactamases*. Antimicrob Agents Chemother, 2010. **54**(3): p. 969-76.
28. Sturenburg, E., Mack, D., *Extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control*. J Infect, 2003. **47**(4): p. 273-95.
29. Buehlmann, M., Bruderer, T., Frei, R., Widmer, A. F., *Effectiveness of a new decolonisation regimen for eradication of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae*. J Hosp Infect, 2011. **77**(2): p. 113-7.
30. Perez, F., Endimiani, A., Hujer, K. M., Bonomo, R. A., *The continuing challenge of ESBLs*. Curr Opin Pharmacol, 2007. **7**(5): p. 459-69.
31. EARS-Net. *Proportion of 3rd gen. cephalosporins Resistant (R) Escherichia coli Isolates in Participating Countries in 2004*. [cited 2016 15.02.]; Available from: [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/map\\_reports.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx).
32. EARS-Net. *Proportion of 3rd gen. cephalosporins Resistant (R) Escherichia coli Isolates in Participating Countries in 2014*. [cited 2016 15.02. ]; Available from: [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/map\\_reports.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx).
33. EARS-Net. *Proportion of 3rd gen. cephalosporins Resistant (R) Klebsiella pneumoniae Isolates in Participating Countries in 2005*. [cited 2016 15.02.]; Available from: [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/map\\_reports.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx).
34. EARS-Net. *Proportion of 3rd gen. cephalosporins Resistant (R) Klebsiella pneumoniae Isolates in Participating Countries in 2014*. [cited 2016 15.02.]; Available from: [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/map\\_reports.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx).
35. Eckmanns, T., Richter, D., Feig M. , *MRSA und ESBL in der ambulanten Versorgung: Entwicklung in den Jahren 2008 bis 2012 sowie soziodemografische Unterschiede*. Berl Münch Tierärztl Wochenschrift, 2014. **127**: p. 399–402.
36. Robert-Koch-Institute. *Resistenzentwicklung stationär*. 2015; Available from: <https://ars.rki.de>.
37. Robert-Koch-Institute. *Resistenzentwicklung ambulant*. 2015; Available from: <https://ars.rki.de>.

38. Biehl, L.M., Schmidt-Hieber, M., Liss, B., Cornely, O. A., Vehreschild, M. J., *Colonization and infection with extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in high-risk patients - Review of the literature from a clinical perspective*. Crit Rev Microbiol, 2014.
39. Paterson, D.L., Bonomo, R. A., *Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update*. Clin Microbiol Rev, 2005. **18**(4): p. 657-86.
40. Rodriguez-Bano, J., Navarro, M. D., Romero, L., Martinez-Martinez, L., Muniain, M. A., et al., *Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli in nonhospitalized patients*. J Clin Microbiol, 2004. **42**(3): p. 1089-94.
41. Paterson, D.L., Ko, W.C., Von Gotteberg, A., Mohapatra, S., Casellas, J.M., et al., *Antibiotic Therapy for Klebsiella pneumoniae Bacteremia: Implications of Production of Extended-Spectrum b-Lactamases*. Clinical Infectious Diseases, 2003. **39**: p. 31–7.
42. Harris, P.N., Tambyah, P. A., Paterson, D. L., *beta-lactam and beta-lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae: time for a reappraisal in the era of few antibiotic options?* Lancet Infect Dis, 2015. **15**(4): p. 475-85.
43. Denis, B., Lafaurie, M., Donay, J. L., Fontaine, J. P., Oksenhendler, E., et al. , *Prevalence, risk factors, and impact on clinical outcome of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli bacteraemia: a five-year study*. Int J Infect Dis, 2015. **39**: p. 1-6.
44. Gurntke, S., Kohler, C., Steinmetz, I., Pfeifer, Y., Eller, C., et al. , *Molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-positive Klebsiella pneumoniae from bloodstream infections and risk factors for mortality*. J Infect Chemother, 2014. **20**(12): p. 817-9.
45. Ha, Y.E., Kang, C. I., Cha, M. K., Park, S. Y., Wi, Y. M., et al., *Epidemiology and clinical outcomes of bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli in patients with cancer*. Int J Antimicrob Agents, 2013. **42**(5): p. 403-9.
46. Penack, O., Rempf, P., Eisenblatter, M., Stroux, A., Wagner, J., et al. , *Bloodstream infections in neutropenic patients: early detection of pathogens and directed antimicrobial therapy due to surveillance blood cultures*. Ann Oncol, 2007. **18**(11): p. 1870-4.
47. Gudiol, C., Tubau, F., Calatayud, L., Garcia-Vidal, C., Cislal, M., et al. , *Bacteraemia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in cancer patients: risk factors, antibiotic therapy and outcomes*. J Antimicrob Chemother, 2011. **66**(3): p. 657-63.
48. Liss, B.J., Vehreschild, J. J., Cornely, O. A., Hallek, M., Fatkenheuer, G., et al. , *Intestinal colonisation and blood stream infections due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) and extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBLE) in patients with haematological and oncological malignancies*. Infection, 2012. **40**(6): p. 613-9.
49. Kim, S.H., Kwon, J. C., Choi, S. M., Lee, D. G., Park, S. H., et al. , *Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae bacteremia in patients with neutropenic fever: factors associated with extended-spectrum beta-*

