

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen

Abteilung Innere Medizin I

(Schwerpunkt: Gastroenterologie, Gastrointestinale Onkologie,
Hepatologie und Geriatrie)

**Epidemiologie und klinische Aspekte der Sepsis durch ESBL-
produzierende Bakterien**

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

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

vorgelegt von

Riemenschneider, Franziska Sofie

2020

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatterin: Professor Dr. E. Tacconelli
2. Berichterstatter/in: Professor Dr. N. P. Malek

Tag der Disputation: 22.01.2020

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Betalaktamasen | 1 |
| 1.1.1 | Resistenzmechanismus | 1 |
| 1.1.2 | Klassifikation | 2 |
| 1.2 | Extended-Spektrum Beta-Laktamase (ESBL) | 3 |
| 1.2.1 | Definition und Klassifikation | 3 |
| 1.2.2 | ESBL-produzierende Bakterien | 5 |
| 1.2.3 | Entwicklung | 6 |
| 1.2.4 | Kolonisation und Übertragung | 7 |
| 1.2.5 | Diagnostik | 9 |
| 1.2.6 | Klinik | 11 |
| 1.2.7 | Risikofaktoren und Mortalität | 12 |
| 1.2.8 | Antibiotische Therapie und ihre Limitationen | 15 |
| 1.2.9 | Ausblick auf zu erwartende Antibiotika | 19 |
| 1.2.10 | Prävention | 21 |
| 1.3 | Epidemiologie und Resistenzsituation in Europa und Deutschland | 23 |
| 1.4 | Weltweite Probleme durch die Resistenz gramnegativer Bakterien | 29 |
| 1.5 | Das <i>INCREMENT Projekt</i> | 30 |
| 1.6 | Zielsetzung und Fragestellung | 32 |
| 2 | Studiendesign und Methoden | 33 |
| 2.1 | Studiendesign | 33 |
| 2.2 | Methoden | 33 |
| 2.2.1 | Datenerhebung | 33 |
| 2.2.2 | Definitionen | 34 |
| 2.2.3 | Statistik | 38 |
| 2.3 | Patientenkollektiv | 39 |
| 3 | Ergebnisse | 41 |
| 3.1 | Analyse der ESBL-Rate im Untersuchungszeitraum | 41 |
| 3.2 | Charakteristika der Patienten | 44 |
| 3.3 | Analyse der Mortalität und Heilungsraten | 47 |
| 3.4 | Angewandte Therapie am UKT | 52 |
| 3.5 | Vergleich der Daten des UKT mit dem <i>INCREMENT Projekt</i> | 55 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 4 | Diskussion | 59 |
| 4.1 | Darstellung und Interpretation der Ergebnisse | 59 |
| 4.1.1 | Epidemiologie - UKT im Vergleich mit Deutschland und Europa | 59 |
| 4.1.2 | Charakteristika der Patienten..... | 61 |
| 4.1.3 | Risikofaktoren für eine Blutstrominfektion mit ESBL-produzierenden Bakterien | 66 |
| 4.1.4 | Mortalität..... | 68 |
| 4.1.5 | Therapie | 72 |
| 4.2 | Vergleich der Ergebnisse mit dem <i>INCREMENT Projekt</i> | 75 |
| 4.3 | Limitationen und methodische Einschränkungen | 77 |
| 4.4 | Bedeutung der Studie und Schlussfolgerungen | 79 |
| 4.5 | Ausblick | 80 |
| 5 | Zusammenfassung..... | 82 |
| 6 | Anhang..... | 85 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 86 |
| 8 | Erklärungen zum Eigenanteil | 94 |
| 9 | Lebenslauf | 96 |
| 10 | Danksagung | 95 |

Abbildungsverzeichnis

Alle Abbildungen sind, soweit nicht anders gekennzeichnet, eigene Darstellungen.

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Die fünf Schritte der Übertragung von Bakterien und der angemessenen Handhygiene der WHO | 9 |
| Abbildung 2: Resistenzraten (in Prozent) von <i>E. coli</i> gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation in invasiven Isolaten (Blut und Liquor) im Jahr 2015, nach Ländern | 24 |
| Abbildung 3: Resistenzraten (in Prozent) von <i>K. pneumoniae</i> gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation in invasiven Isolaten (Blut und Liquor) im Jahr 2015, nach Ländern | 25 |
| Abbildung 4: Ausgewählte Patienten am UKT von 2000 bis 2013, die an einer Blutstrominfektion mit ESBL-produzierenden Bakterien litten | 39 |
| Abbildung 5: ESBL-positive Blutkulturen am UKT von 2007 bis 2013, aufgeteilt auf verschiedene Stationen..... | 41 |
| Abbildung 6: Die ESBL-Entwicklung am UKT von 2007 bis 2013 | 42 |
| Abbildung 7: Vergleich der Heilungs- und Verbesserungsrate an den Tagen 7, 14 und 30 zwischen den Patienten mit einer angemessenen und einer nicht angemessenen empirischen Therapie (in Prozent)..... | 48 |
| Abbildung 8: Vergleich der Mortalitätsrate an den Tagen 7, 14 und 30 zwischen den Patienten mit einer angemessenen und einer nicht angemessenen empirischen Therapie (in Prozent) ... | 48 |

Tabellenverzeichnis

Alle Tabellen sind, soweit nicht anders gekennzeichnet, eigene Darstellungen.

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Funktionelle und strukturelle Klassifikation der Betalaktamasen nach Bush-Jacoby-Madeiras und Ambler | 3 |
| Tabelle 2: Klassifikation multiresistenter Enterobacteriaceae | 5 |
| Tabelle 3: Die verschiedenen Studienphasen vor der Zulassung eines Arzneimittels | 20 |
| Tabelle 4: Resistenzraten (in Prozent) von <i>E. coli</i> und <i>K. pneumoniae</i> gegenüber verschiedenen Antibiotika in invasiven Isolaten (Blut und Liquor) in der Europäischen Union ^a von 2010 bis 2015 | 26 |
| Tabelle 5: Resistenzraten (in Prozent) von <i>E. coli</i> und <i>K. pneumoniae</i> gegenüber verschiedenen Antibiotika in invasiven Isolaten (Blut und Liquor) in Deutschland von 2010 bis 2015..... | 29 |
| Tabelle 6: Pitt-Score | 35 |
| Tabelle 7: Gewichtungen der Erkrankungen für den Charlson-Komorbiditäts-Index..... | 35 |
| Tabelle 8: Einteilung der Infektion nach Schweregrad | 36 |
| Tabelle 9: ESBL-Rate der positiven Blutkulturen mit <i>E. coli</i> und <i>K. pneumoniae</i> am UKT von 2007 bis 2013..... | 43 |

| | |
|---|----|
| Tabelle 10: Anzahl der positiven Blutkulturen mit <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>C. freundii</i> und <i>E. cloacae</i> von 2007 bis 2013 am UKT (nur ein Erregernachweis pro Patient pro Aufnahme) | 43 |
| Tabelle 11: Charakteristika der Patienten mit positiver Blutkultur mit ESBL-produzierenden Enterobacteriaceae am UKT von 2007 bis 2013 | 45 |
| Tabelle 12: Outcome der empirischen Therapie-Kohorte an den Tagen 7, 14 und 30..... | 47 |
| Tabelle 13: Risikofaktoren für die 30-Tages-Mortalität..... | 51 |
| Tabelle 14: Therapie und Outcome der Patienten mit positiver Blutkultur mit ESBL-produzierenden Enterobacteriaceae am UKT von 2007 bis 2013 | 54 |
| Tabelle 15: Vergleich der Charakteristika der Patienten zwischen dem <i>INCREMENT Projekt</i> und dem UKT | 56 |
| Tabelle 16: Die gezielte Therapie im Vergleich zwischen dem <i>INCREMENT Projekt</i> und dem UKT sowie ihr Outcome | 57 |
| Tabelle 17: Signifikante Ergebnisse der Charakteristika der <i>INCREMENT-Kohorte</i> in Bezug auf die 30-Tages-Mortalität | 58 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|-------------------|--|
| 3/4MRGN | Multiresistente gramnegative Bakterien mit Resistenz gegen drei bzw. vier der vier klinisch relevanten Antibiotikagruppen (Acyloreidopenicilline, Cephalosporine, Fluorchinolone, Carbapeneme) |
| AmpC | Ampicillinase der Klasse C |
| APACHE-II-Score | Acute Physiology and Chronic Health Evaluation |
| ARS | Antibiotika-Resistenz-Surveillance |
| BLBLI | Betalaktam-Betalaktamase-Inhibitor-Kombination |
| Bzw. | Beziehungsweise |
| CLSI | Clinical & Laboratory Standards Institute |
| DART | Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie |
| <i>E. coli</i> | <i>Escherichia coli</i> |
| <i>E. faecium</i> | <i>Enterococcus faecium</i> |
| EARS-Net | European Antimicrobial Resistance Surveillance Network |
| ECDC | European Centre for Disease Prevention and Control |
| ESBL | Extended-Spektrum Beta-Laktamase |

| | |
|----------------------|--|
| ESCMID | European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases |
| EUCAST | European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing |
| GENARS | German Network for Antimicrobial Resistance Surveillance |
| HWI | Harnwegsinfekt |
| <i>K. pneumoniae</i> | <i>Klebsiella pneumoniae</i> |
| KI | Konfidenzintervall |
| KISS | Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System |
| KPC | <i>Klebsiella pneumoniae</i> -Carbapenemase |
| KRINKO | Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention |
| MHK | Minimale Hemmkonzentration |
| MRSA | Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> |
| OXA | Oxacillinase |
| <i>P. aeruginosa</i> | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| PCR | Polymerase chain reaction = Polymerase-Kettenreaktion |
| PEG | Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. |
| R | resistent |
| <i>S. aureus</i> | <i>Staphylococcus aureus</i> |
| SARI | Surveillance der Antibiotika-Anwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen |
| Spp. | Species pluralis |
| UKT | Universitätsklinikum Tübingen |
| VRE | Vancomycin-resistenter <i>Enterococcus</i> |
| Vs. | Versus = gegenüber |
| WHO | World Health Organization = Weltgesundheitsorganisation |
| Z.B. | Zum Beispiel |

1 Einleitung

Die folgende Einleitung vermittelt Hintergrundwissen über Betalaktamasen allgemein und über speziell ESBL (Extended-Spektrum Beta-Laktamase)-produzierende Bakterien, was zum besseren Verständnis des Themas beitragen soll. Darüber hinaus wird die Bedeutung des Themas mit einem kurzen Überblick über die aktuelle Resistenzsituation und ihre Folgen verdeutlicht. Der letzte Abschnitt enthält Informationen über das *INCREMENT Projekt*, das den Grundstein dieser Arbeit darstellt.

1.1 Betalaktamasen

Dieses Kapitel beschreibt den Resistenzmechanismus und die Klassifikationssysteme von Betalaktamasen.

1.1.1 Resistenzmechanismus

Die Produktion von Betalaktamasen ist die häufigste Ursache für die Resistenz von Bakterien gegenüber Betalaktamantibiotika (Penicilline, Cephalosporine, Monobactame, Carbapeneme) (Bush und Jacoby, 2010). Betalaktamasen verhindern durch hydrolytische Spaltung des Betalaktam-Rings die Bindung der Betalaktamantibiotika an ihre Zielstruktur, die Transpeptidasen (Penicillin-bindende Proteine) (Pfeifer, 2010; Pfeifer und Eller, 2012). Transpeptidasen katalysieren die Quervernetzung der Peptidoglykan-Polymerketten der bakteriellen Zellwand, ein wichtiger Schritt für Zellwachstum und Reproduktion. Durch die Inaktivierung der Betalaktamantibiotika wird deren Eingreifen in die Biosynthese der Zellwand unterbunden und die Bakterien können sich weiter reproduzieren (Pfeifer, 2010). Der Einfluss der verschiedenen Betalaktamasen auf die Wirkung einzelnen Antibiotika ist jedoch nicht einheitlich und hängt von Lokalisation, Kinetik und Menge des gebildeten Enzyms ab (Theuretzbacher, 1998).

Die von gramnegativen Bakterien produzierten Betalaktamasen werden, im Gegensatz zu denen grampositiver, nicht nach außen abgegeben, sondern verbleiben hauptsächlich im periplasmatischen Raum (Pfeifer, 2010;

Ghebremedhin, 2012; Theuretzbacher, 1998; Robert Koch-Institut, 2007). Viele Enterobacteriaceae besitzen chromosomal kodierte Betalaktamasen wie Ampicillinase C (AmpC), die konstitutiv oder induzierbar gebildet werden. Eine Mutation kann zu einer anhaltenden Überproduktion führen (dereprimierte Betalaktamase-Regulation). Betalaktamantibiotika wie Cephalosporine der dritten Generation und Penicilline selektionieren diese mutierten Zellen, was eine Resistenzentwicklung während der Therapie zur Folge hat. Neben den chromosomal kodierten existieren auch Betalaktamasen, die sich auf Plasmiden (sich autonom replizierende, doppelsträngige, extrachromosomale DNA-Ringe) befinden. Auch bei diesen führt der Selektionsdruck durch die Anwendung von Betalaktamantibiotika zu enormen Veränderungen im genetischen Material und in der Aktivität gegenüber verschiedenen Antibiotika (Robert Koch-Institut, 2007; Theuretzbacher, 1998). Die Modifizierung des genetischen Materials oder der Erwerb neuer Betalaktamasen (z.B. durch Plasmidübertragung) ermöglichen den Bakterien die Anpassung der Resistenzen an neue Betalaktamantibiotika (Pfeifer, 2010).

1.1.2 Klassifikation

Betalaktamasen können strukturell und funktionell klassifiziert werden. Die zwei bekanntesten Klassifikationssysteme sind in der **Tabelle 1** dargestellt. Das funktionelle System nach Bush und Jacoby teilt die Betalaktamasen nach ihrem Substratspektrum und ihrer Sensitivität gegenüber Betalaktamase-Inhibitoren in drei Gruppen ein. Gebräuchlicher ist die strukturelle Ambler-Klassifikation, die auf der Aminosäuresequenz basiert und zwischen Serin- und Metallo-Betalaktamasen differenziert. Die Klassen A, C und D werden durch eine Serin-Gruppe im katalytischen Zentrum gekennzeichnet. Die Metallo-Betalaktamasen bilden die Gruppe B und hydrolysieren das Substrat durch Zinkionen (Pfeifer, 2010; Bush und Jacoby, 2010; Theuretzbacher, 1998).

Tabelle 1: Funktionelle und strukturelle Klassifikation der Betalaktamasen nach Bush-Jacoby-Madeiros und Ambler

| BJM ^a | Ambler | Bevorzugtes Substrat | Beispiele | Inhibition durch CA ^b |
|------------------|--------|------------------------|---|---|
| 1 | C | Serin-Betalaktamasen | Cephalosporine, Cephamicine | CMY (AmpC) Nein |
| 2 | A | | Penicilline, Cephalosporine, Monobactame, Carbapeneme | TEM, SHV, CTX-M (ESBL), KPC Variabel |
| | D | | Penicilline, Oxacilline, Cephalosporine, Carbapeneme | OXA (ESBL), OXA Variabel |
| 3 | B | Metallo-Betalaktamasen | Penicilline, Cephalosporine, Monobactame, Carbapeneme | VIM, IMP, NDM Nein |

^a Bush-Jacoby-Madeiros

^b Clavulansäure

Die Tabelle wurde aus verschiedenen Abbildungen von Bush und Jacoby (2010); Pfeifer (2010) und Theuretzbacher (1998) zusammengestellt.

1.2 Extended-Spektrum Beta-Laktamase (ESBL)

Dieser Abschnitt liefert die grundlegenden Informationen über ESBL. Neben der Definition und der Klassifikation werden die betroffenen Bakterien genannt und die geschichtliche Entwicklung beschrieben. Des Weiteren enthält der Abschnitt wichtige Fakten über die Übertragung, die Diagnostik, die Klinik und die therapeutischen Optionen. Zuletzt werden mögliche präventive Maßnahmen gegen die Verbreitung von ESBL-produzierenden Bakterien erläutert.

1.2.1 Definition und Klassifikation

ESBL steht für ein erweitertes Spektrum an Betalaktamasen. Diese meist plasmidkodierte Betalaktamasen führen zu einer Resistenz des Bakteriums gegenüber vielen Betalaktamantibiotika. Hierzu zählen Penicillin-Derivate (z.B. Ampicillin, Amoxicillin, Piperacillin), Cephalosporine der dritten und vierten Generation (z.B. Cefotaxim, Ceftriaxon, Ceftazidim, Cefepim) sowie

Monobactame (z.B. Aztreonam) (Kaase und Kern, 2012; Schrauder und Vonberg, 2009; Haenle *et al.*, 2011; Treccarichi *et al.*, 2012; Tumbarello *et al.*, 2007; Frakking *et al.*, 2013). Neben der enzymatischen Inaktivierung von Betalaktamantibiotika ist die Hemmbarkeit durch Betalaktamase-Inhibitoren (z.B. Sulbactam, Tazobactam, Clavulansäure) ein weiteres wichtiges Charakteristikum (Kaase und Kern, 2012; Robert Koch-Institut, 2007). Die Ambler-Klassifikation umfasst die ESBLs in den Klassen A und D. Die Wirkung von Carbapenemen wird nach dieser Definition durch eine ESBL-Produktion nicht beeinflusst. Nach Bush sind die ESBLs in Untergruppen der Gruppe 2 (2be, 2de, 2e) enthalten (**Tabelle 1**) (Haenle *et al.*, 2011; Witte und Mielke, 2003).

Da sich auf den Plasmiden mehrere Gene mit Resistenzen gegenüber verschiedenen Antibiotika befinden können, liegen häufig multiresistente Bakterien vor (Brolund, 2014; Robert Koch-Institut, 2007). Die KRINKO (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention) hat eine praxisrelevante Definition herausgegeben, in der die phänotypischen Resistenzen gegenüber im klinischen Alltag häufig eingesetzte Antibiotikagruppen betrachtet werden. Zu diesen Gruppen zählen Acylureidopenicilline (z.B. Piperacillin), Cephalosporine der dritten und vierten Generation, Fluorchinolone und Carbapeneme. Sind die Bakterien gegen alle vier Antibiotikagruppen resistent, spricht man von 4MRGN (multiresistente gramnegative Bakterien). Bei 3MRGN ist eine Antibiotikagruppe noch wirksam, meist die Carbapeneme (**Tabelle 2**) (Hagel *et al.*, 2013; Ghebremedhin, 2012; Kaase und Kern, 2012; Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention, 2011).

Tabelle 2: Klassifikation multiresistenter Enterobacteriaceae

| | Acylureido- penicilline | Cephalosporine der 3./4. Generation | Fluorchinolone | Carbapeneme |
|--------------------|-----------------------------|--|----------------|------------------------|
| Leitsubstanz | Piperacillin- Tazobactam | Cefotaxim/ Ceftazidim | Ciprofloxacin | Meropenem/ Imipenem |
| 3MRGN ^a | R | R | R | S |
| 4MRGN ^b | R | R | R | R |

R=resistent, S=sensibel

^a Multiresistente gramnegative Bakterien mit Resistenz gegen **drei** der vier Antibiotikagruppen.

^b Multiresistente gramnegative Bakterien mit Resistenz gegen **vier** der vier Antibiotikagruppen.

Der Inhalt der Tabelle wurde aus einem Artikel der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (2011) entnommen.

Strukturell werden die ESBL-Enzyme in neun Gruppen eingeteilt: TEM, SHV, CTX-M, PER, VEB, GES, TLA, BES und OXA. Hierbei handelt es sich um eine uneinheitliche Nomenklatur: Benennung z.B. nach dem Erstbeschreiber, dem Namen des ersten Patienten oder dem Substrat (Haenle *et al.*, 2011; Lehner *et al.*, 2009). In Deutschland sind die Betalaktamasen TEM, SHV und CTX-M von klinischer Relevanz (Kaase und Kern, 2012). CTX-M-15 nahm im Jahr 2008 in Deutschland mehr als zwei Drittel - bei *E. coli* (*Escherichia coli*) sogar mehr als 90 % - aller identifizierten ESBL-Isolate ein (Pfeifer, 2010; Pfeifer und Eller, 2012).

1.2.2 ESBL-produzierende Bakterien

Die ESBL-Produktion ist ein Charakteristikum gramnegativer Bakterien (Kaase und Kern, 2012). Die Lokalisation auf Plasmiden ermöglicht eine Übertragung zwischen den Bakterien, weswegen ESBLs prinzipiell bei jeder Spezies auftreten können (Hagel *et al.*, 2013). Am häufigsten findet man sie unter den Enterobacteriaceae. Dabei sind primär *E. coli* und *K. pneumoniae* (*Klebsiella pneumoniae*) betroffen (Kresken, 2009; Kruse und Dettenkofer, 2010; Schrauder und Vonberg, 2009; Kola, 2003; Haenle *et al.*, 2011; Kaase und Kern, 2012; Lehner *et al.*, 2009; Brolund, 2014). Zusammen machen sie 86 % der ESBL-Isolate aus (Lehner *et al.*, 2009). Ansonsten spielen *K. oxytoca* und *Proteus mirabilis* eine gewisse Rolle (Lehner *et al.*, 2009). Aber auch bei anderen Enterobacteriaceae wie *Enterobacter* spp. (Kruse und Dettenkofer,

2010), *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Morganella* spp., *Salmonella* spp. (Kola; Schrauder und Vonberg, 2009), *Shigella* spp. (Lehner *et al.*, 2009) und *Providencia* spp. (Pfeifer und Eller, 2012) hat sich bereits eine ESBL-Produktion gezeigt. In *Haemophilus influenzae* und *Neisseria gonorrhoeae* wurde ebenfalls ESBL nachgewiesen (Ghebremedhin, 2012). Die ESBL-Produktion in Nonfermentern, wie *P. (Pseudomonas) aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii* ist eher noch eine Ausnahmeerscheinung (Pfeifer und Eller, 2012).

1.2.3 Entwicklung

Seit in den sechziger Jahren Betalaktamantibiotika zur Behandlung bakterieller Infektionen mit gramnegativen Bakterien verwendet wurden, waren Betalaktam resistente Isolate stets zunehmend anzutreffen (Pfeifer und Eller, 2012; Pfeifer, 2010). Der häufigste Grund hierfür war die Produktion von Betalaktamasen. Im Jahre 1965 wurden die ersten Betalaktamasen in *E. coli* (TEM-1) und *K. pneumoniae* (SHV-1) entdeckt (Pfeifer, 2010). In den achtziger Jahren kamen die Cephalosporine der dritten Generation auf den Markt, die einen bedeutenden Fortschritt im Kampf gegen Betalaktamase-produzierende Bakterien darstellten (Pfeifer, 2010; Haenle *et al.*, 2011). Ihr Wirkspektrum umfasste nahezu alle Betalaktamase-produzierenden Bakterien (Haenle *et al.*, 2011), selbst die Breitspektrum-Betalaktamasen TEM-1 und SHV-1 (Kerwat *et al.*, 2010; Kola, 2003). Nur wenige Jahre später wurden in Frankreich Bakterien mit einer Resistenz gegenüber den Cephalosporinen entdeckt (Kerwat *et al.*, 2010; Kola, 2003; Pfeifer, 2010). Der erste Bericht in Deutschland erschien kurz danach (Schrauder und Vonberg, 2009). Die durch einzelne Punktmutationen im bla_{TEM}- bzw. bla_{SHV}-Gen entstandenen Veränderungen des aktiven Zentrums führten zu Enzymvarianten mit einem erweiterten Substratspektrum, den sogenannten ESBLs (Pfeifer, 2010; Pfeifer und Eller, 2012). Seit Mitte der achtziger Jahre traten ESBL-produzierende Bakterien in verschiedenen europäischen Ländern auf (Kerwat *et al.*, 2010; Kola, 2003). Die ESBL-Enzyme vom CTX-M-Typ, die seit Anfang des 21. Jahrhunderts mit Abstand am häufigsten sind, wurden erst im Jahr 1989 entdeckt (Lahlaoui *et al.*, 2014). Ursache der raschen Zunahme der ESBL-Produktion unter den Bakterien war vor allem die Möglichkeit der Mobilisation der Gene und der konjugative

Plasmidtransfer. Innerhalb kürzester Zeit erfolgte der horizontale Transfer der Resistenzplasmide zwischen verschiedenen Spezies (Pfeifer, 2010; Pfeifer und Eller, 2012; Kaase und Kern, 2012; Hagel *et al.*, 2013; Brolund, 2014; Robert Koch-Institut, 2007). Zusätzlich spielten die Unwissenheit über ESBL-produzierende Bakterien und die Unsicherheit bezüglich der möglichen präventiven Maßnahmen und der zur Verfügung stehenden therapeutischen Mitteln eine entscheidende Rolle in der Entwicklung (Lehner *et al.*, 2009).

Inzwischen existiert eine große Anzahl an verschiedenen Betalaktamasen mit einem vielfältigen Wirkspektrum (Pfeifer, 2010). Die über 300 bekannten ESBLs unterscheiden sich zum Teil nur durch Punktmutationen voneinander und weisen dennoch Differenzen im Wirkspektrum gegenüber den einzelnen Cephalosporinen der dritten Generation auf. Darüber hinaus werden nicht alle ESBLs gleich stark exprimiert. Meistens löst sogar erst die Verabreichung des entsprechenden Antibiotikums durch eine Reaktivierung von nicht transkribierten Betalaktamasen die Enzym-Expression im Bakterium aus (Kola, 2003; Hagel *et al.*, 2013). Außerdem kann der durch Antibiotika ausgeübte Selektionsdruck zum Überleben bereits resistenter Bakterien führen (Meyer *et al.*, 2010).