- lactamase production and its impact on outcome.* Ann Hematol, 2013. **92**(4): p. 533-41.
50. Kang, C.I., Chung, D. R., Ko, K. S., Peck, K. R., Song, J. H., *Risk factors for infection and treatment outcome of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae bacteremia in patients with hematologic malignancy.* Ann Hematol, 2012. **91**(1): p. 115-21.
  51. Arnan, M., Gudiol, C., Calatayud, L., Linares, J., Dominguez, M. A., et al. , *Risk factors for, and clinical relevance of, faecal extended-spectrum beta-lactamase producing Escherichia coli (ESBL-EC) carriage in neutropenic patients with haematological malignancies.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2011. **30**(3): p. 355-60.
  52. Garnica, M., Nouer, S. A., Pellegrino, F. L., Moreira, B. M., Maiolino, A., et al., *Ciprofloxacin prophylaxis in high risk neutropenic patients: effects on outcomes, antimicrobial therapy and resistance.* BMC Infect Dis, 2013. **13**: p. 356.
  53. Rosa, R.G., Goldani, L. Z., dos Santos, R. P., *Risk factors for multidrug-resistant bacteremia in hospitalized cancer patients with febrile neutropenia: a cohort study.* Am J Infect Control, 2014. **42**(1): p. 74-6.
  54. Vehreschild, M.J., Hamprecht, A., Peterson, L., Schubert, S., Hantschel, M., et al. , *A multicentre cohort study on colonization and infection with ESBL-producing Enterobacteriaceae in high-risk patients with haematological malignancies.* J Antimicrob Chemother, 2014. **69**(12): p. 3387-92.
  55. Gudiol, C., Calatayud, L., Garcia-Vidal, C., Lora-Tamayo, J., Cissal, M., et al. , *Bacteraemia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli (ESBL-EC) in cancer patients: clinical features, risk factors, molecular epidemiology and outcome.* J Antimicrob Chemother, 2010. **65**(2): p. 333-41.
  56. Trecarichi, E.M., Tumbarello, M., Spanu, T., Caira, M., Fianchi, L., et al. , *Incidence and clinical impact of extended-spectrum-beta-lactamase (ESBL) production and fluoroquinolone resistance in bloodstream infections caused by Escherichia coli in patients with hematological malignancies.* J Infect, 2009. **58**(4): p. 299-307.
  57. Huttner, B., Hausteil, T., Uckay, I., Renzi, G., Stewardson, A., et al. , *Decolonization of intestinal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae with oral colistin and neomycin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* J Antimicrob Chemother, 2013. **68**(10): p. 2375-82.
  58. Taylor, M.E., Oppenheim, B. A., *Selective decontamination of the gastrointestinal tract as an infection control measure.* J Hosp Infect, 1991. **17**(4): p. 271-8.
  59. Silvestri, L., van Saene, H. K., *Selective decontamination of the digestive tract: an update of the evidence.* HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth, 2012. **4**(1): p. 21-9.
  60. Haas L., S.M., *Selective Decontamination of the Digestive Tract Reduces Pneumonia and Mortality.* Critical Care Research and Practice, 2010. **2010**: p. 11.