1.2.4 Kolonisation und Übertragung

Eine Kolonisation mit ESBL-produzierenden Bakterien kann über Jahre bestehen (Ghebremedhin, 2012; Schrauder und Vonberg, 2009). Ein kolonisierter Patient hat ein Risiko von 25 % an einer Infektion mit diesen Erregern zu erkranken. So sind z.B. bei Trägern im Stuhl im Falle einer Sepsis mit einer höheren Wahrscheinlichkeit ESBL-produzierende Bakterien im Blut nachzuweisen als bei einem nicht kolonisierten Patienten (Kruse und Dettenkofer, 2010). Als Erregerreservoir dienen den ESBL-produzierenden Bakterien der Verdauungstrakt und die ableitenden Harnwege. In selteneren Fällen sind die Atemwege oder Wunden betroffen (Ghebremedhin, 2012; Schrauder und Vonberg, 2009; Brolund, 2014). Enterobacteriaceae besiedeln den menschlichen Darm als Bestandteil der Normalflora und sind keine obligaten Infektionserreger (Kerwat *et al.*, 2010; Lehner *et al.*, 2009; Brolund, 2014; Tacconelli *et al.*, 2014). Die Einnahme von Antibiotika kann zur

Verdrängung der Normalflora und zur Selektion resistenter Bakterien führen (Gastmeier, 2012; Brolund, 2014). Es wurde außerdem eine Assoziation zwischen der Kolonisation mit ESBL-produzierenden Bakterien und der Aufnahme von kontaminierten Lebensmitteln (z.B. Geflügelfleisch) festgestellt. Hierfür wird der Antibiotikagebrauch in der industriellen Fleischproduktion verantwortlich gemacht (Kaase und Kern, 2012; Trecarichi *et al.*, 2012; Tacconelli *et al.*, 2014). Die direkte Übertragung der Plasmide zwischen Menschen und Tieren wird jedoch noch infrage gestellt (Gastmeier, 2012; Pfeifer, 2010).

Bei der Übertragung von ESBL-produzierenden Bakterien spielt vor allem die Kontaktinfektion eine Rolle (Brolund, 2014). Asymptomatische Patienten, die nach einem Krankenhausaufenthalt nach Hause zurückkehren, könnten die im Rahmen einer Kolonisation oder Infektion erworbenen ESBL-produzierenden Bakterien auf Personen im Umfeld übertragen (Haenle *et al.*, 2011). Ebenso besteht das Risiko, dass Patienten ambulant erworbene Bakterien bei der Aufnahme in ein Krankenhaus mitbringen und andere Patienten dadurch gefährden. Eine Transmission der Bakterien kann über den direkten Kontakt mit Ausscheidungen wie Stuhl, Urin und Atemwegssekreten erfolgen. Am häufigsten ist die Übertragung über kontaminierte Hände des Personals durch unzureichend desinfizierte Hände oder kontaminierte Kleidung, Geräte und Oberflächen (Schrauder und Vonberg, 2009; Ghebremedhin, 2012; Kola, 2003; Tacconelli *et al.*, 2014; Pop-Vicas und Opal, 2014; Robert Koch-Institut, 2007). Die WHO (Weltgesundheitsorganisation) veröffentlichte im Jahr 2009 Richtlinien für die Handhygiene mit dem Titel „Five Moments“ und beschrieb darin die Übertragung von Erregern über die Hände in fünf Schritten (**Abbildung 1**) (World Health Organization, 2009; Tacconelli *et al.*, 2014). ESBL-produzierende Bakterien besitzen jedoch im Vergleich zu grampositiven multiresistenten Bakterien wie MRSA (Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*) und VRE (Vancomycin-resistenter *Enterococcus*) eine geringe Tenazität. Die Tenazität beschreibt das Vermögen eines Organismus unter nicht optimalen Bedingungen zu überleben und ist abhängig von der relativen Luftfeuchtigkeit, dem Nährstoffangebot sowie der umgebenden Temperatur.

Folglich haben ESBL-produzierende Bakterien eine geringere Überlebenszeit in der unbelebten Umwelt (Schrauder und Vonberg, 2009; Kerwat *et al.*, 2010; Tacconelli *et al.*, 2014). Nichtsdestotrotz ist eine andauernde Zunahme der ESBL-Produktion zu beobachten. Auch in der Allgemeinbevölkerung ist dies von großer Bedeutung, denn die Transmission innerhalb eines Haushaltes kann schnell erfolgen (Kaase und Kern, 2012; Treçarichi *et al.*, 2012; Tacconelli *et al.*, 2014).

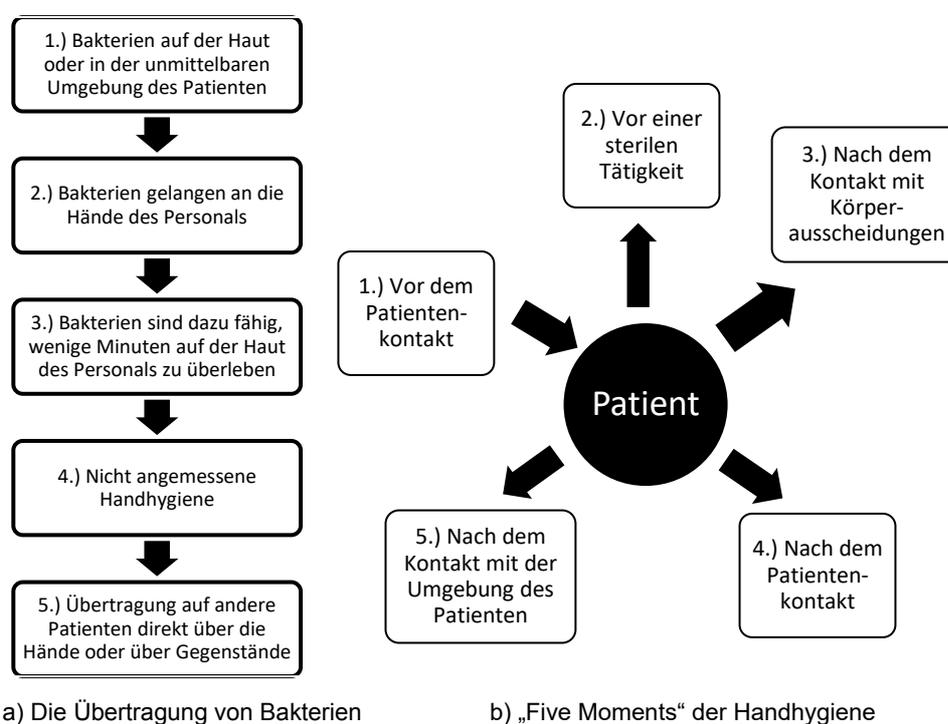


Abbildung 1: Die fünf Schritte der Übertragung von Bakterien und der angemessenen Handhygiene der WHO

Die Abbildungen a) und b) wurden in Anlehnung an Abbildungen aus World Health Organization (2009) erstellt.

1.2.5 Diagnostik

Die Diagnostik ESBL-produzierender Bakterien setzt sich aus Screeningtests und nachfolgenden spezifischeren Bestätigungstests zusammen.

1.2.5.1 Screening

Ein Screening von Patienten auf eine Kolonisation mit multiresistenten Bakterien dient dazu, Risikopatienten möglichst früh zu identifizieren und im

Falle einer auftretenden Infektion rechtzeitig und angemessen therapieren zu können. Außerdem sollen frühzeitig weitere präventive Maßnahmen eingeleitet werden, um die Transmissionsrate auf andere Patienten zu verringern (Schrauder und Vonberg, 2009). Eine eindeutige Empfehlung für ein Screening auf ESBL-produzierende Bakterien existiert bisher nur für Risikopatienten (Hagel *et al.*, 2013).

Die Isolation von ESBL-produzierenden Bakterien ist aus Stuhl, Urin oder Atemwegssekreten möglich. Für das Screening zeigten Rektal- und Leistenabstriche eine hohe Sensitivität (Pfeifer, 2010; Tacconelli *et al.*, 2014). Das Screening soll Bakterien identifizieren, die das ESBL-typische Substratspektrum aufweisen (Pfeifer, 2010). Das CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) schlägt hierfür den Disk-Agar-Diffusionstest vor. Als Testsubstanzen werden Cefpodoxim, Cefotaxim, Ceftazidim, Ceftriaxon (Cephalosporine der dritten und vierten Generation) und Aztreonam (Monobactam) empfohlen. Eine Kombination mehrerer Plättchen erhöht dabei die Sensitivität des Nachweisverfahrens (Haenle *et al.*, 2011; Tacconelli *et al.*, 2014). Anschließend erfolgt eine Testung der Hemmbarkeit durch Betalaktamase-Inhibitoren (üblicherweise Clavulansäure). Eine Vergrößerung des Hemmhofes durch die synergistische Wirkung der Kombination mit Clavulansäure verstärkt den Verdacht auf ESBL-produzierende Bakterien (Lehner *et al.*, 2009; Pfeifer, 2010).

1.2.5.2 Bestätigungstest

Als spezifische ESBL-Nachweisverfahren stehen phänotypische und molekularbiologische Methoden zur Verfügung. Von großer Bedeutung ist die Bestimmung der MHK (minimale Hemmkonzentration), welche die niedrigste Konzentration des Antibiotikums angibt, bei der makroskopisch keine Vermehrung der Bakterien sichtbar ist. Sie wird z.B. mit der Mikrodilutionsmethode für ein Cephalosporin der dritten Generation und in Kombination mit einem Betalaktamase-Inhibitor gemessen. Ist die MHK in Kombination mit einem Betalaktamase-Inhibitor um mindestens das 8-Fache geringer (entspricht 3 Verdünnungsstufen), liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine ESBL-Produktion der Bakterien vor ($MHK_{\text{Cephalosporin}}/MHK_{\text{Cephalosporin} + \text{Inhibitor}}$

≥ 8) (Ghebremedhin, 2012; Lehner *et al.*, 2009; Schrauder und Vonberg, 2009; Robert Koch-Institut, 2007). Molekularbiologische Tests suchen gezielt nach den Gensequenzen der ESBL-Enzyme. Die Amplifikation mittels PCR (Polymerase-Kettenreaktion) und anschließende Sequenzierung der Erreger-DNA lässt eine genauere Klassifikation der ESBL in ihre Subtypen zu (Lehner *et al.*, 2009; Robert Koch-Institut, 2007; Woodford *et al.*, 2006). Aufgrund der mangelnden Ausstattung der meisten Laboratorien wird die molekularbiologische Diagnostik vorwiegend in bestimmten Referenzlaboratorien durchgeführt (Pfeifer, 2010). Im Vergleich zu den meisten anderen Bestätigungstests besitzt die molekularbiologische Methode ein großes Potential zur Beschleunigung der Erregerdiagnostik. Dank modernster Technologien ist es möglich, innerhalb kürzester Zeit die Erreger-DNA zu sequenzieren und die Resistenzgene, inklusive deren allelischen Varianten, zu bestimmen (Kola, 2003; Ghebremedhin, 2012). Darüber hinaus ist die molekulare Diagnostik auch für die epidemiologische Beurteilung resistenter Bakterien von Nutzen und lässt genaue Aussagen über das Vorkommen und die Verbreitung einzelner ESBL-Typen zu (Pfeifer und Eller, 2012).

1.2.6 Klinik

Als fakultative Pathogene können ESBL-produzierende Bakterien Infektionen verursachen (Kaase und Kern, 2012; Brolund, 2014). Die Klinik unterscheidet sich nicht wesentlich von Infektionen mit Erregern derselben Spezies ohne ESBL-Produktion. Je nach Bakterienspezies sind andere Infektionsarten typisch. Bei *E. coli* handelt es sich klassischerweise um HWIs (Harnwegsinfekte), aber auch *K. pneumoniae* können diese verursachen. *E. coli* sind zusätzlich Bestandteil der Flora intraabdominaler Infektionen. *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. und *P. aeruginosa* spielen eine Rolle bei nosokomialen Pneumonien. *Acinetobacter baumannii* ist weniger pathogen, führt jedoch zu Ausbrüchen bei Risikopatienten auf Intensivstationen. Insbesondere bei katheterisierten Intensivpatienten sind weitere Organsysteme betroffen. Neben den katheterassozierten Infektionen treten auch Infektionen von Wunden, des zentralen Nervensystems und Endokarditiden auf. Im schlimmsten Fall endet die Infektion mit ESBL-produzierenden Bakterien in

einer Sepsis (Schrauder und Vonberg, 2009; Kerwat *et al.*, 2010; Dettenkofer *et al.*, 2010; Kola, 2003; Kruse und Dettenkofer, 2010; Livermore, 2012; Brolund, 2014; Pop-Vicas und Opal, 2014; Robert Koch-Institut, 2007).

1.2.7 Risikofaktoren und Mortalität

Das Gesamtrisiko einer Infektion wird durch individuelle, kaum beeinflussbare Kriterien des Patienten sowie durch externe Faktoren bestimmt. Eine Therapie mit Antibiotika über einen längeren Zeitraum erhöht den Selektionsdruck und bevorzugt das Wachstum resistenter Bakterien, was zu einer Kolonisation oder Infektion mit diesen Erregern führen kann (Rottier *et al.*, 2012; Trecarichi *et al.*, 2012; Tacconelli *et al.*, 2009; Tacconelli *et al.*, 2014; Tumbarello *et al.*, 2007). Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Einnahme von Fluorchinolonen oder Cephalosporinen der dritten und vierten Generation das Risiko einer Infektion mit ESBL-produzierenden Bakterien signifikant erhöht (Tinelli *et al.*, 2012; Trecarichi *et al.*, 2012; Rodriguez-Bano *et al.*, 2010b; Ghebremedhin, 2012). Eine immunsuppressive Therapie (z.B. nach einer Stammzell- oder Organtransplantation) birgt aufgrund der mangelnden Immunabwehr ebenfalls eine Infektionsgefahr und verschlechtert den Outcome (Trecarichi *et al.*, 2012; Vardakas *et al.*, 2012; Pop-Vicas und Opal, 2014). Neben einer Transplantation erhöht auch eine Multimorbidität aufgrund von Erkrankungen wie Leberzirrhose, chronische obstruktive Lungenerkrankung, chronische Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, peptische Ulzera, Diabetes und Tumorerkrankungen die Wahrscheinlichkeit sich mit ESBL-produzierenden Bakterien zu infizieren (Trecarichi *et al.*, 2012; Tinelli *et al.*, 2012; Schrauder und Vonberg, 2009; Haenle *et al.*, 2011). Darüber hinaus nehmen Grunderkrankungen und Komorbiditäten Einfluss auf den Outcome von Infektionen (Trecarichi *et al.*, 2012; Vardakas *et al.*, 2012; Tumbarello *et al.*, 2007). Der McCabe- und der Charlson-Index geben die Wahrscheinlichkeit von Patienten an, aufgrund ihrer Grunderkrankungen zu versterben (Trecarichi *et al.*, 2012; Rottier *et al.*, 2012). Aufgeführte spezifische Erkrankungen, die mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko im Falle einer Infektion einhergehen, sind ZNS-Erkrankungen, Leberzirrhose, Malignität, Neutropenie, chronische Niereninsuffizienz und Herzinsuffizienz (Trecarichi *et al.*, 2012; Vardakas *et al.*, 2012; Tumbarello *et al.*, 2007). Von

größter Bedeutung für den Krankheitsverlauf ist der aktuelle Gesundheitszustand (Rottier *et al.*, 2012; Treçarichi *et al.*, 2012; Paterson *et al.*, 2004; Vardakas *et al.*, 2012). Objektivierbare Punktesysteme hierfür sind der APACHE-II- (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II-Score) und der Pitt-Score. Klinische Erscheinungsbilder wie z.B. septischer Schock, schwere Sepsis, Hypotension, Pneumonie und Peritonitis steigern die Mortalität. Auch ein verschlechterter mentaler Status wirkt sich negativ auf die Mortalität aus (Treçarichi *et al.*, 2012; Frakking *et al.*, 2013; Vardakas *et al.*, 2012; Tumbarello *et al.*, 2007). Da besonders ältere Personen einen schlechten Gesundheitszustand aufweisen, sind sie ein wichtiger Teil der Risikogruppe (Vardakas *et al.*, 2012; Rottier *et al.*, 2012; Tinelli *et al.*, 2012; Paterson *et al.*, 2004). Schwerkranke Patienten halten sich länger im Krankenhaus auf, was wiederum das Risiko einer Infektion erhöht. Besonders auf Intensivstationen und Stationen operativer Fachrichtungen oder in Pflege- und Altenheimen treten Infektionen mit ESBL-produzierenden Bakterien gehäuft auf (Treçarichi *et al.*, 2012; Vardakas *et al.*, 2012; Tumbarello *et al.*, 2007; Tacconelli *et al.*, 2014; Frakking *et al.*, 2013). Die Aufnahme auf eine Intensivstation stellt darüber hinaus einen wichtigen Risikofaktor für die Mortalität dar (Tinelli *et al.*, 2012; Rottier *et al.*, 2012; Frakking *et al.*, 2013). Geschaffene Eintrittspforten durch beispielsweise offene Wunden und Dekubiti, bieten eine ideale Grundlage für das Wachstum von üblichen Bakterien nosokomialer Infektionen. Invasive Maßnahmen, die eine Verbindung zwischen sterilen Kompartimenten des inneren Körpers mit der Umgebung schaffen, wie Gefäß- und Harnwegskatheter, Magensonden und Endotrachealtuben im Rahmen einer künstlichen Beatmung, sind nicht zu vernachlässigende Faktoren. Ebenso sind bestimmte Therapien wie die chronische Hämodialyse mit einer höheren Infektionsrate assoziiert. Chirurgische Eingriffe zeigen bei infizierten Patienten einen negativen Einfluss auf die Mortalität (Treçarichi *et al.*, 2012; Vardakas *et al.*, 2012; Tacconelli *et al.*, 2014; Ghebremedhin, 2012; Tumbarello *et al.*, 2007; Schrauder und Vonberg, 2009; Hagel *et al.*, 2013; Haenle *et al.*, 2011). Des Weiteren gehen Reisen in Länder mit einer hohen ESBL-Prävalenz (z.B. Indien, Thailand, China) mit einem höheren Risiko für eine Kolonisation mit ESBL-

produzierenden Bakterien einher (Livermore, 2012; Treçarichi *et al.*, 2012; Tacconelli *et al.*, 2014; Hagel *et al.*, 2013; Kern, 2011; Gastmeier, 2012).

Entscheidend für den Outcome einer Infektion ist eine angemessene und rechtzeitig initiierte Behandlung (Brolund, 2014; Tumbarello *et al.*, 2007; Rottier *et al.*, 2012; Treçarichi *et al.*, 2012). Kommt es zum Beispiel während der ersten fünf Tage nach einer Infektion mit ESBL-produzierenden Bakterien zur Verwendung von Carbapenemen sinkt die Mortalität (Paterson *et al.*, 2004). Vardakas *et al.* (2012) stellten fest, dass eine Therapie mit anderen Antibiotika als Carbapenemen oder BLBLIs (Betalaktam-Betalaktamase-Inhibitor-Kombination) einen Risikofaktor für die Mortalität darstellt. Es ist davon auszugehen, dass die höhere Mortalität von Infektionen vor allem auf einer höheren Rate nicht angemessener Therapien bei Infektionen mit resistenten Bakterien beruht (Treçarichi *et al.*, 2012; Rottier *et al.*, 2012). Eine nicht wirksame empirische Therapie erhöht das Risiko der Mortalität (Livermore, 2012). Insbesondere schwerkranke Patienten sind bei der Anwendung von nicht wirksamen Antibiotika von einem schlechten Outcome bedroht (Rottier *et al.*, 2012; Treçarichi *et al.*, 2012; Tumbarello *et al.*, 2007; Frakking *et al.*, 2013). Pro verstrichene Stunde, in der die angemessene Therapie später gestartet wird, steigt das Risiko an einem septischen Schock zu sterben um 8 % (Pop-Vicas und Opal, 2014). Der Wechsel auf ein wirksames Mittel nach dem Misserfolg der initialen Behandlung kann für einen guten Outcome bereits zu spät sein (Brolund, 2014).

Die Mortalität einer Infektion mit Enterobacteriaceae liegt zwischen 8,1 % und 43,6 %. Die große Varianz beruht auf Unterschieden zwischen den verschiedenen Spezies sowie zwischen nosokomialen und ambulanten Infektionen (Treçarichi *et al.*, 2012). Eine Infektion mit ESBL-produzierenden Bakterien geht mit einer höheren Mortalität einher als eine Infektion mit denselben Erregern ohne ESBL-Produktion (Rottier *et al.*, 2012). Dabei ist die von *K. pneumoniae* höher als die von *E. coli* (Vardakas *et al.*, 2012). Liegen mehrere Resistenzen gegenüber verschiedenen Antibiotika vor, steigert dies die Wahrscheinlichkeit an einer Sepsis zu sterben (Pop-Vicas und Opal, 2014). Die Mortalität ist ebenfalls erhöht, wenn die Infektionsquelle nicht die Harnwege

betrifft oder unbekannt ist. Das bessere Outcome bei HWIs wird dadurch erklärt, dass Medikamente im Urin eine höhere Konzentration als im Blut erreichen (Vardakas *et al.*, 2012; Treçarichi *et al.*, 2012; Tumbarello *et al.*, 2007).

1.2.8 Antibiotische Therapie und ihre Limitationen

Infektionen mit ESBL-produzierenden Bakterien wurden bisher in erster Linie mit Carbapenemen behandelt (Bodmann und die Expertenkommission der Infektliga, 2010; Vardakas *et al.*, 2012; Treçarichi *et al.*, 2012; Paterson *et al.*, 2004). Die Therapie mit Piperacillin-Tazobactam als Therapie der Wahl wird derzeit diskutiert. Es existieren noch keine spezifischen Leitlinien für die Therapie von Infektionen mit ESBL-produzierenden Bakterien. Die Aktuelle Datenlage beruht hauptsächlich auf retrospektiven und Fall-Kontroll-Studien. Die Europäische Gesellschaft für klinische Mikrobiologie und Infektionskrankheiten (ESCMID) ist dabei, eine Leitlinie für die Therapie von Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Bakterien zu entwickeln, die voraussichtlich im Jahr 2018 veröffentlicht wird. Bisher besteht nur eine Leitlinie über die Maßnahmen der Infektionskontrolle mit dem Ziel die Ausbreitung von multiresistenten Bakterien zu vermindern (Tacconelli *et al.*, 2014). Auch die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI) beschränkt sich bisher auf die Leitlinie über die „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ (Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V., 2013).

Die antibiotische Therapie ist nur bei einer vorliegenden Infektion indiziert und nicht bei einem bloßen Erregernachweis in den Proben (Kaase und Kern, 2012). Beim Nachweis eines ESBL-positiven Erregers gelten laut der Definition alle Betalaktamantibiotika als nicht wirksam, ausgenommen der Cephamicine (z.B. Cefoxitin) und der Carbapeneme (Kola, 2003). Eine Resistenz gegenüber anderen Antibiotikaklassen wie Fluorchinolonen, Aminoglykosiden, Tetracyclinen, Trimethoprim und Sulfonamiden ist nicht auszuschließen (Treçarichi *et al.*, 2012; Kola, 2003; Tumbarello *et al.*, 2007; Kaase und Kern, 2012). Im schlimmsten Fall liegen panresistente Bakterien vor, die *in vitro* auf keines der getesteten Antibiotika eine Sensibilität zeigen. Außerdem können Patienten eine Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Antibiotika-Klassen

haben, was die Möglichkeiten der Therapie zusätzlich stark einschränkt (Schrauder und Vonberg, 2009; Pfeifer und Eller, 2012).

Infektionen mit Enterobacteriaceae werden primär mit Cephalosporinen der dritten Generation therapiert, um ein möglichst breites Spektrum an gramnegativen Bakterien abzudecken. ESBL-produzierende Bakterien werden davon allerdings nicht erfasst (Schrauder und Vonberg, 2009). Beurteilt man die enzymatische Aktivität der ESBLs gegenüber den unterschiedlichen Cephalosporinen der dritten Generation, lassen sich jedoch gravierende Unterschiede im Ausmaß der Inaktivierung feststellen. So ist es möglich, dass Bakterien trotz der ESBL-Produktion in vitro sensibel getestet werden. Laut EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) ist in diesem Fall die Therapie mit Cephalosporinen möglich und sicher (Kaase und Kern, 2012). Dennoch wurde festgestellt, dass eine Therapie mit Cephalosporinen im Vergleich zu Carbapenemen mit einer höheren Mortalität einhergeht (Vardakas *et al.*, 2012). Eine theoretisch attraktive Anwendungsmöglichkeit der Cephalosporine ist die Kombination mit einem Betalaktamase-Inhibitor (z.B. Clavulansäure) (Kaase und Kern, 2012), denn wie unter „Definition und Klassifikation“ bereits erwähnt, ist die Hemmbarkeit durch Betalaktamase-Inhibitoren ein Charakteristikum ESBL-produzierender Bakterien. Betalaktamase-Inhibitoren sind den Betalaktamantibiotika strukturell sehr ähnlich und an sich nur minimal antibiotisch wirksam. Sie binden irreversibel an Betalaktamasen, wodurch diese blockiert werden. Ihren Effekt erzielen Betalaktamase-Inhibitoren dadurch, dass ein zeitgleich verabreichtes Betalaktamantibiotikum wirken kann (Pfeifer, 2010). Laut einer im Jahr 2012 veröffentlichten spanischen Studie von Rodriguez-Bano *et al.* (2012) sind BLBLIs wie Amoxicillin-Clavulansäure oder Piperacillin-Tazobactam den Carbapenemen bei Infektionen mit ESBL-produzierenden *E. coli* nicht unterlegen, vorausgesetzt die Resistenztestung ergab eine Empfindlichkeit. Dennoch sollten BLBLIs bei schweren Infektionen umsichtig verabreicht werden, denn sie können trotz in vitro gemessener Empfindlichkeit nicht wirksam sein. Eine Nachtestung sowie eine Rücksprache mit dem Labor wäre in diesen Fällen sinnvoll (Kaase und Kern, 2012; Treacarichi *et al.*, 2012). Die

strukturelle Ähnlichkeit der Betalaktamase-Inhibitoren mit den Betalaktamantibiotika hat den Nachteil, dass die Bakterien schnell mit Resistenzen reagierten (Pfeifer, 2010). Inzwischen ist bereits bei 60 % der ESBL-produzierenden Bakterien mit einer Resistenz gegenüber Piperacillin-Tazobactam zu rechnen (Kola, 2003) und bei 40 % gegenüber Ampicillin-Sulbactam (Bodmann und die Expertenkommission der Infektliga, 2010). Die Verwendung von BLBLIs ist aufgrund dessen mit Vorsicht zu genießen und stellt ein Risiko in der antibiotischen Behandlung dar (Pfeifer, 2010).