61. Silvestri, L., van Saene, H. K., Milanese, M., Gregori, D., Gullo, A., *Selective decontamination of the digestive tract reduces bacterial bloodstream infection and mortality in critically ill patients. Systematic review of randomized, controlled trials.* J Hosp Infect, 2007. **65**(3): p. 187-203.
62. van Saene, H., Silvestri, L., de la Cal, M., *Infection Control in the Intensive Care Unit.* 2nd ed. 2005: Springer Verlag 298-307.
63. Saidel-Odes, L., Polachek, H., Peled, N., Riesenber, K., Schlaeffer, F., et al. , *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination using oral gentamicin and oral polymyxin E for eradication of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae carriage.* Infect Control Hosp Epidemiol, 2012. **33**(1): p. 14-9.
64. Al Naiemi, N., Heddema, E. R., Bart, A., de Jonge, E., Vandenbroucke-Grauls, C. M., et al. , *Emergence of multidrug-resistant Gram-negative bacteria during selective decontamination of the digestive tract on an intensive care unit.* J Antimicrob Chemother, 2006. **58**(4): p. 853-6.
65. Cattaneo, C., Antoniazzi, F., Tumbarello, M., Skert, C., Borlenghi, E., et al. , *Relapsing bloodstream infections during treatment of acute leukemia.* Ann Hematol, 2014. **93**(5): p. 785-90.
66. Oliveira, A.L., de Souza, M., Carvalho-Dias, V. M., Ruiz, M. A., Silla, L., et al. , *Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients.* Bone Marrow Transplant, 2007. **39**(12): p. 775-81.
67. Velasco, E., Byington, R., Martins, C. S., Schirmer, M., Dias, L. C., et al. , *Bloodstream infection surveillance in a cancer centre: a prospective look at clinical microbiology aspects.* Clin Microbiol Infect, 2004. **10**(6): p. 542-9.
68. Velasco, E., Byington, R., Martins, C. A., Schirmer, M., Dias, L. M., et al. , *Comparative study of clinical characteristics of neutropenic and non-neutropenic adult cancer patients with bloodstream infections.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2006. **25**(1): p. 1-7.
69. Bodro, M., Gudiol, C., Garcia-Vidal, C., Tubau, F., Contra, A., et al. , *Epidemiology, antibiotic therapy and outcomes of bacteremia caused by drug-resistant ESKAPE pathogens in cancer patients.* Support Care Cancer, 2014. **22**(3): p. 603-10.
70. Oren, I., Sprecher, H., Finkelstein, R., Hadad, S., Neuberger, A., et al. , *Eradication of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae gastrointestinal colonization with nonabsorbable oral antibiotic treatment: A prospective controlled trial.* Am J Infect Control, 2013. **41**(12): p. 1167-72.
71. Paterson, D.L., Singh, N., Rihs, J. D., Squier, C., Rihs, B. L., et al. , *Control of an outbreak of infection due to extended-spectrum beta-lactamase--producing Escherichia coli in a liver transplantation unit.* Clin Infect Dis, 2001. **33**(1): p. 126-8.
72. Brun-Buisson, C., Legrand, P., Rauss, A., Richard, C., Montravers, F., et al. , *Intestinal decontamination for control of nosocomial multiresistant gram-negative bacilli. Study of an outbreak in an intensive care unit.* Ann Intern Med, 1989. **110**(11): p. 873-81.