Angemessene Antibiotika wären darüber hinaus Fluorchinolone, wobei die in den letzten Jahren steigende Resistenz gegenüber Fluorchinolonen nicht zu vernachlässigen ist. Bei *E. coli* erreichte die Fluorchinolon-Resistenz Werte von bis zu 70 % (Schrauder und Vonberg, 2009; Kola, 2003; Kaase und Kern, 2012; Vardakas *et al.*, 2012). Prinzipiell stehen auch andere in vitro sensibel getestete Antibiotika zur Verfügung. Temocillin, ein Betalaktamase-resistentes Penicillin, wurde bei 75 % der ESBL-produzierenden *E. coli* und *K. pneumoniae* als wirksam angegeben. Eine ausreichende Studienlage gibt es hierzu jedoch nicht. Temocillin ist in Deutschland nicht zugelassen. Nitrofurantoin und Fosfomycin sind in vitro in 90 % der Fälle wirksam gegenüber ESBL-produzierenden *E. coli*. Nitrofurantoin ist jedoch nur zur Therapie von unkomplizierten HWIs geeignet (Kaase und Kern, 2012). Fosfomycin ist in der oralen Form als Einmalgabe ebenfalls nur für unkomplizierte Harnwegsinfekte zugelassen. Für die parenterale Gabe ist Fosfomycin zur Behandlung von Infektionen durch empfindliche Erreger zugelassen, allerdings nur in Kombination mit anderen Antibiotika. Gegen Sulfonamide (klassischer Vertreter: Cotrimoxazol) bestehen bei *E. coli* oft Resistenzen, unabhängig vom Vorliegen einer eventuellen ESBL-Produktion. Aminoglykoside sind teilweise wirksam, jedoch nicht zur Monotherapie geeignet. Colistin ist bei ESBL-produzierenden Bakterien in der Regel wirksam, weist jedoch ein ungünstiges Toxizitätsprofil auf (Kaase und Kern, 2012; Vardakas *et al.*, 2012).

Glycylcycline gelten als Zweitlinienantibiotika für die gezielte Therapie von Infektionen mit ESBL-produzierenden Bakterien. Ebenso wie die Carbapeneme besitzen sie eine gute Weichteilgängigkeit (Haenle *et al.*, 2011). Tigecyclin, als

Vertreter der neuen Antibiotikaklasse der Glycylglycine, zeigt ein breites antibakterielles Wirkspektrum. Es erfasst multiresistente grampositive und gramnegative Bakterien (Bodmann und die Expertenkommission der Infektliga, 2010). Nachteilig sind der niedrige Plasmaspiegel und die enttäuschenden Ergebnisse bei nosokomialen Pneumonien (Livermore, 2012). Tigecyclin weist allgemein als therapeutisches Mittel eine erhöhte Sterblichkeit auf. Ursachen dafür könnten eine nicht ausreichende Wirksamkeit oder eine bisher nicht geklärte Toxizität sein. Aus diesem Grund sollte Tigecyclin nur angewandt werden, wenn keine alternative Substanz zur Verfügung steht (Kaase und Kern, 2012).

Somit verbleibt in der Zusammenschau aller genannten Antibiotika die Behandlung mit Carbapenemen die einzige unumstrittene Therapieoption bei schweren Infektionen mit ESBL-produzierenden Bakterien (Kaase und Kern, 2012; Hagel *et al.*, 2013). Meropenem, Doripenem und Imipenem zählen zur Gruppe 1 der Carbapeneme und sind in ihrer Wirksamkeit vergleichbar (Bodmann und die Expertenkommission der Infektliga, 2010). Meropenem steht dabei als Mittel der Wahl zur Verfügung (Lehner *et al.*, 2009). Doripenem ist ein neuer Vertreter der Carbapeneme mit vielversprechenden Eigenschaften. Es zeigt eine hohe Betalaktamase-Stabilität und verfügt über ein breites antibakterielles Wirkspektrum, das im Vergleich zu Meropenem etwas besser auf *K. pneumoniae* wirkt (Bodmann und die Expertenkommission der Infektliga, 2010). Da Carbapeneme oftmals die einzige Therapieoption darstellen, steigt ihre Verwendung (Hagel *et al.*, 2013). Der ausschließliche Einsatz von Carbapenemen ist allerdings im Sinne einer rationalen Antibiotikastrategie nicht sinnvoll und erhöht die Gefahr der Selektion Carbapenem-resistenter gramnegativer Bakterien (Kaase und Kern, 2012). Eine Carbapenem-Resistenz ist unter ESBL-produzierenden Bakterien bereits in bis zu 5 % nachweisbar (Kola, 2003). Im weiteren Verlauf ist mit einer Zunahme von Carbapenem-resistenten Bakterien zu rechnen (Lehner *et al.*, 2009; Livermore, 2012).

Bei einer empirischen Therapie sind die lokale Resistenzrate sowie eventuell vorliegende Risikofaktoren für eine Infektion mit ESBL-produzierenden Bakterien und für einen schlechten Outcome zu beachten (Trecarichi *et al.*,

2012; Tumbarello *et al.*, 2007). Carbapeneme sollten bei hohen Resistenzraten, Ausbrüchen und schweren Infektionen verwendet werden (Vardakas *et al.*, 2012; Trecarichi *et al.*, 2012; Paterson *et al.*, 2004). Generell gilt, dass die Therapie deeskaliert und an die Resistenzen angepasst werden soll, sobald ein Antibiogramm vorliegt. Problematisch ist jedoch, dass in einigen Krankenhäusern die Durchsetzung der Deeskalation scheitert und somit zu häufig und lange mit einem Breitspektrum-Antibiotikum therapiert wird, was die Resistenzen weiter steigert. Eine bessere Situation würde entstehen, wenn die mikrobiologischen Techniken eine schnellere Diagnostik ermöglichen würden und das Ergebnis der Resistenztestung bereits innerhalb von Stunden zur Verfügung stehen würde (Livermore, 2012). Eine weitere Möglichkeit den zunehmenden Resistenzen entgegen zu wirken, wäre ein Rotieren der Antibiotika, sodass der Selektionsdruck kontinuierlich wechselt und die Antibiotikaresistenzen sich stabilisieren. Jedoch weist auch diese Maßnahme Einschränkungen in der Praktikabilität auf (Tacconelli *et al.*, 2014). Zuletzt verbleibt die Hoffnung auf die Entwicklung neuer Antibiotikaklassen, die wiederum große Herausforderungen mit sich bringt (siehe „1.2.9 Ausblick auf zu erwartende Antibiotika“) (Pucci und Bush, 2013; Brolund, 2014).

1.2.9 Ausblick auf zu erwartende Antibiotika

Neben der Verbesserung bekannter Antibiotika wie Cephalosporine, Fluorchinolone, Aminoglykoside und Tetracycline ist die Entwicklung neuer Substanzklassen sehr wichtig. Aktuell befinden sich folgende Substanzen in Entwicklung oder in klinischer Prüfung:

Plazomicin ist eine Weiterentwicklung des Aminoglykosids Sisomicin und verspricht ein breites gramnegatives Wirkspektrum. Eravacyclin (Fluorocyclin) und Omadacyclin sind Tetrazyklinderivate, die oral verabreicht und breit eingesetzt werden können. BL30072 ist ein monozyklisches Betalaktam, das eine Stabilität gegenüber Metallo-Betalaktamasen aufweist. In Kombination mit Meropenem könnte es bei Infektionen mit ESBL-produzierenden Bakterien eingesetzt werden. Von größter Bedeutung sind BLBLIs, bei denen potente Betalaktamase-Inhibitoren neuer Strukturklassen wie Avibactam, MK-7655 (Relebactam) und RPX7009 mit bewährten Betalaktamantibiotika kombiniert

werden. Sie weisen eine große Potenz gegenüber schweren nosokomialen Infektionen durch multiresistente gramnegative Bakterien auf. Dabei sind diese Kombinationen besonders gegen hochresistente Enterobacteriaceae wirksam, einschließlich der weit verbreiteten KPC (*Klebsiella pneumoniae*-Carbapenemase). Avibactam ist gegen ESBL-, AmpC- und Carbapenemase-produzierende Bakterien wirksam. Die Kombination mit Ceftazidim steht kurz vor der Zulassung. Weitere Kombinationen sind mit Ceftarolin und Aztreonam in Entwicklung. Der neue Betalaktamase-Inhibitor MK-7655 (Relebactam) wird in der Phase 2 mit Imipenem kombiniert getestet. Zwei neue Substanzen sind in der Kombination Biapenem-RPX7009 zu finden. Die Kombination des modernen Cephalosporins Ceftolozan mit dem bekannten Betalaktamase-Inhibitor Tazobactam war in den Phase 3-Studien bei HWIs und Bauchrauminfektionen anderen Antibiotika nicht unterlegen. Möglicherweise wird sie als Alternative zu den Carbapenemen für die Behandlung von Infektionen mit ESBL-produzierenden Bakterien auf den Markt kommen. ACHN-975 ist das erste Mittel einer neuen Substanzklasse, welche die Biosynthese der äußeren Membran inhibiert und ein breites Spektrum gramnegativer Bakterien abdeckt (Pucci und Bush, 2013; Livermore, 2012; Kern, 2015).

Tabelle 3: Die verschiedenen Studienphasen vor der Zulassung eines Arzneimittels

| Phasen | Studienteilnehmer | Ziele |
|--------|---|--|
| I | Weniger als 100 gesunde Probanden | <ul style="list-style-type: none"> • Verträglichkeit, Nebenwirkungen • Darreichungsform, Dosierung • Pharmakokinetik (Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung), -dynamik (Wirkung) |
| II | 50-500 Patienten | <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis der Wirkung • Nebenwirkungen • Optimale Dosierung |
| III | Mehrere 100 bis mehrere 1.000 Patienten | <ul style="list-style-type: none"> • Übertragung auf große Gruppe • Vergleich mit Placebo oder üblichem Medikament • Neben-, Wechselwirkungen |

Die Tabelle wurde aus dem Inhalt eines Artikels vom Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (2016) erstellt.

Auffallend ist der Mangel an therapeutischen Optionen von Infektionen mit *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp. und anderen Metallo-Betalaktamase-produzierenden Bakterien sowohl mit den aktuell verfügbaren Mitteln als auch mit den zu erwartenden Antibiotika (Pop-Vicas und Opal, 2014; Kern, 2015). Alle vorgestellten Substanzen zeigen Lücken in ihrem Wirkspektrum und sind längst nicht so breit wirksam wie es Ceftazidim, Imipenem und Ciprofloxacin waren, als sie vor 20-30 Jahren eingeführt wurden. Außerdem werden sie erst in der Zukunft verfügbar sein und die Hürde der Lizenz muss noch überwunden werden (Livermore, 2012; Pop-Vicas und Opal, 2014).

Die momentane Arzneimittelentwicklung gibt wenigstens ein bisschen Hoffnung, die aktuellen Probleme anpacken zu können. Dennoch werden die Bakterien die Entwicklung neuer Resistenzmechanismen fortsetzen und nach einer gewissen Zeit auch den neuen Therapeutika standhalten. Die Forschung nach neuen Antibiotikaklassen mit neuen Mechanismen muss kontinuierlich fortgesetzt werden und stellt eine fortwährende Herausforderung für die Pharmaindustrie dar (Pucci und Bush, 2013). Generell geht man davon aus, dass Kombinationstherapien der höchstwahrscheinlich beste Ansatz für die zukünftige antiinfektiöse Therapie gramnegativer Bakterien sind (Pucci und Bush, 2013; Livermore, 2012). Um die existierenden Antibiotika so lange wie möglich nutzen zu können, sollten diese sparsam eingesetzt und eine Infektionsprävention durchgeführt werden (Livermore, 2012).

1.2.10 Prävention

Die Landeshygieneverordnungen (§23 Infektionsschutzgesetz) sorgen für eine Infektionsprävention in medizinischen Einrichtungen und fordern unter anderem die Erfassung der Epidemiologie von multiresistenten Bakterien in Routinekulturen (Ghebremedhin, 2012). Die KRINKO empfiehlt eine multimodale Strategie aus mehreren Schritten zur Prävention der Verbreitung multiresistenter gramnegativer Bakterien (Hagel *et al.*, 2013):

- a. Risikoanalyse (lokale Epidemiologie, Patient) und schriftliche Festlegung der Maßnahmen im Hygieneplan
- b. Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance der Mitarbeiter

- c. Surveillance: z.B. ARS (Antibiotika-Resistenz-Surveillance) (Robert Koch-Institut, 2016), SARI (Surveillance der Antibiotika-Anwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen) (Schroeren-Boersch, 2016), KISS (Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System) (Institut für Hygiene und Umweltmedizin, 2016), DART (Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie) (Bundesministerium für Gesundheit, 2011), PEG (Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., 2016), EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) (ECDC, 2016)
- d. Durchführung von Hygiene- und Isolierungsmaßnahmen
- e. Informationsweitergabe (innerhalb der Einrichtung und bei Entlassung)
- f. Antibiotikamanagement.

Es existieren keine speziellen, einheitlichen Empfehlungen für Hygienemaßnahmen, außer denen der bekannten Basishygiene, die allgemein zur Kontrolle der Transmission von Erregern dienen soll (Schrauder und Vonberg, 2009; Tacconelli *et al.*, 2014). Eine der wichtigsten und am einfachsten durchzuführenden Maßnahmen ist die alkohol-basierte, hygienische Händedesinfektion (siehe „Five Moments“ unter „1.2.4 Kolonisation und Übertragung“) (Gastmeier, 2012; Tacconelli *et al.*, 2014; Ghebremedhin, 2012; Kruse und Dettenkofer, 2010). Ergänzende Hilfsmittel der Hygiene sind Handschuhe, Mund-Nasen-Schutz und Schutzkittel (Noll *et al.*, 2012; Tacconelli *et al.*, 2014). Das Ausmaß der angewandten Maßnahmen ist abhängig von der Erregerspezies, den Resistenzen und dem Risiko des Patienten (Hagel *et al.*, 2013). Die Umgebung eines infizierten Patienten soll regelmäßig gereinigt und desinfiziert, kontaminierte Gegenstände korrekt entsorgt bzw. aufbereitet werden (Noll *et al.*, 2012; Tacconelli *et al.*, 2014). Zu den speziellen Maßnahmen der Transmissionsprävention zählt die Zimmerisolierung (Hagel *et al.*, 2013). Die KRINKO empfiehlt die Isolierung des Patienten in einem Einzelzimmer beim Vorliegen eines 4MRGN. Bei 3MRGN trifft dies nur auf Risikopatienten zu, z.B. auf Intensivstationen (Gastmeier, 2012). Invasive Eingriffe, bei denen Fremdmaterial eingesetzt wird, sollen generell unter einer strengen Indikation durchgeführt werden, da sie das Infektionsrisiko erhöhen

(Schrauder und Vonberg, 2009). Die Einhaltung der genannten Hygienemaßnahmen wird empfohlen, bis drei aufeinanderfolgende mikrobiologische Untersuchungen negativ sind, wobei der Patient nicht mehr unter einer antibiotischen Therapie stehen darf (Kola, 2003; Tacconelli *et al.*, 2014).

Die restriktive Anwendung von Antibiotika ist von großer Bedeutung im Kampf gegen die zunehmende Resistenzentwicklung von Bakterien (Hagel *et al.*, 2013; Ghebremedhin, 2012; Tacconelli *et al.*, 2014). Dies wird vor allem durch die Annahme unterstützt, dass 50 % aller Antibiotikaverordnungen unnötig oder nicht angemessen sind, was die Selektion resistenter Bakterien fördert. „Antibiotic Stewardship“ (ABS Initiative Deutschland) ist ein Programm, das die rationale Verordnung von Antibiotika unterstützt und hierfür regelmäßig Richtlinien erarbeitet. Die Initiative bemüht sich um eine nachhaltige Verbesserung der Qualität der Antibiotikatherapie durch eine angemessene Dauer, Applikationsform und Dosierung. Das beste Ergebnis soll mit einer möglichst geringen Dosis und toxischen Wirkung für den Patienten erreicht werden. Das zu Beginn verabreichte Breitbandantibiotikum muss so bald wie möglich auf ein schnell wirksames Antibiotikum gewechselt werden, das gezielt auf den Erreger und seine Resistenzen abgestimmt ist. Ein weiterer wichtiger Aspekt im Rahmen des Antibiotikamanagements ist die Dauer einer Antibiotikaphylaxe, die 24 Stunden nicht überschreiten darf und auch nur umsichtig eingesetzt werden soll. Generell muss auf eine strenge Indikationsstellung der Antibiotika Wert gelegt werden, denn die restriktive Handhabung der Antibiotika verringert das Risiko der Selektion multiresistenter Bakterien (Hagel *et al.*, 2013; Ghebremedhin, 2012).

1.3 Epidemiologie und Resistenzsituation in Europa und Deutschland

Laut ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) stellen die zunehmenden Resistenzen von Bakterien gegenüber Antibiotika eines der wichtigsten Gesundheitsprobleme in Europa dar (Scharlach *et al.*, 2011; Pop-Vicas und Opal, 2014). Es besteht allerdings eine große Varianz bezüglich der Resistenzraten, was von der Bakterienspezies, der Antibiotikaklasse sowie der geografischen Lage abhängig ist (**Abbildung 2 und Abbildung 3**).

Antibiotikaresistenzen nehmen von Norden nach Süden und von Westen nach Osten zu (ECDC, 2014; Luft und Dettenkofer, 2010; Brolund, 2014). Die Unterschiede bestehen zwischen den Ländern, aber auch innerhalb eines Landes zwischen verschiedenen Regionen, Krankenhäusern und Patientengruppen (Kola; Schrauder und Vonberg, 2009; Livermore, 2012; Tacconelli *et al.*, 2014; Pop-Vicas und Opal, 2014). Sie sind auf Differenzen im Gebrauch von Antibiotika, in der Durchführung von Maßnahmen zur Infektionskontrolle und in den hygienischen Standards zurückzuführen. Auch die Bevölkerungsdichte, der wirtschaftliche Status und Risikofaktoren spielen eine Rolle (ECDC, 2014; Tacconelli *et al.*, 2014).

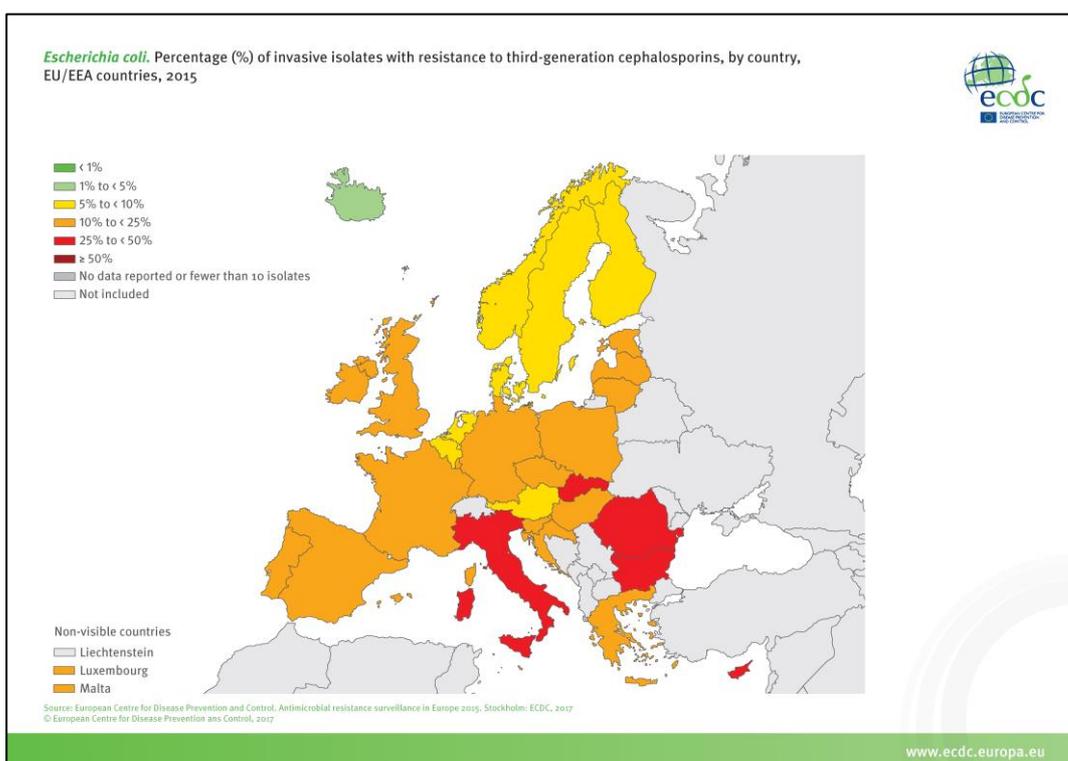


Abbildung 2: Resistenzraten (in Prozent) von *E. coli* gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation in invasiven Isolaten (Blut und Liquor) im Jahr 2015, nach Ländern

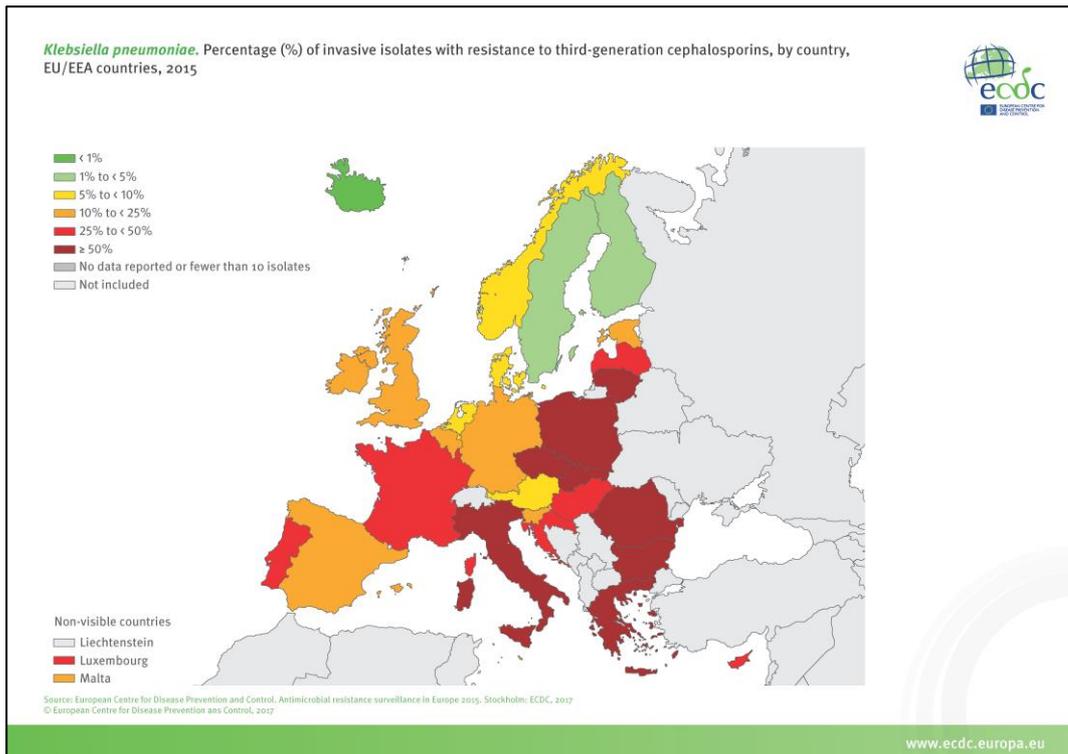


Abbildung 3: Resistenzraten (in Prozent) von *K. pneumoniae* gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation in invasiven Isolaten (Blut und Liquor) im Jahr 2015, nach Ländern

Abbildungen 2 und 3 sind aus www.ecdc.europa.eu entnommen (Zugriff am 08.05.2016).

Wichtige antibiotikaresistente Bakterien sind unter dem Akronym ESKAPE zusammengefasst: *E. faecium* (*Enterococcus faecium*), *S. aureus* (*Staphylococcus aureus*), *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa* und *Enterobacter* spp. Wie diese Bakterien bereits vermuten lassen, war in den letzten Jahren die zunehmende Resistenz der gramnegativen Bakterien auffallend, wohingegen in den 20 Jahren zuvor grampositive Bakterien dominierten (Pop-Vicas und Opal, 2014). Insbesondere bei *E. coli* und *K. pneumoniae* traten Resistenzen gegenüber wichtigen Antibiotikaklassen auf (**Tabelle 4**). Cephalosporine der dritten Generation waren von besonders großem Ausmaß betroffen. Die meisten der Isolate waren ESBL-positiv und zeigten zusätzliche Resistenzen (ECDC, 2014; Tacconelli *et al.*, 2014). Die zweithäufigste Ursache für eine Resistenz gegenüber Cephalosporinen war eine AmpC-Produktion (Robert Koch-Institut, 2007). Hinzu kam der Anstieg von Resistenzen gegenüber Fluorchinolonen, Aminoglykosiden und Carbapenemen. Was die wichtigsten grampositiven Antibiotika-resistenten

Bakterien betrifft, war die MRSA-Rate in Europa von 2010 bis 2013 deutlich gesunken, die von VRE dagegen gestiegen. Nichtsdestotrotz ist MRSA in Europa mit einer Rate von 18 % (bevölkerungsgewichteter Mittelwert im Jahr 2013) nicht zu vernachlässigen (ECDC, 2014). Auf Intensivstationen haben die gramnegativen Bakterien inzwischen die grampositiven in der Anzahl der verursachten Infektionen übertroffen (Pop-Vicas und Opal, 2014).

Tabelle 4: Resistenzraten (in Prozent) von *E. coli* und *K. pneumoniae* gegenüber verschiedenen Antibiotika in invasiven Isolaten (Blut und Liquor) in der Europäischen Union^a von 2010 bis 2015

| <i>E. coli</i> | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 |
|---|------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Aminopenicilline | 57,7 | 57,8 | 57,5 | 57,8 | 57,2 | 57,2 |
| Fluorchinolone | 22,7 | 22,5 | 22,3 | 22,5 | 22,5 | 22,8 |
| 3GC^b | 9,5 | 9,6 | 11,9 | 12,6 | 12,0 | 13,1 |
| Aminoglykoside | 9,4 | 9,6 | 10,4 | 9,9 | 9,7 | 10,4 |
| Carbapeneme | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 0,2 | 0,1 | 0,1 |
| Fluorchinolone + 3GC + Aminoglykoside | 4,3 | 3,8 | 4,9 | 4,6 | 4,7 | 5,3 |

| <i>K. pneumoniae</i> | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Fluorchinolone | 23,4 | 25,4 | 25,1 | 29,2 | 28,6 | 29,7 |
| 3GC^b | 22,8 | 24,2 | 25,6 | 30,0 | 29,3 | 30,3 |
| Aminoglykoside | 18,5 | 20,9 | 22,2 | 24,5 | 22,4 | 22,5 |
| Carbapeneme | 4,6 | 5,8 | 6,2 | 8,3 | 7,1 | 8,1 |
| Fluorchinolone + 3GC + Aminoglykoside | 15,2 | 17,0 | 18,3 | 20,9 | 19,1 | 18,6 |

^a Alle 28 Mitgliedsstaaten der Europäischen Union und zwei des Europäischen Wirtschaftsraumes (Norwegen und Island)

^b 3GC = Cephalosporine der dritten Generation

Die Tabelle beinhaltet Daten des ECDC (2014) und ECDC (2017).

Die geografischen Unterschiede zeigen sich auch bei ESBL-produzierenden Bakterien. So beträgt die ESBL-Rate unter *E. coli* und *Klebsiella* spp. in Südeuropa über 30 %, in Nordeuropa dagegen nur 5-10 % (Livermore, 2012).

Die höchsten Zahlen ESBL-produzierender *K. pneumoniae* wurden in Osteuropa berichtet (Paterson *et al.*, 2004). Dennoch war allgemein betrachtet in den letzten zehn bis fünfzehn Jahren eine einheitliche, ansteigende Tendenz ESBL-produzierender Bakterien festzustellen (Haenle *et al.*, 2011; Treccarichi *et al.*, 2012; Frakking *et al.*, 2013). Bis heute sind hunderte von ESBL-Enzymen bekannt (ECDC, 2014). In Europa ist CTX-M-15 von größter Dominanz (Livermore, 2012; ECDC, 2014; Brolund, 2014; Tinelli *et al.*, 2012), am häufigsten bei *E. coli* und *K. pneumoniae* (Brolund, 2014). ESBL-produzierende Bakterien waren zu Beginn vor allem bei hospitalisierten Patienten auf Intensivstationen und bei Krankenhaus-assoziierten Infektionen von Bedeutung. Inzwischen sind sie zunehmend in der gesunden Allgemeinbevölkerung zu finden (Schrauder und Vonberg, 2009; Brolund, 2014; Vardakas *et al.*, 2012; Treccarichi *et al.*, 2012; Robert Koch-Institut, 2007; Frakking *et al.*, 2013) und stellen wie MRSA im ambulanten Bereich weltweit eine Herausforderung dar (Ghebremedhin, 2012). Der verstärkte Einsatz von Carbapenemen in Europa, der dem Anstieg ESBL-produzierender Bakterien folgte, führte zur Selektion Carbapenemase-produzierender Bakterien, die für die zunehmende Carbapenem-Resistenz verantwortlich sind. Seit 2006 kam es in einigen europäischen Ländern vermehrt zu Ausbrüchen mit KPC-produzierenden Bakterien. Neben KPC sind die Metallo-Betalaktamasen VIM und NDM (**Tabelle 1**) zunehmend von Bedeutung bei hospitalisierten Patienten. Die Carbapenem-Resistenz bei *E. coli* ist allerdings im Vergleich zu *K. pneumoniae* noch sehr niedrig (**Tabelle 4**) (ECDC, 2014; Livermore, 2012; Tacconelli *et al.*, 2014). Auch in Deutschland hat die MRSA-Rate seit 2001 erfreulicherweise abgenommen. Dies unterstreicht den positiven Effekt einer verstärkten Infektionskontrolle und eines verbesserten Antibiotikaeinsatzes (Kresken, 2009). VRE ist in den Jahren 2010 bis 2013 demgegenüber signifikant gestiegen (ECDC, 2014). Ursächlich hierfür war vor allem die steigende Anzahl an Infektionen mit *Enterococcus* spp., als Folge der Verwendung neuer Antibiotika mit einer sogenannten „Enterokokkenlücke“ wie Cephalosporine. Hinzu kam die Verschiebung der Bevölkerung hin zu älteren, multimorbiden

Patienten, die eine Risikogruppe für Infektionen mit VRE darstellen (Robert Koch-Institut, 2013).

Wie in Europa ist auch in Deutschland die Zunahme ESBL-produzierender Bakterien problematisch (Kresken, 2009). Im Jahr 2001 waren nach einer Studie der PEG 0,8 % der *E. coli*- und 8,2 % der *K. pneumoniae*-Isolate in Deutschland ESBL-positiv (Kola, 2003). Eine Studie des GENARS (German Network for Antimicrobial Resistance Surveillance) zeigte ebenfalls deutlich höhere ESBL-Anteile bei *K. pneumoniae* als bei *E. coli*. Beachtlich sind die enormen Unterschiede in den Resistenzraten der *E. coli*-Isolate zwischen den einzelnen Kliniken und selbst zwischen den Fachrichtungen (Lehner *et al.*, 2009). Die Resistenzrate hat sich bei *E. coli* von 2001 bis 2008 fast verzehnfacht (1,2 % vs. 10,5 %), während bei *K. pneumoniae* ein geringerer Zuwachs festgestellt wurde (3,8 % vs. 15,1 %) (Hagel *et al.*, 2013). Laut der ARS-Studie ist das Vorkommen von ESBL-produzierenden Bakterien unter den *E. coli*-Isolaten weiterhin gestiegen (Kern, 2011) und zeigte auch im Verlauf der Jahre 2008 bis 2011 eine ansteigende Tendenz. Nach den Ergebnissen des EARS-Net befand sich Deutschland im Jahr 2010 mit der ESBL-Rate bei *K. pneumoniae* und *E. coli* im Mittelfeld von Europa (Noll *et al.*, 2012), allerdings deutlich unter Frankreich, Italien und Portugal, die Raten von 20-30 % aufwiesen (Ghebremedhin, 2012). Im ambulanten Bereich lag die Prävalenzrate von ESBL-produzierenden Bakterien unter allen Isolaten 2007 mit 6,7 % noch unter der auf Allgemein- (10,3 %) und Intensivstationen (11,4 %) (Kresken, 2009). In der Allgemeinbevölkerung sind laut ARS-Studie und weiteren Studien des RESET-Forschungsverbundes um die 7 % mit ESBL-produzierenden Bakterien besiedelt (Hagel *et al.*, 2013; Pfeifer und Eller, 2012). Die Resistenzen von *E. coli* und *K. pneumoniae* gegenüber den wichtigen Antibiotikaklassen in Deutschland im Verlauf von 2010 bis 2013 sind in der **Tabelle 5** zusammengefasst.

Tabelle 5: Resistenzraten (in Prozent) von *E. coli* und *K. pneumoniae* gegenüber verschiedenen Antibiotika in invasiven Isolaten (Blut und Liquor) in Deutschland von 2010 bis 2015

| <i>E. coli</i> | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 |
|---|------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| Aminopenicilline | 54,4 | 52,3 | 49,6 | 53,0 | 51,7 | 49,3 |
| Fluorchinolone | 24,8 | 23,7 | 21,1 | 22,1 | 20,6 | 19,5 |
| 3GC^a | 8,4 | 8,0 | 8,8 | 10,8 | 10,5 | 10,4 |
| Aminoglykoside | 8,7 | 7,6 | 7,1 | 7,0 | 6,9 | 7,2 |
| Carbapeneme | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 0,1 | < 0,1 |
| Fluorchinolone + 3GC + Aminoglykoside | 3,6 | 3,6 | 3,2 | 2,7 | 3,0 | 3,0 |

| <i>K. pneumoniae</i> | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Fluorchinolone | 14,9 | 14,1 | 13,7 | 14,8 | 12,7 | 9,6 |
| 3GC^a | 12,8 | 12,5 | 13,0 | 16,0 | 12,7 | 10,1 |
| Aminoglykoside | 10,5 | 8,9 | 8,3 | 9,6 | 7,1 | 5,5 |
| Carbapeneme | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,7 | 0,7 | 0,1 |
| Fluorchinolone + 3GC + Aminoglykoside | 7,5 | 6,9 | 6,2 | 6,9 | 5,3 | 3,1 |

^a 3GC = Cephalosporine der dritten Generation

Die Tabelle beinhaltet Daten des ECDC (2014) und ECDC (2017).

1.4 Weltweite Probleme durch die Resistenz gramnegativer Bakterien

Der weltweite Anstieg multiresistenter, gramnegativer Bakterien schränkt die Wirksamkeit der zur empirischen Therapie standardmäßig eingesetzten Antibiotika zunehmend ein. Dies steigert die Verwendung von Breitspektrum-Antibiotika wie Carbapeneme und setzt auch diese der Gefahr der zunehmenden Resistenzbildung aus (Livermore, 2012). Die daraus resultierende höhere Rate an nicht wirksamen Therapien und an verspätet eingesetzten wirksamen Therapien steigert die Morbidität und Mortalität von infizierten Patienten (Trecarichi *et al.*, 2012; Brolund, 2014; Livermore, 2012;

ECDC, 2014; Rottier *et al.*, 2012; Tacconelli *et al.*, 2014; Pop-Vicas und Opal, 2014; Tumbarello *et al.*, 2007). Das ECDC veröffentlichte Zahlen von geschätzten 25.000 Toten pro Jahr in Europa aufgrund von Infektionen mit Antibiotika-resistenten Bakterien (ECDC, 2014). Bei Risikopatienten wie Neugeborenen können ESBL-produzierende Bakterien zu fatalen Folgen führen. Als Beispiel wäre die Verbreitung eines CTX-M-15-produzierenden *K. pneumoniae*-Stammes auf einer neonatologischen Intensivstation in Bremen im Jahr 2011 zu nennen, dessen Infektion mehrere Frühgeborene nicht überlebten (Pfeifer und Eller, 2012; Ghebremedhin, 2012). ESBL-produzierende Bakterien stellen jedoch nicht nur für Risikopatienten und den intensivmedizinischen Bereich eine ernst zu nehmende Bedrohung dar, sondern auch für die operativen Fachgebiete (Lehner *et al.*, 2009) und den ambulanten Bereich (Luft und Dettenkofer, 2010). Des Weiteren ist im Zusammenhang mit der zunehmenden Antibiotikaresistenz die wirtschaftliche Belastung für das Gesundheitssystem zu betrachten. Der mangelnde Therapieerfolg, der Einsatz von Reserveantibiotika, die längeren Krankenhausaufenthalte und die intensiven Hygienemaßnahmen führen zu hohen Kosten (Livermore, 2012; Treçarichi *et al.*, 2012; Brolund, 2014; ECDC, 2014; Scharlach *et al.*, 2011; Gastmeier *et al.*, 2012).

Letztendlich hat der beobachtete Trend der ESBL-Produktion, aufgrund der mangelnden Therapieoptionen und ihrer Folgen, schwerwiegende Auswirkungen auf den Outcome infizierter Patienten und erfordert dringend neue alternative Substanzen (Rottier *et al.*, 2012). Um die Empfindlichkeit gegenüber vorhandenen Antibiotika bestmöglich zu erhalten, soll die Dauer der empirischen Therapie kurzgehalten und so schnell wie möglich eine angepasste Antibiotikatherapie gestartet werden (Livermore, 2012). Darüber hinaus fordert die Situation eine enge Zusammenarbeit zwischen den Ländern, um die Problematik auf internationaler Ebene anzugehen (ECDC, 2014).

1.5 Das INCREMENT Projekt

Diese Studie ist Teil *des INCREMENT Projektes*, einer multizentrischen und multinationalen, retrospektiven Studie. Es nahmen 37 Krankenhäuser der Maximalversorgung aus zwölf Ländern teil (siehe Teilnehmerliste im Anhang

Seite 85). Ziel des *INCREMENT Projektes* war es, die Effizienz verschiedener Antibiotikasubstanzen in der Therapie der durch ESBL- oder Carbapenemase-produzierende Bakterien verursachten Sepsis zu evaluieren. Für dieses Projekt wurden Patienten, die an einer klinisch signifikanten Sepsis mit ESBL- oder Carbapenemase-produzierenden Enterobacteriaceae im Zeitraum von Januar 2004 bis Dezember 2013 litten, erfasst. Die gesammelten Daten aus den Patientenakten beinhalteten Informationen vom Zeitpunkt der Diagnose der Sepsis bis zu 30 Tage danach. Die vorliegende Studie basiert auf der Datenerhebung für das *INCREMENT Projekt*, wobei die Zeitspanne auf 2000 bis 2013 erweitert wurde und die Daten dementsprechend ergänzt wurden. Folgende drei Publikationen wurden bereits im Rahmen des *INCREMENT Projektes* veröffentlicht:

- Gutiérrez-Gutiérrez, B. and INCREMENT investigators (Riemenschneider, F.): Ertapenem for the treatment of bloodstream infections due to ESBL-producing Enterobacteriaceae: a multinational pre-registered cohort study, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2016, 71(6): 1672-80
- Gutiérrez-Gutiérrez, B. and INCREMENT investigators (Riemenschneider, F.): A predictive model of mortality in patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, *Mayo Clinic Proceedings*, 2016, 91(10): 1632-1371
- Gutiérrez-Gutiérrez, B. and INCREMENT investigators (Riemenschneider, F.): Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study, *The Lancet Infectious Diseases*, 2017, 17(7): 726-734

1.6 Zielsetzung und Fragestellung

Diese Studie setzt sich mit der Epidemiologie und den klinischen Aspekten von Infektionen mit ESBL-produzierenden Bakterien auseinander. Die Daten vom UKT (Universitätsklinikum Tübingen) von 2000 bis 2013 werden im internationalen Vergleich anhand der Daten des INCREMENT Projektes betrachtet. Wie in der Literatur beschrieben, wird im beobachteten Zeitraum ein Anstieg von ESBL-produzierenden Bakterien erwartet. Neben der ESBL-Rate werden auch die Charakteristika der Patienten und ihr Risiko für eine Infektion mit ESBL-produzierenden Bakterien näher beleuchtet. Ziel dieser Studie ist es außerdem, Limitationen und Wirksamkeiten verschiedener Antibiotika bei Sepsen mit ESBL-produzierenden Bakterien zu beurteilen. Die Wirksamkeit der Antibiotika wird anhand des Outcomes beurteilt, der durch die Heilungsrate sowie die Mortalität bestimmt wird. Darüber hinaus soll die Annahme bewiesen werden, dass eine nicht angemessene empirische Therapie zu einer gesteigerten Mortalität führt. Neben der Mortalitätsrate werden die Risikofaktoren der Patienten für eine erhöhte Mortalität betrachtet und die Assoziation der Therapie mit der Mortalität genauer untersucht.

Als langfristiges Ziel soll diese Studie einen Beitrag zur Prävention der zunehmenden Ausbreitung und zur Senkung der Mortalität von Infektionen mit ESBL-produzierenden Bakterien leisten, indem sie Informationen über die Risikofaktoren, das Outcome und die mögliche antibiotische Behandlung liefert und für ein besseres Verständnis im Umgang mit ESBL-produzierenden Bakterien sorgen soll.

2 Studiendesign und Methoden

Im folgenden Kapitel werden die Einschlusskriterien der Patienten für diese Studie und die Zielvariablen erläutert. Dieser Abschnitt enthält außerdem Informationen über die Datenerhebung und die statistische Analyse. Zudem werden die erhobenen Variablen definiert. Abschließend wird ein Überblick über das Patientenkollektiv gegeben.

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Aus der Datenbank des UKTs wurden alle Fälle mit einer ESBL-positiven Blutkultur von Januar 2000 bis Dezember 2013 erfasst. Rückfälle innerhalb von drei Monaten wurden nicht beachtet und pro Patientenfall zählte nur eine ESBL-positive Blutkultur. Um den Einfluss der empirischen Therapie zu analysieren, wurde aus dem Gesamtkollektiv eine empirische Therapie-Kohorte gebildet. Außerdem wurden die Subgruppen der Überlebenden und Verstorbenen miteinander verglichen, um die Prädiktoren der Mortalität zu identifizieren. Als Zielvariablen wurden die Heilungs- und Verbesserungsrate am Tag 14 sowie die Mortalitätsrate am Tag 30, jeweils bezogen auf den Tag der Blutabnahme, festgelegt. Die sekundären Endpunkte bezogen sich auf die klinische Verbesserung oder Heilung nach 7 und 30 Tagen und die Mortalität nach 7 und 14 Tagen.

2.2 Methoden

2.2.1 Datenerhebung

Die Fälle der Patienten mit ESBL-positiven Blutkulturen wurden mit Hilfe des Statistik- und Analysesystems HyBASE® 6.0 ermittelt. HyBASE® 6.0 verbindet die Patientenakten mit den mikrobiologischen Befunden und ermöglicht die Erfassung der Epidemiologie von multiresistente Bakterien gemäß §23 des Infektionsschutzgesetzes (epiNET AG). Die Suche über HyBASE® 6.0 ergab 61 Einträge für ESBL-positive Blutkulturen im Zeitraum vom 01. Januar 2000 bis zum 31. Dezember 2013 am UKT. Davon erfüllten 30 Blutkulturen die Kriterien

des *INCREMENT Projektes* und wurden dementsprechend in die Online-Datenbank des *INCREMENT Projektes* eingegeben. Das Krankenhausinformationssystem i.s.h.med®, das unter anderem von T-Systems der Deutschen Telekom AG mitentwickelt wurde, stellte die Grundlage der Datenerhebung dar. Es dient im Rahmen des Patientenmanagements der digitalen Dokumentation, Koordination, Kommunikation und Auswertung und beinhaltet Informationen über Stammdaten, Arztbriefe, Operationsberichte, Untersuchungsbefunde, Pflegedokumentationen und Laborbefunde (Deutsche Telekom AG). Es wurden jeweils die folgenden Falldaten erhoben: das Alter, der Schweregrad der akuten (Pitt-Score) und chronischen Grunderkrankungen (McCabe- und Charlson-Index), die Krankenhausabteilung, die Bakterienspezies, der Erwerb der Infektion, die Infektionsquelle sowie die empirische und definitive Therapie. Darüber hinaus wurden das Geschlecht, die Ethnie, das Aufnahmedatum in das Krankenhaus, das Abnahmedatum der Blutkultur (als Tag 0 definiert), der Todestag oder der Tag der Entlassung aus dem Krankenhaus und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes erfasst.

2.2.2 Definitionen

Der Pitt-Score (***Tabelle 6***) sollte den akuten Gesundheitszustand der Patienten vor dem Beginn der Therapie erfassen. Eine Punktzahl von mehr als vier Punkten ist allgemein als schwerkrank zu werten (Feldman *et al.*, 2009). Die chronischen Erkrankungen wurden unter Zuhilfenahme des Charlson-Index gewertet. Hierfür wurden neunzehn Grunderkrankungen betrachtet und in Abhängigkeit der Schwere hinsichtlich des Mortalitätsrisikos unterschiedlich gewichtet (***Tabelle 7***) (Charlson *et al.*, 1987; Souza *et al.*, 2008). Der McCabe Index bezieht sich ebenfalls auf die Mortalität. Unter Einbeziehung der chronischen Grunderkrankungen wurden die Fälle entsprechend des McCabe-Index in drei Gruppen (0-2) klassifiziert: 0 = nicht tödlich (keine Grunderkrankung bzw. mit der Krankheit in Verbindung stehender Tod in den nächsten fünf Jahren nicht zu erwarten), 1 = tödlich verlaufend (Tod innerhalb der nächsten fünf Jahre sehr wahrscheinlich) und 2 = rasch tödlich (fataler Verlauf mit hoher Wahrscheinlichkeit innerhalb eines Jahres zu sterben) (Mora-Rillo *et al.*, 2015). Seit 2016 existiert mit dem SOFA-Score (Sepsis-related

Organ Failure Assessment Score) eine neue Sepsis-Einteilung, die die unspezifischen SIRS-Kriterien ersetzen soll. Im Mittelpunkt stehen hier Organdysfunktionen als Folge der Sepsis (Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2016). In dieser Studie wird noch die Einteilung in Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock verwendet (**Tabelle 8**), bezogen auf den Zeitpunkt vor dem Beginn der antibiotischen Therapie.

Tabelle 6: Pitt-Score

| | | |
|-----------------------------|---|---|
| Temperatur | • 36,1-38,9 °C | 0 |
| | • 35,1-36 °C und 39-39,9 °C | 1 |
| | • ≤ 35 °C oder ≥ 40 °C | 2 |
| Hypotension | • Abfall des RR _{syst} ^a von > 30 mmHg und des RR _{diast.} ^b von > 20 mmHg oder | 2 |
| | • Einsatz von intravenösen Vasopressoren erforderlich oder | |
| | • RR _{syst.} < 90 mmHg | |
| Mechanische Beatmung | | 2 |
| Herzstillstand | | 4 |
| Bewusstseinszustand | • Aufmerksam | 0 |
| | • Desorientiert | 1 |
| | • Stuporös | 2 |
| | • Komatös | 4 |

^a RR_{syst} = systolischer Blutdruck

^b RR_{diast} = diastolischer Blutdruck.

Die Informationen über den Pitt-Score wurden aus Artikeln von Feldman et al. (2009) und Al-Hasan et al. (2013) gesammelt.

Tabelle 7: Gewichtungen der Erkrankungen für den Charlson-Komorbiditäts-Index

| | |
|------------------|---|
| Jeweils 1 Punkt | Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Demenz, chronische Lungenerkrankung, Kollagenose, Ulkuskrankheit, leichte Lebererkrankung, Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden) |
| Jeweils 2 Punkte | Hemiplegie, mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung, Diabetes mellitus mit Endorganschäden, Tumorerkrankung, Leukämie, Lymphom |
| Jeweils 3 Punkte | Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung |
| Jeweils 6 Punkte | Metastasierter und solider Tumor, AIDS |

Die Tabelle wurde übersetzt aus Charlson et al. (1987).

Tabelle 8: Einteilung der Infektion nach Schweregrad

| | |
|--|--|
| SIRS^a (mindestens 2 Kriterien) | <ul style="list-style-type: none"> • Fieber ($\geq 38\text{ °C}$) oder Hypothermie ($\leq 36\text{ °C}$) • Tachykardie ($\geq 90/\text{min}$) • Tachypnoe (Atemfrequenz $\geq 20/\text{min}$) oder Hyperventilation ($P_a\text{CO}_2^b \leq 32\text{ mmHg}$) • Leukozytose ($\geq 12.000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4.000/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile |
| Sepsis | <ul style="list-style-type: none"> • SIRS + Nachweis der Infektion (mikrobiologisch oder klinisch) |
| Schwere Sepsis (Sepsis + mindestens 1 Kriterium) | <ul style="list-style-type: none"> • Sepsis + • Akute Organdysfunktion (respiratorisch, Niere, Leber, neurologisch, hämatologisch) • Hypotension ($\text{RR}_{\text{syst.}}^c \leq 90\text{ mmHg}$, Abnahme von $\geq 40\text{ mmHg}$ des MAD^d) • Metabolische Azidose (Laktat $> 1,5$-fach des Referenzbereichs) |
| Septischer Schock | <ul style="list-style-type: none"> • Sepsis + • Bestehende Hypotonie ≥ 1 Stunde trotz adäquater Volumengabe |

^a SIRS=Systemisches inflammatorisches Responsesyndrom

^b $P_a\text{CO}_2$ =arterieller Kohlenstoffdioxid-Partialdruck

^c $\text{RR}_{\text{syst.}}$ =systolischer Blutdruck

^d MAD=mittlerer arterieller Druck.

Die Tabelle wurde in Anlehnung an eine Tabelle aus Hagel und Brunkhorst (2011) erstellt und mit Informationen aus Bone et al. (1992) ergänzt.

Die Infektion wurde als nosokomial gewertet, wenn zwischen dem Tag der Blutabnahme und der Aufnahme in das Krankenhaus mehr als 48 Stunden lagen oder die Symptome der Infektion in weniger als 48 Stunden nach der Entlassung aus einem Krankenhaus auftraten. Ansonsten handelte es sich um eine ambulant erworbene Infektion. Wenn der Patient in den letzten drei Monaten eine medizinische Behandlung erhalten hatte oder in einer Einrichtung untergebracht war, wurde die Infektion als Therapie-assoziiert bezeichnet. Dazu zählten akutes Pflegeheim, Langzeit-Pflegeeinrichtung, spezialisierte häusliche Pflege, Betreuung in einer Tagesklinik, Dialyse, Operationen und jede Form von invasiven Eingriffen. Falls in der Akte mit der gestellten Diagnose der Infektion keine Information über die Infektionsquelle zu finden war, wurden für deren Bestimmung klinische und mikrobiologische Hinweise herangezogen.

Die antibiotische Behandlung wurde als Monotherapie betrachtet, wenn keine zweite Substanz mit einer intrinsischen Aktivität gegen gramnegative Bakterien (inklusive Penicilline, Cephalosporine, Monobactame, Fluorchinolone,

Aminoglykoside, Trimethoprim/Sulfomethoxacol, Fosfomycin oder Colistin) gleichzeitig verabreicht wurde, unabhängig von der getesteten Empfindlichkeit. Die empirische Therapie wurde als diejenige definiert, die ohne konkreten Nachweis des Erregers eingesetzt wurde und lediglich auf einem Erregerverdacht beruhte. Sobald die Ergebnisse des Antibiogramms vorlagen, wurde das Antibiotikum auf den Erreger angepasst, was als gezielte Therapie bezeichnet wurde. Entsprach die empirische Therapie der gezielten und war der Zeitpunkt des fertigen Antibiogramms unklar, wurde mit einer empirischen Therapiedauer von 48 Stunden gerechnet. Das Ergebnis der Antibiotika-Resistenzbestimmung wurde in sensibel, intermediär und resistent eingestuft. Die empirische Therapie galt als angemessen, wenn das Bakterium sensibel gegen das verabreichte Antibiotikum getestet wurde. Bei einer intermediären oder resistenten Empfindlichkeit wurde die empirische Therapie als nicht angemessen eingestuft. Für die empirische und gezielte Therapie wurden jeweils bis zu drei Antibiotika erfasst. Die Therapiedauer wurde aus dem Datum des Beginns und des Absetzens des Antibiotikums berechnet. Wenn möglich, wurde der Grund für das Absetzen der empirischen Therapie bestimmt (Antibiogramm, keine Verbesserung, Ende der Therapie oder anderer Grund). Außerdem wurde die Dosisangabe der Antibiotika in Milligramm pro Zeitintervall in Stunden und die minimale Hemmkonzentration in Milligramm pro Liter angegeben.