73. Tschudin-Sutter, S., Frei, R., Dangel, M., Strandén, A., Widmer, A. F., *Rate of transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae without contact isolation*. Clin Infect Dis, 2012. **55**(11): p. 1505-11.
74. Harris, A.D., Kotetishvili, M., Shurland, S., Johnson, J. A., Morris, J. G., et al. , *How important is patient-to-patient transmission in extended-spectrum beta-lactamase Escherichia coli acquisition*. Am J Infect Control, 2007. **35**(2): p. 97-101.
75. Hilty, M., Betsch, B. Y., Bogli-Stuber, K., Heiniger, N., Stadler, M., et al. , *Transmission dynamics of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in the tertiary care hospital and the household setting*. Clin Infect Dis, 2012. **55**(7): p. 967-75.
76. Fankhauser, C., Zingg, W., Francois, P., Dharan, S., Schrenzel, J., et al. , *Surveillance of extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in a Swiss Tertiary Care Hospital*. Swiss Med Wkly, 2009. **139**(51-52): p. 747-51.
77. Adler, A., Gniadkowski, M., Baraniak, A., Izdebski, R., Fiett, J., et al. , *Transmission dynamics of ESBL-producing Escherichia coli clones in rehabilitation wards at a tertiary care centre*. Clin Microbiol Infect, 2012. **18**(12): p. E497-505.
78. Agostinho, A., Renzi, G., Hausteiner, T., Jourdan, G., Bonfillon, C., et al. , *Epidemiology and acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in a septic orthopedic ward*. Springerplus, 2013. **2**(1): p. 91.
79. Ajao, A.O., Johnson, J. K., Harris, A. D., Zhan, M., McGregor, J. C., et al. , *Risk of acquiring extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella species and Escherichia coli from prior room occupants in the intensive care unit*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2013. **34**(5): p. 453-8.
80. Harris, A.D., Nemoy, L., Johnson, J. A., Martin-Carnahan, A., Smith, D. L., et al. , *Co-carriage rates of vancomycin-resistant Enterococcus and extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria among a cohort of intensive care unit patients: implications for an active surveillance program*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2004. **25**(2): p. 105-8.
81. Kim, J., Lee, J. Y., Kim, S. I., Song, W., Kim, J. S., et al. , *Rates of fecal transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among patients in intensive care units in Korea*. Ann Lab Med, 2014. **34**(1): p. 20-5.
82. Young, B.E., Lye, D. C., Krishnan, P., Chan, S. P., Leo, Y. S., *A prospective observational study of the prevalence and risk factors for colonization by antibiotic resistant bacteria in patients at admission to hospital in Singapore*. BMC Infect Dis, 2014. **14**: p. 298.
83. Vaisman, A., Pivovarov, K., McGeer, A., Willey, B., Borgundvaag, B., et al. , *Prevalence and incidence of antimicrobial-resistant organisms among hospitalized inflammatory bowel disease patients*. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2013. **24**(4): p. e117-21.
84. Shitrit, P., Reisfeld, S., Paitan, Y., Gottesman, B. S., Katzir, M., et al. , *Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae*

- carriage upon hospital admission: prevalence and risk factors.* J Hosp Infect, 2013. **85**(3): p. 230-2.
85. Pasricha, J., Koessler, T., Harbarth, S., Schrenzel, J., Camus, V., et al. , *Carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae among internal medicine patients in Switzerland.* Antimicrob Resist Infect Control, 2013. **2**: p. 20.
  86. Razazi, K., Derde, L. P., Verachten, M., Legrand, P., Lesprit, P., et al. , *Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in the intensive care unit.* Intensive Care Med, 2012. **38**(11): p. 1769-78.
  87. Schoevaerds, D., Verroken, A., Huang, T.D., Frennet, M., Berhin, C., et al. , *Multidrug-resistant bacteria colonization amongst patients newly admitted to a geriatric unit: A prospective cohort study.* Journal of Infection, 2012. **65**(2): p. 109-118.
  88. Woerther, P.L., Angebault, C., Jacquier, H., Hugede, H. C., Janssens, A. C., et al. , *Massive increase, spread, and exchange of extended spectrum beta-lactamase-encoding genes among intestinal Enterobacteriaceae in hospitalized children with severe acute malnutrition in Niger.* Clin Infect Dis, 2011. **53**(7): p. 677-85.
  89. Ruppe, E., Pitsch, A., Tubach, F., de Lastours, V., Chau, F., et al. , *Clinical predictive values of extended-spectrum beta-lactamase carriage in patients admitted to medical wards.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2012. **31**(3): p. 319-25.
  90. Andriatahina, T., Randrianirina, F., Hariniana, E. R., Talarmin, A., Raobijaona, H., et al. , *High prevalence of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in a pediatric unit in Madagascar.* BMC Infect Dis, 2010. **10**: p. 204.
  91. Chabok, A., Tarnberg, M., Smedh, K., Pahlman, L., Nilsson, L. E., et al. , *Prevalence of fecal carriage of antibiotic-resistant bacteria in patients with acute surgical abdominal infections.* Scand J Gastroenterol, 2010. **45**(10): p. 1203-10.
  92. Friedmann, R., Raveh, D., Zartzer, E., Rudensky, B., Broide, E., et al. , *Prospective evaluation of colonization with extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteriaceae among patients at hospital admission and of subsequent colonization with ESBL-producing enterobacteriaceae among patients during hospitalization.* Infect Control Hosp Epidemiol, 2009. **30**(6): p. 534-42.
  93. Park, S.Y., Kang, C. I., Wi, Y. M., Chung, D. R., Peck, K. R., et al. , *Risk factors and molecular epidemiology of community-onset, multidrug resistance extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli infections.* Korean J Intern Med, 2017. **32**(1): p. 146-157.
  94. Nasa, P., Juneja, D., Singh, O., Dang, R., Singh, A., *An observational study on bloodstream extended-spectrum beta-lactamase infection in critical care unit: incidence, risk factors and its impact on outcome.* Eur J Intern Med, 2012. **23**(2): p. 192-5.
  95. Kuster, S.P., Hasse, B., Huebner, V., Bansal, V., Zbinden, R., et al., *Risks factors for infections with extended-spectrum beta-lactamase-*

- producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae at a tertiary care university hospital in Switzerland. Infection, 2010. 38(1): p. 33-40.*
96. Bucaneve, G., Micozzi, A., Menichetti, F., Martino, P., Dionisi, M. S., et al. , *Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. N Engl J Med, 2005. 353(10): p. 977-87.*
  97. Cullen, M., Steven, N., Billingham, L., Gaunt, C., Hastings, M., et al. , *Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. N Engl J Med, 2005. 353(10): p. 988-98.*
  98. Gafter-Gvili, A., Fraser, A., Paul, M., Vidal, L., Lawrie, T. A., et al. , *Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 1: p. Cd004386.*
  99. Neumann, S., Krause, S. W., Maschmeyer, G., Schiel, X., von Lilienfeld-Toal, M., *Primary prophylaxis of bacterial infections and Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors : guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Ann Hematol, 2013. 92(4): p. 433-42.*
  100. Freifeld, A.G., et al., *Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis, 2011. 52(4): p. e56-93.*
  101. Baden, L.R., et al., *Prevention and treatment of cancer-related infections. J Natl Compr Canc Netw, 2012. 10(11): p. 1412-45.*
  102. Halaby, T., Al Naiemi, N., Kluytmans, J., van der Palen, J., Vandenbroucke-Grauls, C. M., *Emergence of colistin resistance in Enterobacteriaceae after the introduction of selective digestive tract decontamination in an intensive care unit. Antimicrob Agents Chemother, 2013. 57(7): p. 3224-9.*
  103. Oostdijk, E.A., de Smet, A. M., Blok, H. E., Thieme Groen, E. S., van Asselt, G. J., et al. , *Ecological effects of selective decontamination on resistant gram-negative bacterial colonization. Am J Respir Crit Care Med, 2010. 181(5): p. 452-7.*
  104. Oostdijk, E.A.N., Kesecioglu, J., Schultz, M. J., Visser, C. E., de Jonge, E., et al. , *Effects of decontamination of the oropharynx and intestinal tract on antibiotic resistance in ICUs: a randomized clinical trial. Jama, 2014. 312(14): p. 1429-1437.*
  105. Noteboom, Y., Ong, D. S., Oostdijk, E. A., Schultz, M. J., de Jonge, E., et al. , *Antibiotic-Induced Within-Host Resistance Development of Gram-Negative Bacteria in Patients Receiving Selective Decontamination or Standard Care. Crit Care Med, 2015. 43(12): p. 2582-8.*
  106. Ochoa-Ardila, M.E., Garcia-Canas, A., Gomez-Mediavilla, K., Gonzalez-Torralba, A., Alia, I., et al. , *Long-term use of selective decontamination of the digestive tract does not increase antibiotic resistance: a 5-year prospective cohort study. Intensive Care Med, 2011. 37(9): p. 1458-65.*
  107. van der Bij, A.K., Frentz, D., Bonten, M. J., *Gram-positive cocci in Dutch ICUs with and without selective decontamination of the oropharyngeal*

- and digestive tract: a retrospective database analysis.* J Antimicrob Chemother, 2016. **71**(3): p. 816-20.
108. Decre, D., et al., *Clinical and bacteriologic epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing strains of Klebsiella pneumoniae in a medical intensive care unit.* Clin Infect Dis, 1998. **27**(4): p. 834-44.

## **7 Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der medizinischen Universitätsklinik Tübingen, in der Abteilung für Innere Medizin 1, unter Betreuung von Frau Prof. Dr. E. Tacconelli durchgeführt.

Die Literaturrecherche, die Datenerfassung, die Auswertung der Studien des systematischen Reviews, sowie das Erstellen der Tabellen und Graphiken wurden von mir eigenständig durchgeführt.