Um das Ergebnis der Therapie zu qualifizieren, wurde der Patientenzustand 72 Stunden, 7, 14 und 30 Tage nach der Blutabnahme betrachtet und in Verbesserung, Heilung, keine Verbesserung oder Verschlechterung und Tod eingeteilt. Der Patient wurde als geheilt angesehen, wenn keine Infektionszeichen mehr vorhanden waren und die Antibiotikatherapie nicht länger erforderlich war. Eine Verbesserung zeigte sich durch die teilweise Kontrolle oder Beseitigung von infektassoziierten Symptomen. Auch das Verschwinden der Symptome, trotz notwendiger antibiotischer Therapie, sprach für eine Verbesserung. Ein gleich bleibender oder schlimmerer Patientenzustand wurde als keine Verbesserung oder Verschlechterung

bezeichnet. Der tödliche Verlauf eines Patienten zählte unabhängig der Todesursache.

Die Erreger wurden anhand der mikrobiologischen Standardtechniken identifiziert. Die Empfindlichkeiten wurden nach den EUCAST Richtlinien interpretiert. Ein intermediäres oder resistentes Ergebnis für Cefotaxim, Ceftazidim oder Cefepim wurde als Hinweis auf eine ESBL-Produktion betrachtet. Diese wurde mit dem phänotypischen Double Disk Diffusionstest (Cephalosporine der dritten Generation mit und ohne Clavulansäure) bestätigt. Die MHKs wurden im Nachhinein aus den eingefrorenen Blutkulturen mit dem Gerät VITEK® 2 (bioMérieux) konstruiert.

2.2.3 Statistik

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Statistikprogramm STATA Version 14.0 für Microsoft Windows. Die deskriptiven Daten wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit sowie dem Median als Mittelwert dargestellt. Zum Vergleich der einzelnen Subgruppen (angemessene und nicht angemessene empirische Therapie) in Bezug auf kategoriale Variablen wurde der Chi-Quadrat Test verwendet. Für die stetigen Variablen wurde das nicht-parametrische Verfahren des Median-Testes angewandt. Die univariate logistische Regression mit der Maximum-Likelihood-Schätzung diente der Untersuchung der Assoziationen von den Charakteristika der Patienten mit der Mortalität und mit der angemessenen empirischen Therapie. Dabei wurden die Subgruppen „angemessene empirische Therapie“ und „nicht angemessene empirische Therapie“ sowie „verstorben“ und „überlebt“ miteinander verglichen. Die Exponenten der Regressionskoeffizienten, die sogenannten Effekt-Koeffizienten, lieferten die Odds Ratios und das 95%-Konfidenzintervall. Die Odds Ratio diente dem Vergleich der Chancen, eine angemessene oder nicht angemessene empirische Therapie zu erhalten bzw. zu sterben oder zu überleben, jeweils bezogen auf die einzelnen untersuchten Charakteristika der Patienten. Die p-Werte wurden mittels des Wald-Testes berechnet. Für alle statistischen Tests wurde ein Fehler erster Art von 5 % akzeptiert. Dies bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit die Nullhypothese abzulehnen, obwohl sie wahr ist, maximal 5 % betragen darf ($p \leq 0,05$).

2.3 Patientenkollektiv

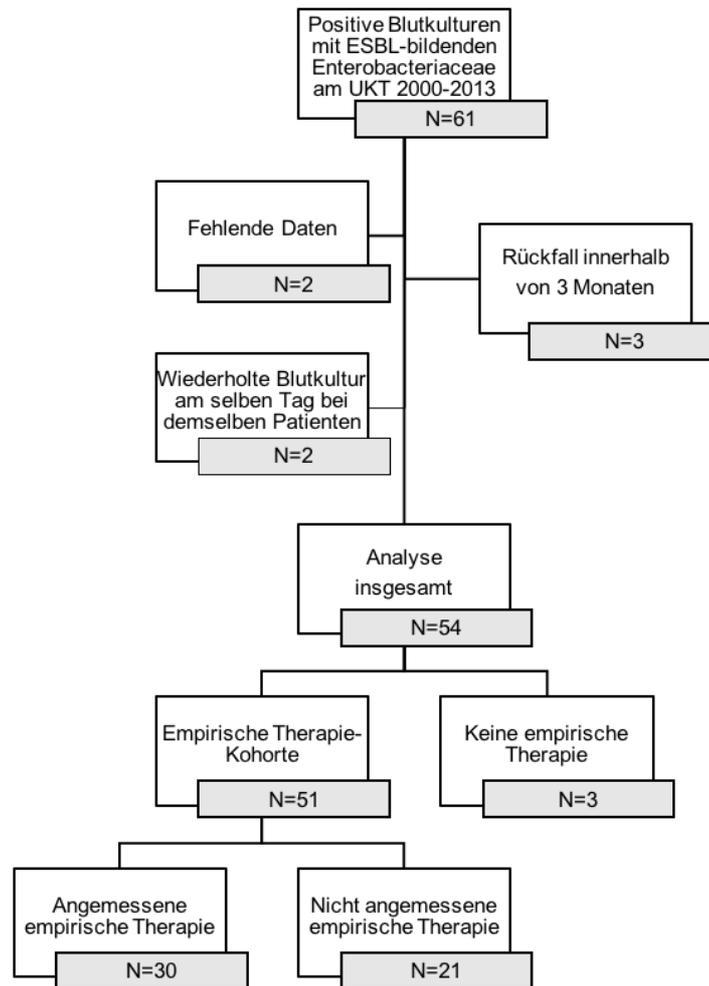


Abbildung 4: Ausgewählte Patienten am UKT von 2000 bis 2013, die an einer Blutstrominfektion mit ESBL-produzierenden Bakterien litten

Die Recherche ergab 61 ESBL-positive Blutkulturen am UKT im Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2013. Laut Definition handelte es sich bei drei Blutkulturen um einen Rückfall, da sie innerhalb von 3 Monaten nach der ersten Blutkultur bei demselben Patienten erfolgten. Definitionsgemäß wurden sie für die weitere Analyse nicht berücksichtigt. Zwei dieser Rückfälle waren auf denselben Patienten zurückzuführen. Der 84-jährige Patient litt an einem cholangiozellulärem Karzinom mit rezidivierenden Cholangiosepsen. Der dritte Rückfall geschah bei einer 74-jährigen Patientin mit einem Multiplem Myelom und einer chronischen Niereninsuffizienz. Die Infektionsquelle blieb bei ihr unbekannt. Zwei Blutkulturen waren wiederholte Blutkulturen am selben Tag bei

demselben Patienten. Aufgrund mangelnder Daten wurden zwei weitere Fälle aus den Jahren 2004 und 2011 aus der Betrachtung ausgeschlossen. Somit standen insgesamt 54 Fälle für die Analyse zur Verfügung. Von den 54 Blutkulturen waren drei derselben Person zuzuordnen. Da der Abstand jeweils über drei Monate betrug zählten sie laut Definition als eigene Fälle. Im restlichen Teil der Arbeit bezieht sich der Begriff der Patienten auf die Patientenfälle und zählt somit die drei Fälle als separate Patienten. Für die empirische Therapie-Kohorte verblieben 51 Fälle, da drei Patienten keine empirische Therapie erhielten. In einem Fall wurde bei weitgehender Beschwerdefreiheit trotz hoher Entzündungswerte zunächst das Antibiogramm abgewartet und auf eine empirische Therapie verzichtet. Ein weiterer Patient erhielt direkt die gezielte Therapie bei vorbekannter ESBL-positiver Urinkultur. Der dritte Patient bekam als empirische Therapie ein Antibiotikum, das auf einen anderen Infektfokus abzielte und keine Aktivität gegen gramnegative Bakterien aufweist. Von den 51 Patienten der empirischen Therapie-Kohorte wurden 30 (59 %) angemessen und 21 (41 %) nicht angemessen empirisch therapiert (**Abbildung 4**). Es lagen keine Informationen über die Betalaktamase-Typen der Blutkulturen am UKT vor. Nur bei einem Patienten wurde eine Carbapenemase vom Typ OXA-48 bestimmt. Ein Patient wurde zusätzlich zu ESBL auf AmpC positiv getestet.

3 Ergebnisse

3.1 Analyse der ESBL-Rate im Untersuchungszeitraum

Abgesehen von dem einen Fall im Jahr 2004, der aus der Analyse ausgeschlossen wurde, gab es keine weiteren ESBL-Fälle am UKT vor 2007. In der **Abbildung 5** sind die ESBL-positiven Blutkulturen von verschiedenen Stationen des UKTs von 2007 bis 2013 aufgezeichnet. Auf den chirurgischen Stationen hat sich die Anzahl der Fälle im Zeitraum von 2007 bis 2013 relativ konstant zwischen null und einem pro Jahr gehalten. Notaufnahme, Intensivstation und andere Stationen zeigten einen Anstieg von zwischen einem und zwei Fällen im Jahr 2007 auf sechs bis acht Fälle im Jahr 2013. Insgesamt war im Jahr 2013 die Anzahl der Fälle mit 22 mehr als fünf Mal so hoch wie im Jahr 2007 mit vier Fällen. Die größte Zunahme der ESBL-positiven Blutkulturen wurde zwischen 2012 und 2013 mit einem Anstieg von sechs auf 22 Fälle pro Jahr beobachtet.

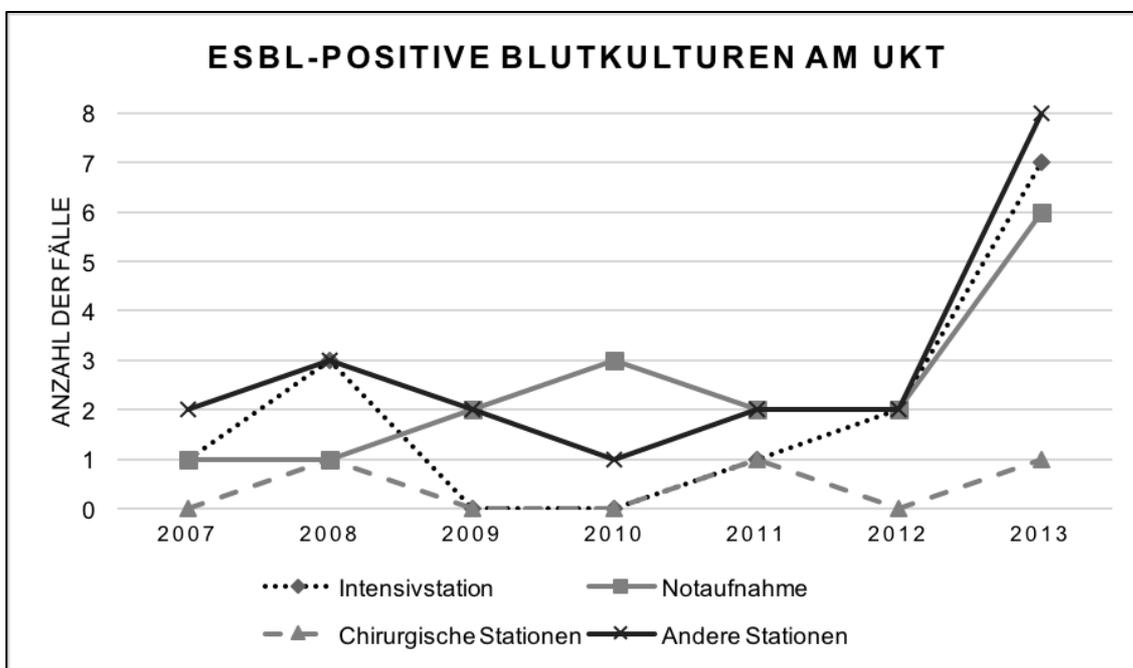


Abbildung 5: ESBL-positive Blutkulturen am UKT von 2007 bis 2013, aufgeteilt auf verschiedene Stationen

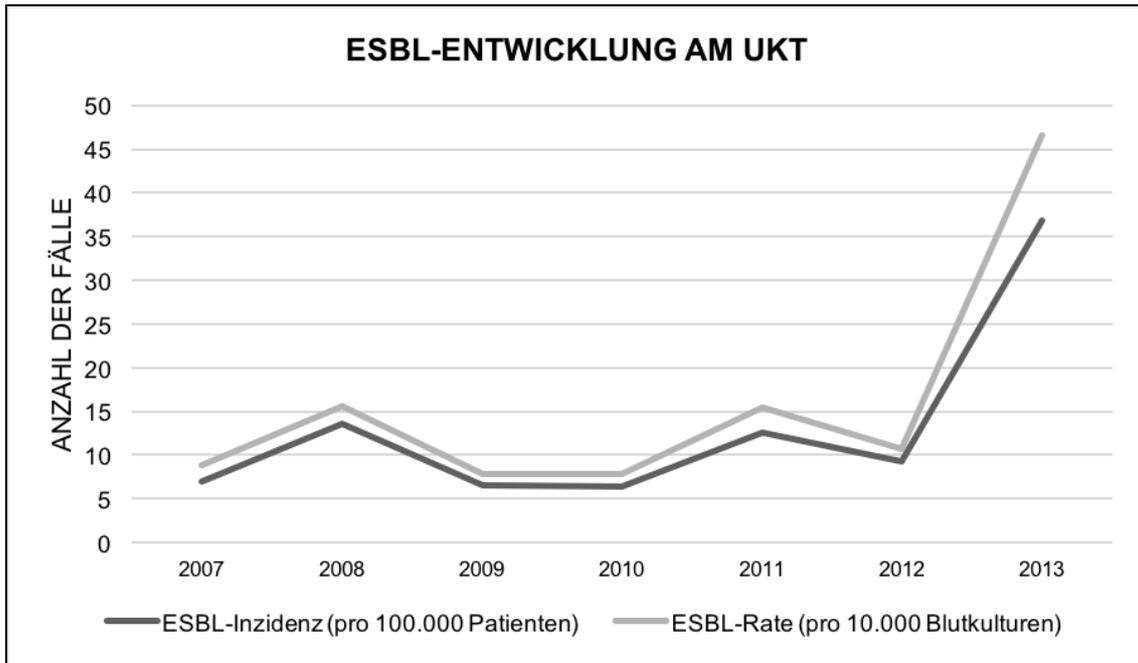


Abbildung 6: Die ESBL-Entwicklung am UKT von 2007 bis 2013

Um die Zahlen der ESBL-positiven Blutkulturen nicht nur absolut zu betrachten, wurden sie in Relation zu der Anzahl der insgesamt abgenommenen Blutkulturen am UKT gesetzt. Die ESBL-Rate stieg von neun im Jahr 2007 auf knapp 47 pro 10.000 Blutkulturen im Jahr 2013 und hat sich damit in sechs Jahren verfünffacht. Die ESBL-Inzidenz beschreibt die ESBL-positiven Blutkulturen in Bezug auf die Anzahl der aufgenommenen Patienten. Jede Neuaufnahme eines Patienten zählte separat. Im beobachteten Zeitraum ist die Inzidenz ESBL-positiver Blutkulturen am UKT von sieben auf 37 pro 100.000 Patienten ebenfalls um das Fünffache gestiegen (**Abbildung 6**). Auch die ESBL-Rate unter *E. coli* war im Jahr 2013 mit 0,19 % fast fünf Mal so hoch als im Jahr 2007 mit 0,04 %. ESBL-produzierende *K. pneumoniae* traten nur in den Jahren 2008 und 2013 mit einer Rate von 0,09 % und 0,13 % auf (**Tabelle 9**).

Tabelle 9: ESBL-Rate der positiven Blutkulturen mit *E. coli* und *K. pneumoniae* am UKT von 2007 bis 2013

| Jahr | <i>E. coli</i> | | | <i>K. pneumoniae</i> | | |
|------|--|---------------------|-----------|--|---------------------|-----------|
| | Positive Blutkulturen mit <i>E. coli</i> | davon ESBL-positive | ESBL-Rate | Positive Blutkulturen mit <i>K. pneumoniae</i> | davon ESBL-positive | ESBL-Rate |
| 2007 | 75 | 3 | 0,04 | 14 | 0 | 0 |
| 2008 | 110 | 5 | 0,05 | 23 | 2 | 0,09 |
| 2009 | 97 | 4 | 0,04 | 14 | 0 | 0 |
| 2010 | 108 | 4 | 0,04 | 13 | 0 | 0 |
| 2011 | 120 | 8 | 0,06 | 21 | 0 | 0 |
| 2012 | 96 | 6 | 0,06 | 21 | 0 | 0 |
| 2013 | 108 | 20 | 0,19 | 30 | 4 | 0,13 |

Tabelle 10: Anzahl der positiven Blutkulturen mit *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii* und *E. cloacae* von 2007 bis 2013 am UKT (nur ein Erregernachweis pro Patient pro Aufnahme)

| Jahr | <i>E. coli</i> | <i>K. pneumoniae</i> | <i>C. freundii</i> | <i>E. cloacae</i> |
|-----------|--------------------|----------------------|--------------------|-------------------|
| 2007 | 75 (76,53) | 14 (14,29) | 0 | 9 (9,18) |
| 2008 | 110 (75,86) | 23 (15,86) | 2 (1,38) | 10 (6,9) |
| 2009 | 97 (73,49) | 14 (10,61) | 5 (3,79) | 16 (12,12) |
| 2010 | 108 (79,41) | 13 (9,56) | 2 (1,47) | 13 (9,56) |
| 2011 | 120 (81,08) | 21 (14,19) | 1 (0,68) | 6 (4,05) |
| 2012 | 96 (73,85) | 21 (16,15) | 1 (0,77) | 12 (9,23) |
| 2013 | 108 (74,48) | 30 (20,69) | 1 (0,69) | 6 (4,14) |
| Insgesamt | 714 (76,45) | 136 (14,56) | 12 (1,28) | 72 (7,71) |

Die Daten repräsentieren die Anzahl (%) der Patientenfälle.

3.2 Charakteristika der Patienten

Mehr als die Hälfte der Infektionen (57 %) wurde ambulant erworben, wovon wiederum die Mehrheit (61 %) Therapie-assoziiert war. Die Harnwege waren mit 43 % die häufigste Infektionsquelle. Bei zwanzig Prozent blieb die Infektionsquelle unbekannt. Von den 54 ESBL-Fällen zwischen 2007 und 2013 war die häufigste getestete Bakterienspezies *E. coli* mit 85 %. *K. pneumoniae* war in 11 % der verursachende Erreger. Knapp 32 % der ESBL-positiven Blutkulturen wurden in der Notaufnahme entnommen und 26 % auf Intensivstationen. Der größte Teil der Patienten (37 %) befand sich zum Zeitpunkt der Blutabnahme auf anderen Stationen. Nach der SIRS-Einteilung litten 57 % der Patienten an einer Sepsis und 43 % an einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock. Der mediane Krankenhausaufenthalt aller Patienten betrug vierzehn Tage (**Tabelle 11**).

Tabelle 11: Charakteristika der Patienten mit positiver Blutkultur mit ESBL-produzierenden Enterobacteriaceae am UKT von 2007 bis 2013

| | Insgesamt (N = 54) | Angemessene empirische Therapie (N = 30) | Nicht angemessene empirische Therapie (N = 21) |
|--|-------------------------------|---|--|
| Alter in Jahren, Median (IQR) | 60,5 (48-73) | 60,5 (48-72) | 59 (46-73) |
| 0-14 | 3 (5,56) | | |
| 15-29 | 1 (1,85) | | |
| 30-44 | 5 (9,26) | | |
| 45-59 | 16 (29,63) | | |
| 60-74 | 19 (35,19) | | |
| 75-90 | 10 (18,52) | | |
| Männliches Geschlecht | 34 (62,96) | 17 (56,67) | 15 (71,43) |
| Enterobacteriaceae | | | |
| <i>E. coli</i> | 46 (85,19) | 29 (96,67) | 15 (71,43) |
| <i>K. pneumoniae</i> | 6 (11,11) | 1 (3,33) | 4 (19,05) |
| <i>C. freundii</i> | 1 (1,85) | 0 | 1 (4,76) |
| <i>E. cloacae</i> | 1 (1,85) | 0 | 1 (4,76) |
| Erwerb | | | |
| Nosokomial | 23 (42,59) | 12 (40,00) | 9 (42,86) |
| Ambulant | 31 (57,41) | 18 (60,00) | 12 (57,14) |
| Therapie-assoziiert | 19 (61,29) | 10 (55,56) | 8 (66,67) |
| Infektionsquelle | | | |
| Harnwege | 23 (42,59) | 13 (43,33) | 8 (38,10) |
| Gallenwege | 8 (14,81) | 3 (10,00) | 5 (23,81) |
| Intraabdominal | 7 (12,96) | 3 (10,00) | 3 (14,29) |
| ZNS | 1 (1,85) | 1 (3,33) | 0 (0) |
| Pneumonie | 1 (1,85) | 1 (3,33) | 0 (0) |
| Haut und Weichteile | 1 (1,85) | 0 (0) | 1 (4,76) |
| Andere | 2 (3,70) | 1 (3,33) | 1 (4,76) |
| Unbekannt | 11 (20,37) | 8 (26,67) | 3 (14,29) |
| Krankenhausabteilung | | | |
| Intensivstation | 14 (25,93) | 9 (30,00) | 5 (23,81) |
| Notaufnahme | 17 (31,48) | 9 (30,00) | 8 (38,10) |
| Chirurgische Station | 3 (5,56) | 1 (3,33) | 1 (4,76) |
| Andere Stationen | 20 (37,04) | 11 (36,67) | 7 (33,33) |
| Charlson-Index | | | |
| Median (IQR) | 2 (1-4) | 2 (1-4) | 2 (2-4) |
| McCabe-Score | | | |
| Median (IQR) | 1 (0-1) | 1 (0-1) | 1 (0-2) |
| Pitt-Score | | | |
| Median (IQR) | 1 (0-2) | 1 (0-2) | 2 (0-2) |
| SIRS | | | |
| Sepsis | 31 (57,41) | 16 (53,33) | 12 (57,14) |
| Schwere Sepsis/Schock | 23 (42,59) | 14 (46,67) | 9 (42,86) |
| Medianer Krankenhausaufenthalt in Tagen (IQR) | 14 (8-25) | 11 (8-21) | 16 (12-29) |

Die Daten repräsentieren die Anzahl (%) der Patientenfälle, sofern nicht anders gekennzeichnet.
IQR=Interquartilsabstand.

Der Aufbau der Tabelle wurde in Anlehnung an das INCREMENT Projekt erstellt. Dabei wurde sie aus dem Englischen übersetzt und für diese Studie angepasst.

Von den 51 Patienten der empirischen Therapie-Kohorte erhielten 59 % eine angemessene und 41 % eine nicht angemessene empirische Therapie. Siebenundneunzig Prozent der Patienten, die angemessen empirisch therapiert wurden, litten an einer Infektion mit *E. coli*. Bei den nicht angemessen therapierten Patienten betrug die Infektionsrate mit *E. coli* nur 71 %, während 19 % durch *K. pneumoniae* verursacht waren. *E. cloacae* und *C. freundii* nahmen jeweils 5 % ein, wohingegen diese Bakterienspezies bei der Subgruppe der angemessenen empirischen Therapie nicht vorkamen. Der ambulante Erwerb der Infektion war bei beiden Parteien mit circa 60 % etwas häufiger als der nosokomiale. Ebenso waren in beiden Subgruppen die Harnwege die häufigste Infektionsquelle. Die Anzahl der Infektionen über die Gallenwege oder durch eine intraabdominelle Infektionsquelle lag bei den Patienten mit einer nicht angemessenen Therapie etwas höher als bei der Vergleichsgruppe (24 % und 14 % vs. jeweils 10 %), eine unbekannt Quelle kam dagegen seltener vor (14 % vs. 27 %). In der Notaufnahme und auf der Intensivstation wurden jeweils 30 % der Blutkulturen der angemessen empirisch therapierten Patienten abgenommen. Siebenunddreißig Prozent waren auf andere Stationen zurückzuführen. Die meisten Blutkulturen der Subgruppe mit einer nicht angemessenen empirischen Therapie wurden dagegen in der Notaufnahme entnommen (38 %). Es gab keinen Unterschied im Schweregrad der Sepsis zwischen den Patienten mit einer angemessenen und einer nicht angemessenen empirischen Therapie. Die Patienten mit einer nicht angemessenen empirischen Therapie lagen mit einem Median von 16 Tagen länger im Krankenhaus als die Patienten mit einer angemessenen (**Tabelle 11**).

3.3 Analyse der Mortalität und Heilungsraten

Nach den beobachteten 14 Tagen lag die Verbesserungs- und Heilungsrate der Subgruppe mit einer angemessenen empirischen Therapie bei 76 %, die der nicht angemessenen bei 71 % (OR = 1,26; KI (Konfidenzintervall) = 0,35-4,49; $p = 0,73$). Es wurde folglich keine signifikante Assoziation zwischen der Wirksamkeit der empirischen Therapie und dem Outcome am Tag 14 festgestellt. Die Chance am Tag 30 geheilt oder in einem besseren Gesundheitszustand zu sein, war bei einer angemessenen empirischen Therapie drei Mal so hoch als bei einer nicht angemessenen (OR = 3; KI = 0,86-10,41; $p = 0,08$). Das Ergebnis war trotz des eindeutigen Trends nicht signifikant. Die 30-Tages-Mortalität lag bei den Patienten mit einer angemessenen empirischen Therapie mit 17 % etwas niedriger als bei denen mit einer nicht angemessenen mit 24 %, wobei dieser Unterschied nicht das Signifikanzniveau erreichte (OR = 0,64; KI = 0,16-2,57; $p = 0,53$) (**Tabelle 12**).