Die Erstellung und statistische Auswertung des mathematischen Simulationsmodells erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn de Boer, tätig an der Universität Groningen und Frau Dr. med. Doebele, tätig am Universitätsklinikum Tübingen.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 04.09.2019

Tamara Ute Dichter

## 8 Anhang

### 8.1 Tabelle 13.

**Signifikante Wirksamkeit ( $p < 0.05$ ) einer SDD in Abhängigkeit der ESBL-Prävalenz, der Neutropeniedauer, der Durchführung einer antibiotischen Chinolon-Prophylaxe, sowie der zeitlichen Einnahme der SDD-Therapie bei einer Krankenhausliegedauer von 30 Tagen**

Einnahme der SDD-Medikation (Tage vor Beginn Chemotherapie)	ESBL-Prävalenz	Neutropenie- Dauer (Tage)	Antibiotika Prophylaxe	signifikanter P-Wert
1	0,29	3	nein	0,002366
1	0,29	3	ja	0,00078
1	0,29	6	nein	0,001217
1	0,29	6	ja	0,000163
1	0,29	9	nein	0,003777
1	0,29	9	ja	0,000002
1	0,29	12	nein	0,000996
1	0,29	12	ja	0
1	0,29	15	nein	0,001129
1	0,29	15	ja	0,00004
7	0,29	3	nein	0,018758
7	0,29	3	ja	0,000018

7	0,29	6	nein	0,011753
7	0,29	6	ja	0,000099
7	0,29	9	nein	0,015087
7	0,29	9	ja	0,000013
7	0,29	12	nein	0,003361
7	0,29	12	ja	0,000005
7	0,29	15	nein	0,010035
7	0,29	15	ja	0,000067
28	0,29	3	nein	0,024931
28	0,29	3	ja	0,000894
28	0,29	6	nein	0,026614
28	0,29	6	ja	0,000049
28	0,29	9	nein	0,030556
28	0,29	9	ja	0,000069
28	0,29	12	nein	0,016091
28	0,29	12	ja	0,000496
28	0,29	15	nein	0,014164
28	0,29	15	ja	0,000242
1	0,18	3	nein	0,044796
1	0,18	3	ja	0,002021

1	0,18	6	ja	0,000608
1	0,18	9	nein	0,027992
1	0,18	9	ja	0,001781
1	0,18	12	nein	0,01824
1	0,18	12	ja	0,001397
1	0,18	15	nein	0,011381
1	0,18	15	ja	0,000064
7	0,18	3	ja	0,001846
7	0,18	6	ja	0,000539
7	0,18	9	ja	0,000081
7	0,18	12	ja	0,0028
7	0,18	15	ja	0,000406
28	0,18	3	ja	0,00046
28	0,18	6	ja	0,001959
28	0,18	9	ja	0,00126
28	0,18	12	nein	0,044373
28	0,18	12	ja	0,001445
28	0,18	15	ja	0,000063
1	0,07	3	ja	0,007048
1	0,07	6	ja	0,010504

1	0,07	9	ja	0,003496
1	0,07	12	ja	0,001154
1	0,07	15	ja	0,001406
7	0,07	3	ja	0,00371
7	0,07	6	ja	0,003173
7	0,07	9	ja	0,002061
7	0,07	12	ja	0,004729
7	0,07	15	ja	0,002932
28	0,07	3	ja	0,011444
28	0,07	6	ja	0,002592
28	0,07	9	ja	0,018851
28	0,07	12	ja	0,040549
28	0,07	15	ja	0,010658

## **9 Danksagung**

Herzlichst möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Tacconelli bedanken, die mir als Betreuerin dieser Arbeit, die Leidenschaft zur Medizin, vor allem das Interesse an der Infektiologie, vermittelt hat.

Einen besonderen Dank möchte ich außerdem Frau Dr. Doebele aussprechen, die durch ihre freundliche und hilfsbereite Art maßgeblich zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen hat.

Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn de Boer bedanken, der mir mit Rat und Tat beim Erstellen und Auswerten des mathematischen Modells zur Seite stand.

Mein aufrichtiger Dank gilt meinen Eltern Thekla und Manfred Dichter, meinen Geschwistern Jana und Timon Dichter, sowie meinem Freund Max Mögle, die mich während meines gesamten Studiums unterstützt und gefördert haben.