Tabelle 12: Outcome der empirischen Therapie-Kohorte an den Tagen 7, 14 und 30

| | Angemessene Therapie (N = 30) | Nicht angemessene Therapie (N = 21) | OR (95%-KI) | p-Wert |
|---|----------------------------------|--|------------------|--------|
| Heilung/Verbesserung am Tag 7 ^a | 21 (72,41) | 15 (71,43) | 1,05 (0,30-3,70) | 0,94 |
| Heilung/Verbesserung am Tag 14 ^a | 22 (75,86) | 15 (71,43) | 1,26 (0,35-4,49) | 0,73 |
| Heilung/Verbesserung am Tag 30 | 24 (80,00) | 12 (57,14) | 3 (0,86-10,41) | 0,08 |
| 7-Tages-Mortalität ^a | 4 (13,79) | 3 (14,29) | 0,96 (0,19-4,83) | 0,96 |
| 14-Tages-Mortalität ^a | 4 (13,79) | 4 (19,05) | 0,68 (0,15-3,10) | 0,62 |
| 30-Tages-Mortalität | 5 (16,67) | 5 (23,81) | 0,64 (0,16-2,57) | 0,53 |

Die Daten in Klammern repräsentieren die Anzahl (%) der Patientenfälle, sofern es nicht anders gekennzeichnet ist. OR = Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall).

^a N = 50, angemessene Therapie: N = 29, nicht angemessene Therapie: N = 21

Der Aufbau der Tabelle wurde in Anlehnung an das INCREMENT Projekt erstellt. Dabei wurde sie aus dem Englischen übersetzt und für diese Studie angepasst.

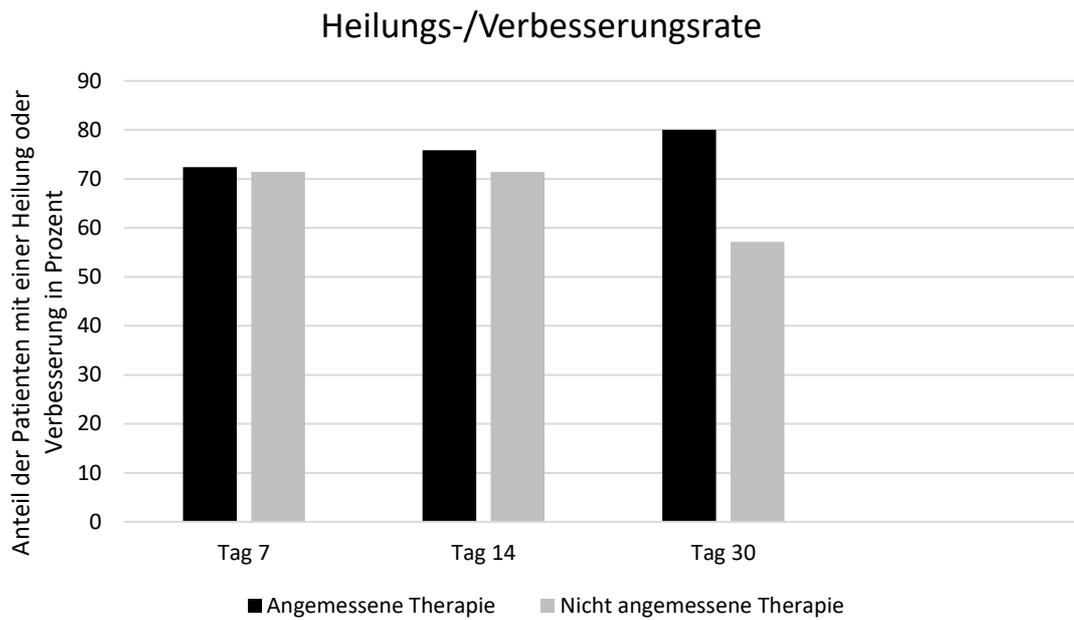


Abbildung 7: Vergleich der Heilungs- und Verbesserungsrate an den Tagen 7, 14 und 30 zwischen den Patienten mit einer angemessenen und einer nicht angemessenen empirischen Therapie (in Prozent)

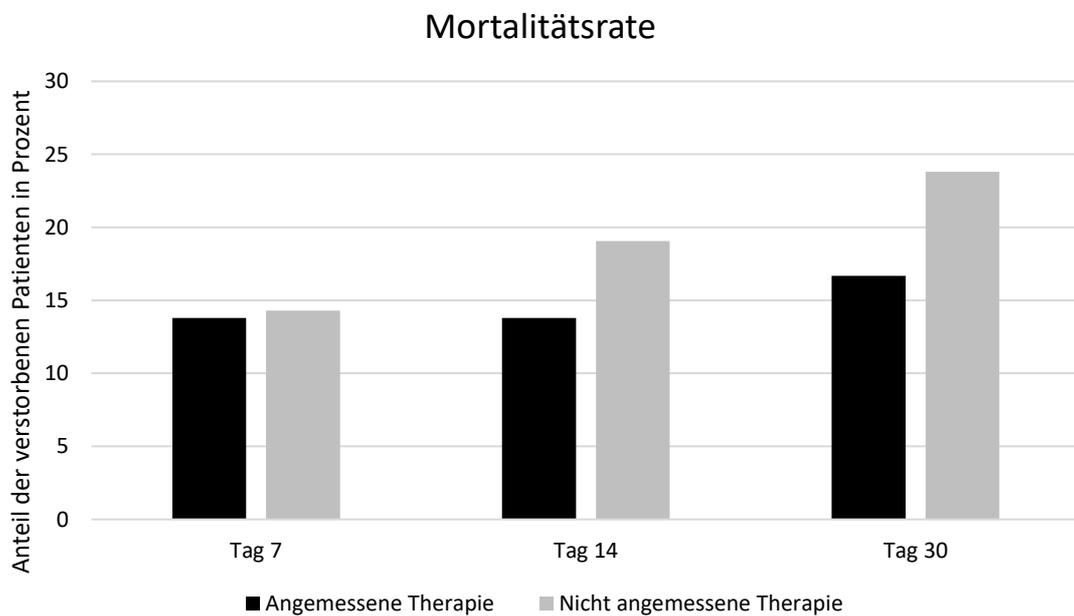


Abbildung 8: Vergleich der Mortalitätsrate an den Tagen 7, 14 und 30 zwischen den Patienten mit einer angemessenen und einer nicht angemessenen empirischen Therapie (in Prozent)

Die Charakteristika der Patienten wurden auf Mortalitätsprädiktoren untersucht (**Tabelle 13**). Von den Patienten der empirischen Therapie-Kohorte haben 80 % die 30 Tage überlebt, 20 % sind verstorben. Es wurde keine Assoziation zwischen dem Alter und der 30-Tages-Mortalität festgestellt. Dreiundneunzig Prozent der Überlebenden litten an einer Infektion mit *E. coli*. Bei den Verstorbenen war *E. coli* nur für 60 % der Fälle verantwortlich. Dafür kam eine Infektion mit *K. pneumoniae* häufiger vor (30 % vs. 5 %). Eine Infektion mit ESBL-produzierenden *K. pneumoniae* erhöht demnach signifikant die Wahrscheinlichkeit innerhalb von 30 Tagen zu sterben (OR = 9,5; KI = 1,3-69,19; p = 0,03). Bei den überlebenden Patienten waren um die 60 % der Infektionen ambulant erworben, der Rest nosokomial. Bei den Verstorbenen war es umgekehrt und somit die nosokomialen Infektionen häufiger (OR = 2,6; KI = 0,63-10,71; p = 0,19). Die häufigste Infektionsquelle der Überlebenden waren mit 49 % die Harnwege. Bei den verstorbenen Patienten machten diese nur 10 % aus; 30 % gingen auf andere Infektionsquellen als die Harn- oder Gallenwege zurück. Trotz eines nicht signifikanten Ergebnisses konnte eine Assoziation der anderen Infektionsquellen mit einer höheren Mortalität festgestellt werden (OR = 7,5; KI = 0,68-83,26; p = 0,1). In den meisten Fällen der Verstorbenen (50 %) blieb die Infektionsquelle jedoch unbekannt. Hier zeigte sich eine signifikante Assoziation mit der 30-Tages-Mortalität im Vergleich zu den Harnwegen (OR = 16,67; KI = 1,62-171,78; p = 0,02). Mit 37 % und 42 % wurden die Blutproben der überlebenden Patienten am häufigsten in der Notaufnahme und auf anderen Stationen entnommen. Von den Patienten, die die 30 Tage nicht überlebten, erfolgte die Hälfte der Blutabnahmen auf der Intensivstation. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Mortalität zwischen den Patienten auf der Intensivstation und den anderen Stationen (OR = 3,15; KI = 0,61-16,29; p = 0,17). Der Median des McCabe-Index lag bei den Verstorbenen mit zwei signifikant höher als bei den Überlebenden mit null (OR = 9,5; KI = 2,4-37,38; p = 0,001), was eine Assoziation mit der 30-Tages-Mortalität impliziert. Dasselbe traf auch auf den Pitt Score zu (OR = 2,29; KI = 1,29-4,08; p = 0,01). Eine schwere Sepsis oder

ein septischer Schock erhöhen signifikant die Wahrscheinlichkeit innerhalb von 30 Tagen zu versterben (OR = 6,93; KI = 1,3-37,0; p = 0,02).

Knapp die Hälfte der überlebenden Patienten wurde empirisch mit einem BLBLI therapiert. Bei den Verstorbenen wurde am häufigsten eine andere Kombination als eine Aminoglykosid-Kombination eingesetzt (50 %). Sechzig Prozent der Kombinationen enthielten ein BLBLI, zusammen verabreicht mit einem Glycylcyclin, einem Fluorchinolon oder einem Aminoglykosid. Die restlichen Kombinationen bestanden aus einem Cephalosporin und einem Glycylcyclin. BLBLIs und Carbapeneme als Monotherapie machten bei den Verstorbenen jeweils 20 % aus. Der Anteil der nicht angemessenen empirischen Therapien war unter den Verstorbenen höher als unter den Überlebenden (50 % vs. 39 %), wobei dieser Unterschied das Signifikanzniveau nicht erreicht (OR = 0,64; KI = 0,16-2,57; p = 0,53). Eine empirische Monotherapie mit einem BLBLI erhielten insgesamt 22 Patienten (43 %), wovon zwei verstarben (9 %). Bei einem der beiden zeigte das Antibiogramm eine Resistenz des Erregers gegenüber dem BLBLI. Er verstarb trotz antibiogrammgerechter Umstellung auf ein Carbapenem nach 30 Tagen an einem Multiorganversagens im Rahmen seines Grundleidens (Multiples Myelom). Bei dem anderen Patienten wurde der Erreger zwar sensibel getestet, trotzdem verstarb der Patient bereits innerhalb von 72 Stunden aufgrund eines akuten Nieren- und Leberversagens im Rahmen einer spontan bakteriellen Peritonitis. Zwei Drittel der Überlebenden, die ein BLBLI als empirische Therapie erhielten, zeigten eine Sensibilität des Erregers gegenüber dem BLBLI. Bei 92 % dieser Patienten konnte am Tag 14 eine Verbesserung oder Heilung festgestellt werden. Von den Patienten mit einer Resistenz des Erregers gegenüber dem BLBLI waren dennoch 86 % nach vierzehn Tagen geheilt oder in einem besseren Zustand. Bei allen diesen Patienten erfolgte innerhalb der vierzehn Tage ein Wechsel auf die gezielte Therapie nach Antibiogramm. Bei einem Wechsel der antibiotischen Therapie nach über vierzehn Tagen kam es zu keiner Verbesserung.

Als gezielte Therapie diente den überlebenden Patienten in der Mehrheit der Fälle ein Carbapenem (59 %). Bei den Verstorbenen machten Carbapeneme

nur 30 % aus, 40 % erhielten keine gezielte Therapie (näheres dazu unter **3.4 angewandte Therapie am UKT**). Die Dauer der gezielten Therapie war bei den Überlebenden fast doppelt so lang als bei den Verstorbenen (8 vs. 4,5 Tage).

Tabelle 13: Risikofaktoren für die 30-Tages-Mortalität

| | Überlebt (N = 41) | Verstorben (N = 10) | OR (95%-KI) | p-Wert |
|--|------------------------|------------------------|----------------------------|--------------|
| Alter in Jahren, Median (IQR) | 60 (49-73) | 55,5 (42-72) | 0,99 (0,96-1,02) | 0,48 |
| Geschlecht | | | | |
| Weiblich | 16 (39,02) | 3 (30,00) | 1 | |
| Männlich | 25 (60,98) | 7 (70,00) | 1,49 (0,34-6,63) | 0,6 |
| Enterobacteriaceae | | | | |
| <i>E. coli</i> | 38 (92,68) | 6 (60,00) | 1 | |
| <i>K. pneumoniae</i> | 2 (4,88) | 3 (30,00) | 9,5 (1,3-69,19) | 0,03 |
| Andere | 1 (2,44) ^a | 1 (10,00) ^b | 6,33 (0,35-115,39) | 0,21 |
| Erwerb | | | | |
| Ambulant | 26 (63,41) | 4 (40,00) | 1 | |
| Therapie-assoziiert | 15 (57,69) | 3 (75,00) | | |
| Nosokomial | 15 (36,59) | 6 (60,00) | 2,6 (0,63-10,71) | 0,19 |
| Infektionsquelle | | | | |
| Harnwege | 20 (48,78) | 1 (10,00) | 1 | |
| Gallenwege | 7 (17,07) | 1 (10,00) | 2,86 (0,16-52,05) | 0,48 |
| Andere | 8 (19,51) ^c | 3 (30,00) ^d | 7,5 (0,68-83,26) | 0,1 |
| Unbekannt | 6 (14,63) | 5 (50,00) | 16,67 (1,62-171,78) | 0,02 |
| Harnwege vs. Gallenwege | | | 0,35 (0,2-6,38) | 0,48 |
| Andere vs. Gallenwege | | | 2,63 (0,22-31,35) | 0,45 |
| Unbekannt vs. Gallenwege | | | 5,83 (0,52-64,82) | 0,15 |
| Krankenhausabteilung | | | | |
| Andere Stationen | 17 (41,47) | 3 (30,00) | 1 | |
| Chirurgische | 2 (4,88) | 0 (0) | | |
| Intensivstation | 9 (21,95) | 5 (50,00) | 3,15 (0,61-16,29) | 0,17 |
| Notaufnahme | 15 (36,59) | 2 (20,00) | 0,76 (0,11-5,15) | 0,78 |
| Charlson-Index , Median (IQR) | 2 (1-4) | 3 (2-5) | 1,34 (0,92-1,97) | 0,13 |
| McCabe-Score , Median (IQR) | 0 (0-1) | 2 (1-2) | 9,5 (2,4-37,38) | 0,001 |
| 0 | 22 (50,00) | 0 (0) | | |
| 1 | 18 (40,91) | 4 (40,00) | | |
| 2 | 4 (9,09) | 6 (60,00) | | |
| Pitt-Score , Median (IQR) | 0 (0-2) | 2 (2-4) | 2,29 (1,29-4,08) | 0,01 |
| Keine Tumorerkrankung | 24 (58,54) | 3 (30,00) | 1 | |
| Tumorerkrankung^e | 17 (41,46) | 7 (70,00) | 3,29 (0,74-14,59) | 0,12 |
| SIRS | | | | |
| Sepsis | 26 (63,41) | 2 (20,00) | 1 | |
| Schwere Sepsis oder septischer Schock | 15 (36,59) | 8 (80,00) | 6,93 (1,3-37,0) | 0,02 |
| Medianer Krankenhausaufenthalt in Tagen (IQR) | 16 (8-25) | 14 (2-21) | 0,98 (0,94-1,03) | 0,39 |
| Empirische Therapie | | | | |
| BLBLI | 20 (48,78) | 2 (20,00) | | |
| Carbapenem | 2 (4,88) | 2 (20,00) | | |

| | | | | |
|---|------------|------------|------------------|------------------|
| Glycylcyclin | 1 (2,44) | 0 (0) | | |
| Fluorchinolone | 4 (9,76) | 1 (10,00) | | |
| Aminoglykosid | 1 (2,44) | 0 (0) | | |
| Cephalosporin | 4 (9,76) | 0 (0) | | |
| Kombination | 9 (21,95) | 5 (50,00) | | |
| Nicht angemessene | 16 (39,02) | 5 (50,00) | 1 | |
| Angemessene | 25 (60,98) | 5 (50,00) | 0,64 (0,16-2,57) | 0,53 |
| Dauer der empirischen Therapie in Tagen, Median (IQR) | 2 (2-3) | 2 (1-3) | 0,52 (0,13-2,12) | 0,36 |
| Zeit von Blutabnahme bis zur gezielten Therapie^f in Tagen, Median (IQR) | 3 (2-4) | 1,5 (1-3) | 0,31 (0,05-1,94) | 0,21 |
| Gezielte Therapie | | | | |
| Carbapenem | 24 (58,54) | 3 (30,00) | 1 | 0,67 (0,12-3,73) |
| BLBLI | 1 (2,44) | 0 (0) | | |
| Fluorchinolone | 2 (4,88) | 0 (0) | | |
| Cephalosporin | 1 (2,44) | 0 (0) | | |
| Aminoglykosid (Kombi.) ^g | 7 (17,07) | 0 (0) | | |
| Andere Kombinationen | 5 (12,20) | 3 (30,00) | | |
| Keine gezielte Therapie | 1 (2,44) | 4 (40,00) | | |
| Dauer der gezielten Therapie^f in Tagen, Median (IQR) | 8 (6-12,5) | 4,5 (1-11) | 0,44 (0,07-2,76) | 0,38 |

Die Daten repräsentieren die Anzahl (%) der Patientenfälle, abgesehen davon, wo es anders gekennzeichnet ist. IQR = Interquartilsabstand, OR = Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall). Die signifikanten Werte sind mit einer fetten Schriftstärke hervorgehoben.

^a *Enterobacter cloacae*

^b *Citrobacter freundii*

^c Intraabdominal: 4, ZNS: 1, Pneumonie: 1, Haut- und Weichteile: 1, andere: 1

^d Intraabdominal: 2, andere: 1

^e Tumorerkrankungen: jeglicher Tumor, Metastase, Leukämie, Lymphom

^f Überlebt: N = 40, verstorben: N = 6

^g Aminoglykoside inklusive Kombinationen

Der Aufbau der Tabelle wurde in Anlehnung an das INCREMENT Projekt erstellt. Dabei wurde sie aus dem Englischen übersetzt und für diese Studie angepasst.

3.4 Angewandte Therapie am UKT

Die mediane Dauer der empirischen Therapie betrug zwei Tage. Am häufigsten wurde die empirische Therapie mit einem BLBLI durchgeführt (43 %). Davon waren 36 % der Erreger resistent gegenüber dem BLBLI. Achtundzwanzig Prozent der Patienten erhielten eine Kombination aus verschiedenen Antibiotika. Es handelte sich meist um Kombinationen mit einem BLBLI oder Cephalosporin. Weitere eingesetzte Antibiotika waren Cephalosporine, Fluorchinolone, Glycylcycline und Aminoglykoside. Nur in 8 % wurde ein Carbapenem als Monotherapie empirisch verabreicht.

Unter der angemessenen empirischen Therapie machten BLBLIs fast die Hälfte aus (47 %). Carbapeneme wurden in 13 % der Fälle verabreicht. Der häufigste Grund für eine nicht angemessene empirische Therapie war die Behandlung mit einem BLBLI gegen das die Bakterien nicht sensibel waren (38 %). In mehr als die Hälfte der Fälle (63 %) lag eine Resistenz gegenüber dem verabreichten Piperacillin-Tazobactam vor. Weitere angewandte BLBLIs waren Amoxicillin-Clavulansäure und Ampicillin-Sulbactam. In 24 % der Fälle waren antibiotische Kombinationen aus einem BLBLI oder Cephalosporin mit einem Glycylcyclin, Fluorchinolone oder Aminoglykosid nicht wirksam. Fluorchinolone und Cephalosporine machten jeweils 19 % der nicht angemessenen empirischen Therapie aus.

Der Median der gezielten Therapie lag bei acht Tagen. In den meisten Fällen wurde ein Carbapenem als gezielte Therapie verwendet (54 %). Fünfzehn Prozent der Patienten bekamen eine antibiotische Kombination. Ein BLBLI als Monotherapie kam nur bei einem Patienten zum Einsatz. In 9 % der Fälle wurde keine gezielte Therapie verabreicht. Die meisten dieser Patienten waren bereits verstorben bevor das Resultat der Mikrobiologie vorlag. Ein Patient verließ die Klinik gegen ärztlichen Rat, sodass es nicht zu einer gezielten Therapie kam. Weitere Informationen über die empirische und gezielte Therapie sind in der **Tabelle 14** zusammengestellt.

Tabelle 14: Therapie und Outcome der Patienten mit positiver Blutkultur mit ESBL-produzierenden Enterobacteriaceae am UKT von 2007 bis 2013

| | Insgesamt (N = 54) | Angemessene empirische Therapie (N = 30) | Nicht angemessene empirische Therapie (N = 21) |
|--|-------------------------------|---|---|
| Tage von Blutabnahme bis zur gezielten Therapie^b, Median (IQR) | 2 (2-4) | 2 (2-4) | 3 (2-3) |
| Empirische Therapie^a | | | |
| BLBLI | 22 (43,14) | 14 (46,67) | 8 (38,10) |
| Carbapenem | 4 (7,84) | 4 (13,33) | 0 (0) |
| Glycylcyclin | 1 (1,96) | 1 (3,33) | 0 (0) |
| Fluorchinolon | 5 (9,8) | 1 (3,33) | 4 (19,05) |
| Aminoglykosid | 1 (1,96) | 1 (3,33) | 0 (0) |
| Cephalosporin | 4 (7,84) | 0 (0) | 4 (19,05) |
| Kombination | 14 (27,45) | 9 (30,00) | 5 (23,81) |
| Dauer der empirischen Therapie^a in Tagen, Median (IQR) | 2 (2-3) | 2,5 (2-3) | 2 (1-3) |
| Gezielte Therapie | | | |
| Carbapenem | 29 (53,70) | 15 (50,00) | 12 (57,14) |
| BLBLI | 1 (1,85) | 1 (3,33) | 0 (0) |
| Fluorchinolon | 3 (5,56) | 1 (3,33) | 1 (4,76) |
| Cephalosporin | 1 (1,85) | 0 (0) | 1 (4,76) |
| Aminoglykosid (Kombi.) ^c | 7 (12,96) | 5 (16,67) | 2 (9,52) |
| Andere Kombinationen | 8 (14,81) | 5 (16,67) | 3 (14,29) |
| Keine gezielte Therapie | 5 (9,26) | 3 (10,00) | 2 (9,52) |
| Dauer der gezielten Therapie in Tagen^b, Median (IQR) | 8 (6-11) | 8 (6-11) | 8 (6-16) |
| Verbesserungs- und Heilungsrate | | | |
| Tag 7 ^d | 39 (73,58) | 21 (72,41) | 15 (71,43) |
| Tag 14 ^d | 39 (73,58) | 22 (75,86) | 15 (71,43) |
| Tag 30 | 39 (72,22) | 24 (80,00) | 12 (57,15) |
| Mortalität | | | |
| Tag 7 ^d | 7 (13,21) | 4 (13,79) | 3 (14,29) |
| Tag 14 ^d | 8 (15,09) | 4 (13,79) | 4 (19,05) |
| Tag 30 | 10 (18,52) | 5 (16,67) | 5 (23,81) |

Die Daten in Klammern repräsentieren die Anzahl (%) der Patientenfälle, sofern es nicht anders gekennzeichnet. IQR=Interquartilsabstand.

^a Insgesamt: N = 51

^b Insgesamt: N = 49, angemessene empirische Therapie: N = 27, nicht angemessene: N = 19

^c Aminoglykoside inklusive Kombinationen

^d Insgesamt: N = 53, angemessene empirische Therapie: N = 29, nicht angemessene: N = 21

Der Aufbau der Tabelle wurde in Anlehnung an das INCREMENT Projekt erstellt. Dabei wurde sie aus dem Englischen übersetzt und für diese Studie angepasst.

3.5 Vergleich der Daten des UKT mit dem *INCREMENT Projekt*

Das *INCREMENT Projekt* schloss 987 Patienten in die Analyse ein, davon 30 Fälle des UKTs. Die Rate der nosokomial erworbenen Blutstrominfektionen lag bei den Patienten des *INCREMENT Projektes* etwas höher als am UKT (50 % vs. 43 %). Die häufigste Infektionsquelle waren in beiden Gruppen die Harnwege. Die Anzahl der unbekanntenen Quellen war am UKT minimal höher (20 % vs. 17 %), dafür kamen Pneumonien seltener vor (2 % vs. 7 %). Der häufigste Erreger am UKT war *E. coli* mit 85 %. Auch das *INCREMENT Projekt* gab diesen als häufigsten Erreger an (69 %), wobei die Rate anderer Erreger wie *Klebsiella* spp. und *Enterobacter* spp. etwas höher lag. Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Infektionsquellen ($p = 0,51$) oder der Erreger ($p = 0,07$) zwischen dem UKT und dem *INCREMENT Projekt* festgestellt. Auch der Gesundheitszustand beider Gruppen war vergleichbar. So lag der Median des Charlson-Index jeweils bei zwei und des Pitt-Scores bei eins. An einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock litten 38 % der Patienten des *INCREMENT Projektes* und 43 % des UKTs (**Tabelle 15**).

Tabelle 15: Vergleich der Charakteristika der Patienten zwischen dem *INCREMENT Projekt* und dem UKT

| Patientenmerkmale | <i>INCREMENT</i> (N=987) | UKT (N=54) | p-Wert |
|--|-----------------------------|---------------|--------|
| Alter , Median (IQR) | 69 (56-79) | 60,5 (48-73) | - |
| Männliches Geschlecht | 554 (56,1) | 34 (62,96) | 0,33 |
| Charlson-Index , Median (IQR) | 2 (1-4) | 2 (1-4) | - |
| Pitt-Score , Median (IQR) | 1 (0-3) | 1 (0-2) | - |
| Schwere Sepsis / septischer Schock | 377 (38,2) | 23 (42,59) | 0,25 |
| Nosokomiale Infektion | 495 (50,1) | 23 (42,59) | 0,52 |
| Quelle | | | 0,51 |
| Harnwege | 418 (42,3) | 23 (42,59) | |
| Unbekannt | 166 (16,8) | 11 (20,37) | |
| Gallenwege | 107 (10,8) | 8 (14,81) | |
| Intraabdominal | 110 (11,1) | 7 (12,96) | |
| Pneumonie | 71 (7,1) | 1 (1,85) | |
| andere | 115 (11,6) | 4 (7,40) | |
| Enterobacteriaceae | | | 0,07 |
| <i>E. coli</i> | 682 (69,1) | 46 (85,19) | |
| <i>Klebsiella</i> spp. | 227 (23,0) | 6 (11,11) | |
| <i>Enterobacter</i> spp. | 59 (5,9) | 1 (1,85) | |
| Andere | 19 (1,9) | 1 (1,85) | |

Die in der *INCREMENT*-Studie enthaltenen Daten des Universitätsklinikums Tübingen wurden für die Berechnung des p-Wertes von den *INCREMENT*-Zahlen abgezogen. Für das Alter, den Charlson-Index sowie den Pitt-Score war ein Vergleich allein aus den Median-Angaben aufgrund der fehlenden Rohdaten des *INCREMENT Projektes* nicht möglich.

Die Daten repräsentieren die Anzahl (%) der Patientenfälle. IQR = Interquartilsabstand.

Der Aufbau der Tabelle wurde in Anlehnung an das *INCREMENT Projekt* erstellt. Dabei wurde sie aus dem Englischen übersetzt und für diese Studie angepasst.

Als gezielte Therapie bekamen die meisten Patienten ein Carbapenem, sowohl am UKT (59 %) als auch beim *INCREMENT Projekt* (54 %). BLBLIs wurden am UKT im Vergleich zum *INCREMENT Projekt* deutlich weniger zur gezielten Therapie verwendet (2 % vs. 13 %). Dafür lag die Rate der Kombinationen mit Aminoglykosiden höher (14 % vs. 4 %). Ebenso wurden andere Kombinationen am UKT häufiger zur gezielten Therapie eingesetzt (16 % vs. 5 %) als bei den Patienten des *INCREMENT Projektes*. Weitere Antibiotika in Monotherapie wie Aztreonam, Colistin, Fosfomycin, Tigecyclin und Trimethoprim-Sulfamethoxazol wurden am UKT, im Gegensatz zum *INCREMENT Projekt*, nicht verabreicht. Von den Patienten des UKTs waren am Tag 14 37 % geheilt, bei den Patienten des *INCREMENT Projektes* 49 %. Am UKT war die Mortalität nach 30 Tagen mit 12 % niedriger als beim *INCREMENT Projekt* mit 22 %. Die Heilungs- und Mortalitätsraten der einzelnen Antibiotika sind in der **Tabelle 16** aufgeführt.

Tabelle 16: Die gezielte Therapie im Vergleich zwischen dem *INCREMENT Projekt* und dem UKT sowie ihr Outcome

| Gezielte Therapie | Anzahl der Behandlungen, N (%) | | 14-Tages-Heilungsrate, N (%) | | 30-Tages-Mortalität, N (%) | |
|-------------------------------------|--------------------------------|-----------------------|------------------------------|-------------------|----------------------------|------------------|
| | INCREMENT/UKT | | INCREMENT/UKT | | INCREMENT/UKT | |
| Carbapenem | 528 (53,5) | 29 (59,18) | 276 (52,2) | 12 (41,38) | 76 (14,3) | 3 (10,34) |
| BLBLI | 129 (13,07) | 1 (2,04) | 83 (64,3) | 1 (100,0) | 16 (12,4) | 0 (0) |
| Fluorchinolon | 43 (4,36) | 3 (6,12) | 27 (62,7) | 2 (66,67) | 2 (4,6) | 0 (0) |
| Cephalosporin | 19 (1,93) | 1 (2,04) | 10 (52,6) | 1 (100,0) | 4 (21,0) | 0 (0) |
| Andere in Monotherapie ^a | 59 (5,98) | 0 (0) | 32 (54,2) | 0 (0) | 5 (8,4) | 0 (0) |
| Aminoglykosid (Monotherapie) | 35 (3,55) | 0 (0) | 23 (65,7) | 0 (0) | 6 (17,1) | 0 (0) |
| Aminoglykosid (Kombination) | 38 (3,85) | 7 (14,29) | 17 (44,7) | 2 (28,57) | 10 (26,3) | 0 (0) |
| Andere Kombinationen | 50 (5,07) | 8 (16,33) | 16 (3,02) | 0 (0) | 13 (26,0) | 3 (37,5) |
| insgesamt | 987 | 49^b | 484 (49,0) | 18 (36,73) | 218 (22) | 6 (12,24) |

^a Aztreonam, Colistin, Fosfomycin, Tigecyclin, Trimethoprim-Sulfomethoxazol.

^b N = 49, da von den 54 Patienten 5 Patienten keine gezielte Therapie erhielten.

Der Aufbau der Tabelle wurde in Anlehnung an das INCREMENT Projekt erstellt. Dabei wurde sie aus dem Englischen übersetzt und für diese Studie angepasst.

Palacios-Baena *et al.* (2017) veröffentlichten einen Score, der das Mortalitätsrisiko von Patienten mit einer Infektion mit ESBL-produzierenden Bakterien abschätzt. Hierzu dienten ihnen die Daten des *INCREMENT* Projektes. Variablen, die mit einer signifikant höheren 30-Tages-Mortalität einhergehen sind in der **Tabelle 17** aufgelistet. Ein Score von größer gleich elf Punkten spricht für ein hohes Mortalitätsrisiko.

Tabelle 17: Signifikante Ergebnisse der Charakteristika der *INCREMENT*-Kohorte in Bezug auf die 30-Tages-Mortalität

| | Überlebt (N = 507) | Verstorben (N = 115) | OR (95%-KI) | p-Wert | Score |
|---|------------------------------|--------------------------------|--------------------|---------------|--------------|
| Alter > 50 Jahren | 416 (82) | 103 (89) | 2,63 (1,18-5,85) | 0,01 | 3 |
| <i>K. pneumoniae</i> | 289 (57) | 64 (55) | 2,08 (1,21-3,58) | 0,008 | 2 |
| Infektionsquelle andere als Harnwege | 257 (50) | 91 (79) | 3,60 (2,02-6,44) | <0,001 | 3 |
| McCabe-Score (1 und 2) | 219 (43) | 87 (75) | 3,91 (2,24-6,8) | <0,001 | 4 |
| Pitt-Score > 3 | 57 (11) | 55 (47) | 3,04 (1,69-5,47) | <0,001 | 3 |
| Schwere Sepsis oder septischer Schock | 139 (27) | 85 (73) | 4,80 (2,27-8,46) | <0,001 | 4 |
| Beginn der gezielten Therapie über 4 Tage nach der Blutabnahme | 80 (15) | 74 (64) | 2,47 (1,58-4,63) | 0,002 | 2 |

Die Daten repräsentieren die Anzahl (%) der Patientenfälle. OR = Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall). Die Tabelle wurde aus der Publikation von Palacios-Baena *et al.* (2017) entnommen.

4 Diskussion

4.1 Darstellung und Interpretation der Ergebnisse

4.1.1 Epidemiologie: UKT im Vergleich mit Deutschland und Europa

Die ESBL-Rate und -Inzidenz haben sich am UKT von 2007 bis 2013 verfünffacht. Unter positiven Blutkulturen mit *E. coli* ist die ESBL-Rate von 0,04 % im Jahr 2007 auf 0,19 % im Jahr 2013 ebenfalls um den Faktor fünf gestiegen. ESBL-produzierende *K. pneumoniae* traten vorwiegend im Jahr 2013 mit einer Rate von 0,13 % auf (**Tabelle 9**). In der Literatur sind kaum Daten über die ESBL-Rate allgemein zu finden, da die Testung auf eine ESBL-Produktion nicht konsequent durchgeführt wird. Stattdessen wird häufig die phänotypische Resistenz gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation als Indikator für eine ESBL-Produktion verwendet (Pfeifer, 2010; Kaase und Kern, 2012; Meyer *et al.*, 2010; Robert Koch-Institut, 2007). Es wird angenommen, dass 75 bis 100 % dieser Bakterien in Europa ESBL-positiv sind (ECDC, 2014). Laut EARS-Net und PEG-Resistenzstudie lag die Resistenz von *E. coli* gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation in Deutschland im Jahr 2007 bei 7 % (ECDC, 2014; Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., 2016; ECDC, 2016). Für das Jahr 2013 gaben die Surveillance-Systeme ARS und EARS-Net Raten von um die 10 % an (ECDC, 2016; ECDC, 2014). Laut PEG-Resistenzstudie war sogar eine Rate von 21 % festzustellen (Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., 2016). Somit ist davon auszugehen, dass die ESBL-Rate unter *E. coli* in Deutschland im beobachteten Zeitraum maximal um das Dreifache gestiegen ist. Folglich ist die Rate am UKT im Vergleich zu Deutschland deutlich schneller gestiegen, jedoch insgesamt auf einem geringeren Niveau. Für *K. pneumoniae* wurden in Deutschland Resistenzraten gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation von 6 % (ECDC, 2016) bis 17 % (Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., 2016) für das Jahr 2007 und 12 % (Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., 2016) bis 16 % (ECDC, 2014) für das Jahr 2013 gefunden. Selbst unter der Annahme des minimalen ESBL-Anteils von 75 %

war auch hier die ESBL-Rate am UKT deutlich geringer. Im europäischen Raum betrug die Resistenzrate gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation im Jahr 2013 unter *E. coli* 12 %, unter *K. pneumoniae* sogar 30 % (ECDC, 2014). Im Jahr 2009 lagen sie noch bei 1,5 und 2,2 % (ECDC, 2010). Folglich lag die ESBL-Rate am UKT im europäischen Vergleich ebenfalls deutlich unter dem Durchschnitt. In Europa ist die ESBL-Rate unter *E. coli* im beobachteten Zeitraum um den Faktor acht gestiegen, unter *K. pneumoniae* sogar um den Faktor vierzehn. Trotz der bekannten lokalen Differenzen in der ESBL-Rate müssen weitere Faktoren bedacht werden, die zu den Unterschieden geführt haben könnten: z.B. Differenzen in der Berichterstattung, der nationalen Überwachung und der Probeentnahme (Brolund, 2014). Zusätzlich bleibt der Vergleich der Zahlen unsicher, da der ESBL-Anteil unter den resistenten Bakterien gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation ungenau ist und sich über den beobachteten Zeitraum verändert haben könnte.

Die Anzahl der ESBL-positiven Blutkulturen ist auf den chirurgischen Stationen, im Gegensatz zu den anderen Stationen, im beobachteten Zeitraum konstant geblieben. Dies könnte für eine bessere Einhaltung der Infektionsprävention sprechen. Da das chirurgische Fach an sich bereits ein Risiko für Infektionen mit ESBL-produzierenden Bakterien darstellt (Lehner *et al.*, 2009), könnte die Sensibilität des Personals gegenüber diesem Thema auf diesen Stationen erhöht sein. Es lässt sich allerdings keine genaue Aussage treffen, da die Fallzahlen in dieser Studie zu gering waren und somit die niedrige ESBL-Rate auf den chirurgischen Stationen nicht aussagekräftig genug ist. Außerdem hat die Anzahl der ESBL-positiven Blutkulturen auf den Intensivstationen in den letzten Jahren stark zugenommen, obwohl auch diese einen Risikofaktor für die Besiedlung mit ESBL-produzierenden Bakterien darstellen und somit eine höhere Infektionsprävention erfordern (Lehner *et al.*, 2009; Kola, 2003).

Vor 2007 trat am UKT nur eine ESBL-positive Blutkultur im Jahr 2004 auf. Ursache für den plötzlichen Anstieg ESBL-produzierender Bakterien im Jahr 2007 könnte eine Änderung in der ESBL-Diagnostik wie ein sensibleres Verfahren oder eine niedrigere MHK für die Interpretation „resistent“ gewesen sein. Hierzu konnten keine näheren Informationen gefunden werden.

Verschiedene Surveillance-Systeme bestätigen allerdings den Zeitpunkt der zunehmenden ESBL-Rate, indem sie seit 2006 von einer deutlichen Zunahme ESBL-produzierender *E. coli* in Deutschland berichten (Kaase und Kern, 2012). Wirft man einen Blick auf die ESBL-Entwicklung am UKT im Jahr 2014, fällt ein deutlicher Rückgang auf. Die Zahl der positiven Blutkulturen mit ESBL-produzierenden Bakterien ist von 24 im Jahr 2013 auf 13 im Jahr 2014 gesunken. Die Inzidenz zeigt einen Rückgang von 37 Blutstrominfektionen mit ESBL-produzierenden Bakterien pro 100.000 Patientenaufnahmen auf knapp 20. Auch die ESBL-Rate hat sich fast halbiert: von 47 auf 24 positive Blutkulturen mit ESBL-produzierenden Bakterien pro 10.000 Blutkulturen. Dies könnte das Resultat einer restriktiven sowie einer rechtzeitigen und antibiogrammgerechten Antibiotikatherapie sein und auf eine erfolgreiche Anwendung der Hygienemaßnahmen am UKT hinweisen, in der Hoffnung auf eine weitere Abnahme ESBL-produzierender Bakterien in den nächsten Jahren.

4.1.2 Charakteristika der Patienten

Die häufigste ESBL-produzierende Bakterienspezies am UKT war *E. coli* (85 %). Allerdings muss beachtet werden, dass *E. coli* auch unter den nicht ESBL-produzierenden Bakterien der vier aufgetretenen Spezies (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii* und *E. cloacae*) in den Jahren 2007 bis 2013 am häufigsten aus Blutkulturen isoliert wurden (76 %) (**Tabelle 10**). In der Literatur wird berichtet, dass *E. coli* und *K. pneumoniae* die häufigsten Erreger mit einer ESBL-Produktion sind, wobei keine genauen Angaben zu der Häufigkeitsverteilung zu finden sind (Kruse und Dettenkofer, 2010; Kresken, 2009; Schrauder und Vonberg, 2009; Kola, 2003; Kaase und Kern, 2012).

Mehr als die Hälfte der Blutstrominfektionen mit ESBL-produzierenden Bakterien wurde am UKT ambulant erworben (57 %). Seit einigen Jahren lassen sich ESBL-produzierende Bakterien vermehrt bei ambulanten Patienten nachweisen. Dennoch sind bisher in der Gesamtheit, im Gegensatz zum UKT, nosokomiale Infektionen häufiger (Schrauder und Vonberg, 2009). Die PEG-Resistenzstudie gab für 2007 höhere ESBL-Raten auf Allgemein- (10 %) und Intensivstationen (11 %) als bei ambulant erworbenen Infektionen (7%) an (Kresken, 2009). Auch das Projekt ARS des RKI veröffentlichte 2009 höhere

Zahlen für hospitalisierte (8 %) als für ambulante Patienten (3 %) (Kern, 2011). Gastmeier (2012) und Ghebremedhin (2012) benannten die ESBL-Produktion in ihren Veröffentlichungen im Jahr 2012 bereits nicht nur als Problem der Krankenhäuser, sondern der Allgemeinbevölkerung. Zu beachten ist, dass alle Patienten der vorliegenden Studie stationär aufgenommen wurden und aufgrund dessen die Zahlen der ambulant erworbenen Infektionen nicht mit den Zahlen der ambulant behandelten Patienten gleichzusetzen sind. Von Bedeutung ist außerdem, dass der größte Teil der ambulant erworbenen Infektionen am UKT Therapie-assoziiert war (61 %), was auf das erhöhte Risiko für eine Infektion mit ESBL-produzierenden Bakterien durch medizinische Behandlungen oder eine häusliche Unterbringung in einer Einrichtung hinweist. Das klinische Bild der Infektionen mit ESBL-produzierenden Bakterien wurde am UKT von HWIs geprägt (43 %). Dies ist damit zu erklären, dass *E. coli* die häufigste Erregerspezies war und diese sich klinisch in den meisten Fällen mit einem HWI zeigt (Schrauder und Vonberg, 2009; Brolund, 2014; Kola, 2003; Livermore, 2012). Die niederländische Studie von Frakking *et al.* (2013) bestätigt, dass die häufigste Infektionsquelle der betrachteten Infektionen mit ESBL-produzierenden Enterobacteriaceae die Harnwege sind (42 %). Mehr als die Hälfte der Infektionsquellen nahmen bei einer Studie von Melzer und Petersen (2007) über ESBL-produzierende *E. coli* die Harnwege ein (57 %). In der italienischen Studie über ESBL-positive Enterobacteriaceae zwischen 1999 und 2004 von Tumbarello *et al.* (2007) waren ebenfalls die Harnwege die häufigste Infektionsquelle (28 %), wobei fast die Hälfte der Quellen unbekannt blieb.

Drei Viertel der Patienten waren am Tag 14 geheilt oder befanden sich in einem besseren Gesundheitszustand. Bei einer genaueren Untersuchung dieser Patienten fiel auf, dass 62 % ein Carbapenem als gezielte Therapie erhielten, inklusive der Kombinationen sogar 77 %. Folglich führten vor allem Carbapeneme zu einer Besserung des Gesundheitszustandes im Rahmen der Infektion. Diese Feststellung wird durch weitere Studien belegt und erklärt den Grund für die Empfehlung, Carbapeneme als Mittel der Wahl bei Infektionen mit ESBL-produzierenden Bakterien zu verabreichen (Lehner *et al.*, 2009; Haenle

et al., 2011; Vardakas *et al.*, 2012; Paterson *et al.*, 2004). Bei einem Viertel der Patienten kam es nicht zu einer Besserung innerhalb von vierzehn Tagen. Darunter waren alle fünf Patienten, die keine gezielte Therapie erhielten. Obwohl die restlichen Patienten alle ein Carbapenem als Monotherapie oder in Kombination mit einem anderen Antibiotikum erhielten, blieb eine Besserung bei ihnen aus. Fast die Hälfte dieser Patienten verstarb (44 %). Dies würde der zuvor festgestellten guten Wirksamkeit der Carbapeneme widersprechen. Es konnte allerdings festgestellt werden, dass die betroffenen Patienten mehrere Risikofaktoren für einen schlechten Outcome erfüllten wie unbekannte Infektionsquelle, Aufenthalt auf einer Intensivstation oder mehrere Grunderkrankungen (Schrauder und Vonberg, 2009; Hagel *et al.*, 2013; Ghebremedhin, 2012; Kruse und Dettenkofer, 2010; Bodmann und die Expertenkommission der Infektliga, 2010; Lehner *et al.*, 2009; Kola, 2003; Treacarichi *et al.*, 2012; Tumbarello *et al.*, 2007; Vardakas *et al.*, 2012). Eine Studie von Schwaber *et al.* (2006) aus dem Jahre 2006 zeigte, dass ein hoher McCabe-Score ein Risikofaktor für die Mortalität darstellt. Die verstorbenen Patienten hatten aufgrund ihrer Grunderkrankungen einen McCabe-Score von eins oder zwei. Die Wirkung der Carbapeneme kann letztendlich bei diesen Patienten schlecht beurteilt werden, da sie unabhängig der Therapie eine höhere Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes mit sich brachten (Mora-Rillo *et al.*, 2015; Treacarichi *et al.*, 2012; Rottier *et al.*, 2012). Die Verbesserungs- und Heilungsrate an den Tagen 7 und 30 zeigte keinen relevanten Unterschied im Vergleich zum Tag 14. Somit wurde der Outcome bei dem Patientenkollektiv am UKT spätestens am Tag 7 bestimmt und änderte sich innerhalb der darauffolgenden 23 Tage im Mittel nicht. Daraus folgt, dass vor allem die ersten Tage der Therapie den Outcome beeinflussen, worauf auch in der Literatur hingewiesen wird (Brolund, 2014; Schwaber *et al.*, 2006). So wird empfohlen, die Antibiotikatherapie so schnell wie möglich nach Erkennen einer Infektion und bei einer Sepsis oder einem septischen Schock sogar innerhalb von einer Stunde zu beginnen. Bei einer Sepsis ist jede Stunde bis zur antibiotischen Therapie von Bedeutung für das Überleben des

Patienten, weswegen insbesondere auch die Wahl der empirischen Therapie eine wichtige Rolle spielt (Rhodes *et al.*, 2017).

Von der empirischen Therapie-Kohorte erhielten 59 % der Patienten eine angemessene und 41 % eine nicht angemessene empirische Therapie. In einer Studie von Frakking *et al.* (2013) über ESBL-produzierende Enterobacteriaceae in acht niederländischen Krankenhäusern lag die Rate der nicht angemessenen Therapie innerhalb von 48 Stunden nach der Blutabnahme ebenfalls bei 41 %. Im Vergleich der Subgruppen der empirischen Therapie-Kohorte stellte sich heraus, dass bei einer nicht angemessenen empirischen Therapie häufiger *K. pneumoniae* als Erreger vorlagen (19 % vs. 3 %). Außerdem traten *E. cloacae* und *C. freundii* auf (5 % vs. 0 %). Folglich sind empirisch verabreichte Antibiotika bei Infektionen mit anderen ESBL-produzierenden Bakterien als *E. coli* häufiger nicht wirksam. Obwohl die Infektionsquelle der Patienten mit einer nicht angemessenen empirischen Therapie öfter die Gallenwege betraf oder intraabdominal lag (24 % und 14 % vs. jeweils 10 %), waren ebenfalls die Harnwege am häufigsten betroffen (38 % vs. 43 %). Erstaunlicherweise war eine unbekannte Infektionsquelle bei einer nicht angemessenen empirischen Therapie seltener als bei einer angemessenen (14 % vs. 27 %). In der Literatur findet man hierzu die Studie von Frakking *et al.* (2013), die keinen Unterschied bezüglich der Ansprechrate der empirischen Therapie zwischen den Harnwegen und anderen Quellen feststellte.

Die meisten Blutkulturen der Subgruppe nicht angemessene empirische Therapie wurden auf einer Notaufnahme abgenommen (38 % vs. 30 %), die der angemessenen auf anderen Stationen (37 % vs. 33 %). Ambulant erworbene Infektionen werden meist nicht so breit therapiert wie nosokomiale, da in der Regel mit weniger Resistenzen zu rechnen ist. Dies könnte erklären, warum die meisten Patienten, die eine nicht angemessene empirische Therapie erhielten, über die Notaufnahme kamen. Bei ihnen wurde womöglich die Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit ESBL-produzierenden Bakterien als gering eingeschätzt und dementsprechend weniger breit antibiotisch therapiert. Allerdings wurden ebenso wie bei der Subgruppe mit einer angemessenen empirischen Therapie (47 %) am häufigsten BLBLIs verwendet (38%). Somit ist

eher ein anderes Erregerspektrum mit höheren Resistenzraten für eine nicht angemessene empirische Therapie der über die Notaufnahme aufgenommenen Patienten verantwortlich. Antibiotische Kombinationen, die meist ein BLBLI oder ein Cephalosporin enthielten, zum Teil sogar das Breitspektrumantibiotikum Tigecyclin, machten 24 % der nicht angemessenen empirischen Therapie aus. Im Gegensatz zur Vergleichsgruppe mit einer angemessenen empirischen Therapie wurden mehr Cephalosporine (19 % vs. 0 %) und Fluorchinolone (19% vs. 3 %) verabreicht. In der Literatur findet man Studien dazu, die belegen, dass genau diese Antibiotikagruppen das Risiko für eine Infektion mit ESBL-produzierenden Bakterien und für eine nicht angemessene empirische Therapie erhöhen (Trecarichi *et al.*, 2012; Tinelli *et al.*, 2012).

Auffallend war, dass der mediane Krankenhausaufenthalt der Patienten mit einer nicht angemessenen empirischen Therapie länger war als bei der Vergleichsgruppe (16 vs. 11 Tage). Aufgrund einer nicht wirksamen Therapie mussten die Patienten länger therapiert werden bis eine klinische Besserung eintrat. Im Gegensatz dazu haben Frakking *et al.* (2013) in ihrer Studie keinen Zusammenhang zwischen dem Krankenhausaufenthalt und einer nicht angemessenen Therapie (innerhalb von 24 Stunden) beobachtet. In der vorliegenden Studie konnte keine signifikante Assoziation zwischen der angemessenen empirischen Therapie und der Verbesserungs- und Heilungsrate an den Tagen 7 und 14 im Vergleich zu der nicht angemessenen festgestellt werden. Dies widerspricht der Feststellung von zuvor, dass vor allem die ersten Tage der Therapie von größter Bedeutung für den Outcome sind. Trotz einer nicht angemessenen empirischen Therapie waren erstaunliche 71 % an den Tagen 7 und 14 geheilt oder zeigten eine Verbesserung. Man könnte vermuten, es handelte sich hierbei um junge und gesunde Patienten, was jedoch nicht der Fall war. Eine intermediäre Empfindlichkeit der Bakterien, die als nicht angemessen betrachtet wurde, könnte eine Erklärung für die Wirksamkeit sein. Der Anteil der Bakterien mit einer intermediären Resistenztestung stellte sich bei den Patienten mit einer Verbesserung oder Heilung nach vierzehn Tagen (27 %) etwas höher dar als bei den Patienten ohne klinische Verbesserung (17 %). Da die mittlere Dauer der empirischen

Therapie bei den Patienten mit einer Heilung oder klinischen Verbesserung trotz einer nicht angemessenen empirischen Therapie nur zwei Tage betrug, ist die hohe Heilungs- und Verbesserungsrate an den Tagen 7 und 14 allerdings sehr wahrscheinlich auf die bereits eingesetzte gezielte Therapie zurückzuführen, denn eine frühe gezielte Therapie senkt die Mortalität (Palacios-Baena *et al.*, 2017). Was den Outcome am Tag 30 betraf, waren deutlich weniger Patienten mit einer nicht angemessenen empirischen Therapie geheilt oder in einem besseren Gesundheitszustand als mit einer angemessenen (57 % vs. 80 %). Unter der Annahme, dass der Outcome an den Tagen 7 und 14 vor allem durch die bereits eingesetzte gezielte Therapie bestimmt wird, ist ein negativer Einfluss der empirischen Therapie auf den Outcome am Tag 30 eher unwahrscheinlich. Es konnte festgestellt werden, dass sich einige Patienten mit einer nicht angemessenen empirischen Therapie nach einer Besserung wieder verschlechterten und somit den Unterschied in beiden Subgruppen verursachten. Sie litten an schweren Grunderkrankungen wie Tumoren, die die Verschlechterung des Allgemeinzustandes erklärten. Die 30-Tages-Mortalität lag bei einer nicht angemessenen empirischen Therapie etwas höher als bei einer angemessenen (24 % vs. 17 %). Hier waren die Zahlen vergleichbar mit denen von Frakking *et al.* (2013) (23 % vs. 18 %). Ein signifikanter Unterschied zwischen der Wirksamkeit der empirischen Therapie und der 30-Tages-Mortalität wurde nicht festgestellt. Dies bestätigt die Behauptung von zuvor, dass nicht die empirische, sondern vor allem die gezielte antibiotische Therapie innerhalb der ersten Tage den Outcome bestimmt. Eine Studie von Tumbarello *et al.* (2007) hingegen zeigte, dass eine nicht angemessene Therapie (innerhalb der ersten 72 Stunden) die 21-Tages-Mortalität signifikant um das Dreifache erhöht.

4.1.3 Risikofaktoren für eine Blutstrominfektion mit ESBL-produzierenden Bakterien

Die Wahrscheinlichkeit einer ESBL-Produktion ist bei nosokomialen oder Therapie-assoziierten Infektionen höher als bei ambulant erworbenen. Mehr als die Hälfte (57 %) der beobachteten Infektionen mit ESBL-produzierenden Bakterien am UKT waren zwar ambulant erworben, allerdings waren davon 61

% Therapie-assoziiert, was bereits als Risikofaktor für Infektionen mit ESBL-produzierenden Bakterien bekannt ist (Trecarichi *et al.*, 2012). Ein Viertel der gesamten Patienten (26 %) befand sich zum Zeitpunkt der Blutabnahme auf einer Intensivstation, die ebenfalls die Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit ESBL-produzierenden Bakterien erhöht (siehe „1.7.2 Risikofaktoren und Mortalität“). Vorherige Aufenthalte auf Intensivstationen wurden allerdings nicht erfasst. Die Länge des Krankenhausaufenthaltes nimmt Einfluss auf die Infektionsrate, besonders ab einer Hospitalisationsdauer von sechzehn Tagen (Tacconelli *et al.*, 2009). Knapp 6 % der Patienten hielten sich mehr als sechzehn Tage vor der positiven Blutkultur im Krankenhaus auf. Ein Alter über 70 Jahren ist ein signifikanter Risikofaktor für eine Infektion mit Antibiotika-resistenten Bakterien (Tacconelli *et al.*, 2009). Der häufigste Altersabschnitt war zwischen 60 und 74 Jahren (35 %). Neunzehn Prozent der Patienten waren über 74 Jahren und stellten eine besondere Risikogruppe dar. Der gesundheitliche Zustand des Patienten ist ebenfalls von Bedeutung. In 81 % der Fälle lag eine der erhobenen Grundkrankheiten wie Nieren-, Herzinsuffizienz, Lebererkrankung, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Diabetes mellitus oder ein malignes Geschehen vor. Neunzehn Prozent der Patienten litten an einer Erkrankung, die als rasch tödlich eingestuft wurde. Zu weiteren wichtigen Risikofaktoren zählen invasive Eingriffe, das Einbringen von Fremdmaterial wie Kathetern, Blutstrominfektionen, antibiotische Therapien und Hospitalisationen in der Vorgeschichte. Die genannten Aspekte konnten aufgrund mangelnder Daten in dieser Studie nicht genauer beleuchtet werden. Bei Betrachtung aller erhobenen Risikofaktoren hatten 93 % der Patienten ein erhöhtes Risiko für eine Infektion mit ESBL-produzierenden Bakterien. Eine angemessene empirische Therapie haben dahingegen nur 59 % erhalten. Letztendlich wird das Ausmaß des Risikos jedoch von vielen verschiedenen Faktoren bestimmt und ist individuell abzuschätzen. Es ist in Frage zu stellen, ob unter Beachtung der empfohlenen restriktiven Antibiotikaaanwendung alleine aufgrund eines Risikofaktors empirisch breiter therapiert werden sollte (Trecarichi *et al.*, 2012; Tacconelli *et al.*, 2009), um die Rate der nicht angemessenen empirischen Therapie zu minimieren.

Abgesehen von einem Fall, wiesen alle Patienten mit einer nicht angemessenen empirischen Therapie Risikofaktoren für eine Bakteriämie auf (95 %). Davon war bei der Hälfte der Patienten (48 %) mit einer hohen Wahrscheinlichkeit mit einer Infektion mit multiresistenten Bakterien zu rechnen. Diese Patienten erfüllten mehrere Risikofaktoren. Hierunter waren drei Fälle mit einer Organtransplantation, die ein besonderes Risiko für eine Infektion mit ESBL-produzierenden Bakterien darstellt (Lehner *et al.*, 2009) und ein Patient, der im Monat zuvor wegen einer Infektion mit ESBL-produzierenden Bakterien isoliert war. In 30 % wurden bis zu drei Risikofaktoren erfüllt. Die Zahlen zeigen, dass man bei einigen Patienten mit einer Infektion mit multiresistenten Bakterien hätte rechnen können. Dennoch bleibt auch hier fraglich, bei wie vielen Patienten eine breite empirische Therapie mit einem Carbapenem indiziert gewesen wäre.

4.1.4 Mortalität

Die 30-Tages-Mortalität betrug 19 % und liegt somit im Vergleich zu anderen Studien etwas niedriger. Folgende Mortalitätsraten wurden veröffentlicht: 25 % (Rodriguez-Bano *et al.*, 2013), 26 % (Leistner *et al.*, 2014), 20% (Frakking *et al.*, 2013), 21% (Peralta *et al.*, 2012) und 20% (Stewardson *et al.*, 2013). Am UKT betrug die Mortalität am Tag 7 bereits 13 %. Die meisten Patienten verstarben folglich innerhalb der ersten sieben Tage, was wiederum die Bedeutung der antibiotischen Therapie in diesem Zeitraum verdeutlicht.

Es wurde kein Altersunterschied zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen festgestellt. Somit zeigte das Alter keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität. Im Gegensatz dazu stellen Melzer und Petersen (2007) und Palacios-Baena *et al.* (2017) in ihren Studien das Alter als signifikanten Risikofaktor für die Mortalität bei Infektionen mit ESBL-produzierenden Bakterien dar. Dies entspricht eher den Erwartungen, denn ein höheres Alter ist mit einem schlechteren Funktionsstatus und mit schwereren Grunderkrankungen assoziiert, was wiederum mit einem schlechteren Outcome einhergeht (Rottier *et al.*, 2012; Tinelli *et al.*, 2012; Frakking *et al.*, 2013).

Die Ergebnisse der Analyse ergaben, dass eine Infektion mit ESBL-produzierenden *K. pneumoniae* die Wahrscheinlichkeit innerhalb von 30 Tagen

zu sterben signifikant erhöht. Auch in der Literatur ist dies zu finden. In einer Metaanalyse von Vardakas *et al.* (2012) wurde eine Bakteriämie mit *K. pneumoniae* als Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität genannt. *K. pneumoniae* zählt auch als signifikanter Risikofaktor für die Mortalität im bereits erwähnten Score von Palacios-Baena *et al.* (2017), der aus den Daten des *INCREMENT* Projektes hervorging. Sakellariou *et al.* (2016) stellten ebenfalls eine höhere Mortalität bei einer Sepsis mit ESBL-produzierenden *K. pneumoniae* im Vergleich zu *E. coli* fest; das Ergebnis war allerdings nicht signifikant. Bei Melzer und Petersen (2007) hingegen lag die 30-Tages-Mortalität bei Infektionen mit ESBL-produzierenden *E. coli* signifikant höher als bei Infektionen mit anderen ESBL-produzierenden Erregern (61 % vs. 24 %).

In der vorliegenden Studie haben die Verstorbenen im Vergleich zu den Überlebenden ihre Infektion häufiger nosokomial erworben (60 % vs. 37 %). Eine Studie von Kim *et al.* (2002) zeigte, dass der nosokomiale Erwerb einer Infektion mit ESBL-produzierenden Bakterien mit dem Tod assoziiert ist, allerdings handelte es sich hier nur um Infektionen mit *K. pneumoniae*. Auch in der Studie von Lee *et al.* (2012) wurde der nosokomiale Erwerb als Risikofaktor für die Mortalität genannt. Möglicherweise litten mehr Patienten mit nosokomial erworbenen Infektionen unter schweren, stationär behandlungsbedürftigen Erkrankungen. Ob nosokomiale Infektionen ein Risikofaktor für die Mortalität sind oder ein Indikator für schwere Erkrankungen und diese die Mortalität erhöhen, ist fraglich.

Bei den Verstorbenen blieb die Hälfte der Infektionsquellen unbekannt. In der Vergleichsgruppe traf dies nur auf 15 % der Fälle zu. Dementsprechend erhöht eine unbekanntes Infektionsquelle die Wahrscheinlichkeit innerhalb von 30 Tagen zu sterben signifikant. Dies wird in den Studien von Tumbarello *et al.* (2007) und Melzer und Petersen (2007) bestätigt. Auch andere Infektionsquellen als die Harn- oder Gallenwege kamen bei den Verstorbenen häufiger vor (30 % vs. 20 %). Das Ergebnis war allerdings nicht signifikant. In einer spanischen Studie von Rodriguez-Bano *et al.* (2010a) wurden intraabdominale, respiratorische und unbekanntes Infektionsquellen als Hochrisikogruppe definiert. In der Literatur sind weitere Studien zu finden, die

eine Assoziation zwischen anderen Quellen als die Harnwege und einer höheren Mortalität feststellten (Vardakas *et al.* (2012), Rodriguez-Bano *et al.* (2010b), Alvarez *et al.* (2012)). Letztendlich muss man aufgrund der Datenlage davon ausgehen, dass zusätzlich zu den unbekanntem Infektionsquellen auch andere Infektionsquellen als die Harnwege mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind.

Die Blutkulturen der Patienten, die innerhalb der 30 Tage starben, wurden im Vergleich zu den Überlebenden häufiger auf einer Intensivstation abgenommen (50 % vs. 22 %). In der Literatur sind Studien zu finden, die die Intensivstation als Risikofaktor für die Mortalität belegen (Frakking *et al.*, 2013; Paterson *et al.*, 2004). Der Fakt, dass unter den Verstorbenen mehr Patienten auf einer Intensivstation waren, passt zu der Feststellung von zuvor, dass die betroffenen Patienten schwerer krank waren als die Überlebenden und häufiger nosokomiale Infektionen bekamen. Die Gruppe der Verstorbenen wurden z.B. durch mehr Tumorerkrankungen charakterisiert (70 % vs. 42 %). Der McCabe- und der Pitt-Score der Gruppe der Verstorbenen wies auf schwerwiegendere Grunderkrankungen hin. Der Median beider Scores war im Vergleich zu den Überlebenden signifikant höher (jeweils 2 vs. 0). Ein hoher McCabe-Score geht auch ohne Infektion mit einer höheren Mortalität einher (Mora-Rillo *et al.*, 2015). Allerdings ist die Einteilung in nicht tödlich, tödlich verlaufend und rasch tödlich von der subjektiven Einschätzung abhängig und nicht sicher objektivierbar. Der Pitt-Score gab Auskunft über die aktuelle Gesundheitslage vor Beginn der Therapie. War der Patient in einem schlechten Zustand, war die Wahrscheinlichkeit für ihn innerhalb von 30 Tagen zu sterben erhöht. Dies zeigte bereits eine Studie von Paterson *et al.* (2004). Des Weiteren wurde festgestellt, dass eine schwere Sepsis oder ein septischer Schock bei den Verstorbenen ebenfalls signifikant häufiger vorkamen (80 % vs. 37 %) und folglich mit einer höheren Mortalität assoziiert. Die genannten Risikofaktoren erhöhter McCabe- oder Pitt-Score und schwere Sepsis oder septischer Schock gehen auch als signifikante Variablen in den Score von Palacios-Baena *et al.* (2017) zur Abschätzung der Mortalität von Infektionen mit ESBL-produzierenden Bakterien ein.

Unter der Subgruppe der verstorbenen Patienten erhielten mehr eine nicht angemessene empirische Therapie als von den überlebenden (50 % vs. 39 %), allerdings ohne Signifikanz. Dabei gab es keinen Unterschied im Anteil der intermediären Resistenztestungen. Auch die Zeit bis zur gezielten Therapie war nicht verschieden. Die häufigste nicht wirksame empirische Therapie der Verstorbenen war eine Kombinationstherapie (60 %). Zwei Drittel davon enthielten Piperacillin-Tazobactam, gegen das die Bakterien mit einer MHK von über 128 mg/l ($R > 16$ mg/l) resistent waren. Ein Patient erhielt ein Ceftazidim mit einer MHK von über 64 mg/l ($R > 4$ mg/l). Weitere Kombinationspartner waren Tigecyclin, in einem Fall intermediär getestet, und Tobramycin. Carbapeneme waren nicht Bestandteil der nicht angemessenen empirischen Therapie der verstorbenen Patienten. Rottier *et al.* (2012) zeigten bereits 2012 in einer Metaanalyse, dass eine inadäquate empirische Therapie bei Infektionen mit ESBL-produzierenden Enterobacteriaceae zu einer höheren Mortalität führt. Mehrere Studien bestätigen dies (Tumbarello *et al.*, 2007; Rodriguez-Bano *et al.*, 2010b; Ortega *et al.*, 2009; Treçarichi *et al.*, 2009; Tumbarello *et al.*, 2012).

Vierzig Prozent der Verstorbenen erhielten keine gezielte Therapie. Hieraus könnte man schließen, dass das Fehlen einer antibiogrammgerechten Therapie die Mortalität steigert. Wie bereits beschrieben, war die gezielte Therapie bei diesen Patienten jedoch meist gar nicht möglich, da sie zuvor verstarben. Folglich ist keine Aussage über den Outcome in Abhängigkeit einer fehlenden gezielten Therapie zu treffen.

Von den verstorbenen Patienten mit einer gezielten Therapie erhielt die Hälfte ein Carbapenem, inklusive der Kombinationen sogar alle Patienten. Bei den Überlebenden machten Carbapeneme 60 %, mit den Kombinationen 68 % der gezielten Therapie aus. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Mortalitätsrate zwischen den Carbapenemen und den anderen eingesetzten Antibiotika festgestellt werden. In der Literatur sind Studien zu finden, die dies widerlegen und von einer höheren Mortalität bei der Anwendung von anderen Antibiotika als Carbapeneme sprechen (Paterson *et al.*, 2004; Vardakas *et al.*, 2012). Interessant ist auch, dass in einer Studie kein Unterschied in der

Mortalität zwischen den Carbapenemen und den BLBLIs als empirische oder gezielte Therapie bei Infektionen mit ESBL-produzierenden Enterobacteriaceae festgestellt wurde (Vardakas *et al.*, 2012). Aufgrund der geringen Fallzahl konnte in der vorliegenden Studie kein direkter Vergleich der Mortalität zwischen BLBLIs und Carbapenemen durchgeführt werden.

4.1.5 Therapie

Die empirische Therapie wurde am häufigsten mit einem BLBLI durchgeführt (43 %). Betrachtet man zusätzlich die Kombinationstherapien, waren es 59 %. Auch die Metaanalyse von Vardakas *et al.* (2012) stellte fest, dass BLBLIs häufiger empirisch als gezielt eingesetzt werden. Carbapeneme machten nur 8 %, 10 % inklusive der Kombinationen aus. Dabei waren alle Carbapeneme angemessen eingesetzt. Die geringe Zahl widerspricht den Erwartungen, da Carbapeneme als Mittel der Wahl für die empirische Therapie bei Verdacht auf eine Bakteriämie mit ESBL-produzierenden Bakterien eingesetzt werden sollen (Vardakas *et al.*, 2012). Die Begründungen für eine breite empirische Therapie mit einem Carbapenem am UKT wurden näher betrachtet. Zum einen handelte es sich um Patienten, die bereits in der Vorgeschichte an einer Infektion mit ESBL-produzierenden Bakterien erkrankt waren - eine frühere Infektion mit ESBL-produzierenden Bakterien erhöht die Wahrscheinlichkeit einer ESBL-Produktion bei erneuter Infektion (Tacconelli *et al.*, 2014; Ghebremedhin, 2012; Schrauder und Vonberg, 2009). Zum anderen waren die Patienten schwer krank - vor allem bei diesen Patienten ist zu einer Therapie mit Carbapenemen zu raten, denn eine gleichwertige Behandlung mit einem BLBLI ist in diesen Fällen nicht gesichert (Kaase und Kern, 2012; Pop-Vicas und Opal, 2014). Carbapeneme sind die beste Wahl bei schweren Infektionen (Kaase und Kern, 2012). Letztendlich war die empirische Gabe von Carbapenemen in allen Fällen gerechtfertigt.

Es ist bedenklich, dass 41 % der Patienten nicht angemessen empirisch therapiert wurden. Insgesamt lag in 48 % der Fälle ein hohes Risiko für eine Bakteriämie mit multiresistenten Bakterien vor. Nur in einem Fall gab es keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko. Der häufigste Grund für eine nicht angemessene empirische Therapie war die Behandlung mit einem BLBLI (38 %

bzw. 52 % inklusive Kombinationen). In über der Hälfte (63 %) handelte es sich um Piperacillin-Tazobactam. Weitere BLBLIs waren Amoxicillin-Clavulansäure (25 %) und Ampicillin-Sulbactam (13 %). Für die Kombinationstherapien wurde Piperacillin-Tazobactam mit Tigecyclin, Tobramycin oder Ceftriaxon verabreicht. Nur in einem Fall lag eine intermediäre Resistenz gegenüber Piperacillin-Tazobactam vor. Möglicherweise spielten andere Betalaktamasen eine Rolle, die nicht zu den ESBLs gehören und die Fähigkeit besitzen, BLBLIs zu inaktivieren (Vardakas *et al.*, 2012). Von den resistenten Erregern wurde keiner positiv auf AmpC getestet. Lediglich in einer Blutkultur wurde neben der ESBL-Produktion eine Carbapenemase nachgewiesen, wodurch das Bakterium nur auf Gentamicin und Colistin sensibel war. Eine höhere Rate angemessener empirischer Therapien hätte man durch die breitere Anwendung von Carbapenemen erlangen können (Vardakas *et al.*, 2012).

Die angemessene empirische Therapie wurde am UKT, ebenso wie die nicht angemessene, am häufigsten mit einem BLBLI durchgeführt (47 % bzw. 64 % inklusive Kombinationen). Bei knapp zwei Drittel der Patienten mit einer angemessenen Monotherapie mit einem BLBLI (64 %), kam es innerhalb der ersten drei Tage zu einer Verbesserung. Dennoch wurde bei 43 % der Patienten mit einem wirksamen BLBLI auf ein Carbapenem als gezielte Therapie umgestellt. Bei der einen Hälfte konnte dies durch eine fehlende klinische Besserung nach 72 Stunden erklärt werden, bei der anderen Hälfte erfolgte die Umstellung am ehesten aufgrund der Angst vor einer Untertherapie der ESBL-produzierenden Bakterien. Ein Gefühl der Unsicherheit, mangelndes Wissen über die Therapieoptionen und ihre Wirksamkeit könnten wichtige Faktoren gewesen sein. Zur Sicherheit wurde lieber zum breit wirksamen Mittel der Wahl, einem Carbapenem (Paterson *et al.*, 2004; Lehner *et al.*, 2009; Vardakas *et al.*, 2012; Haenle *et al.*, 2011), gegriffen. Unter der angemessenen empirischen Therapie machten die Carbapeneme 13 %, 17 % inklusive Kombinationen aus.

Trotz einer angemessenen empirischen Therapie waren nach 30 Tagen 17 % der Subgruppe verstorben. Vierzig Prozent dieser Patienten erhielten ein Carbapenem und wiederum 40 % ein BLBLI. Es stellt sich die Frage, was bei

diesen Patienten zu einem schlechten Outcome führte. Die betroffenen Patienten litten alle unter schwerwiegenden Erkrankungen wie Tumoren und Herzerkrankungen. Sie befanden sich zur Zeit der Infektion in einem schlechten Allgemeinzustand und starben meist an einem septischen Multiorganversagen. Bakterien können *in vitro* sensibel sein und dennoch einen schlechten Outcome zeigen. Außerdem besteht die Möglichkeit, dass eine Resistenz erst während einer Therapie entsteht (Tumbarello *et al.*, 2007; Theuretzbacher, 1998). Eine weitere Erklärung wäre der Inokulumeneffekt, der das mangelnde Erreichen der pharmakodynamischen Ziele beschreibt (Paterson *et al.*, 2004). Nach Bewertung des klinischen Verlaufs in den genannten Fällen ist davon auszugehen, dass die antibiotische Therapie bei diesen Patienten keine Rolle mehr spielte. Sie waren aufgrund ihrer Grunderkrankung und dem Ausmaß der Sepsis schwer krank und der schlechte Krankheitsverlauf konnte nicht mehr beeinflusst werden.

Für die gezielte Therapie wurde in mehr als der Hälfte der Fälle ein Carbapenem verwendet (54 % bzw. 74 % inklusive Kombinationen). Erneut stimmt das Ergebnis mit der Metaanalyse von Vardakas *et al.* (2012) überein, in der ebenfalls Carbapeneme am häufigsten waren. BLBLIs nahmen insgesamt nur 2 % der gezielten Therapie ein, 4 % inklusive Kombinationen. Der Anteil der Carbapeneme ist folglich im Vergleich zur empirischen Therapie gestiegen, während der Anteil der BLBLIs abgenommen hat. Die Veranlassung eines Wechsels der Therapie, abgesehen einer Resistenz gegenüber dem BLBLI, wurden bereits aufgeführt. Die zweithäufigste Antibiotikaklasse der gezielten Therapie waren die Aminoglykoside (17 %). Allerdings wurden sie immer in Kombination verabreicht, in 86 % mit einem Carbapenem. 43 % der Aminoglykoside wurden bereits empirisch gegeben, das Carbapenem nach Ergebnis des Antibiogrammes hinzugefügt. Die Gründe für eine Therapie mit einem recht nebenwirkungsreichen Aminoglykosid konnten im Nachhinein nicht rekonstruiert werden. Nur in einem Fall wurde eine Carbapenemresistenz festgestellt. Die schmälere Fluorchinolone machten 6 % der gezielten Therapie aus. Am häufigsten handelte es sich um die Behandlung eines HWIs. Die Möglichkeit der oralen Aufnahme war ein Grund für die Wahl eines

Fluorchinolons. Somit konnten die Patienten mit einer geringen Symptomatik mit der Antibiose nach Hause entlassen werden. Ein Patient erhielt die antibiogrammgerechte Therapie eines HWIs mit Cotrimoxazol.

4.2 Vergleich der Ergebnisse mit dem *INCREMENT* Projekt

Am UKT lagen ambulant erworbene Infektionen häufiger vor als nosokomial erworbene (57 % vs. 43 %). Im internationalen Vergleich durch das *INCREMENT* Projekt waren die ambulant und nosokomial erworbenen Infektionen ausgeglichen. Dies zeigt die zunehmende Bedeutung der Infektionen mit ESBL-produzierenden Bakterien in der Allgemeinbevölkerung. In der Literatur werden die nosokomialen Infektionen noch als am häufigsten dargestellt (Schrauder und Vonberg, 2009). Die Infektionsquellen zeigten im Vergleich ähnliche Zahlen. So waren die Harnwege bei beiden Gruppen die häufigste Infektionsquelle mit etwas mehr als 40 %. Dies wird durch weitere Studien bestätigt (Frakking *et al.*, 2013; Melzer und Petersen, 2007; Tumbarello *et al.*, 2007). In der Literatur werden *E. coli* und *K. pneumoniae* als die wichtigsten Erreger der ESBL-Produktion genannt (Kruse und Dettenkofer, 2010; Kresken, 2009; Schrauder und Vonberg, 2009; Kola, 2003; Kaase und Kern, 2012). Auch am UKT und beim *INCREMENT* Projekt verursachten diese Bakterien am häufigsten die Infektionen, allerdings waren *E. coli* mit 85 % und 69 % den *K. pneumoniae* deutlich überlegen.

Carbapeneme, als Mittel der Wahl bei Infektionen mit ESBL-produzierenden Bakterien, machten bei beiden Gruppen mehr als die Hälfte der gezielten Therapie aus. Im Sinne einer rationalen Antibiotikastrategie wird allerdings dazu geraten, Carbapeneme nur empirisch zu verwenden, um alle Erreger abzudecken und anschließend an das Antibiogramm angepasst zu deeskalieren (Livermore, 2012; Vardakas *et al.*, 2012). Ausgenommen hiervon sind bedrohliche Infektionen. Die Entscheidungsfindung zur Gabe eines Carbapenems ist im Nachhinein schwer nachzuvollziehen. So kann nicht ausgeschlossen werden, dass in einigen Fällen eine Deeskalation auf ein weniger breites Antibiotikum hätte durchgeführt werden können. Die Daten verdeutlichen die Diskrepanz zwischen den Empfehlungen und der praktischen Anwendung. Am UKT wurden im internationalen Vergleich deutlich weniger

BLBLIs als gezielte Therapie verwendet (2 % vs. 13 %), dafür mehr Kombinationen, vor allem mit Aminoglykosiden.

Die 14-Tages-Heilungsrate war am UKT im internationalen Vergleich etwas niedriger (37 % vs. 49 %). Die beste Heilungsrate wurde am UKT durch BLBLIs und Cephalosporine als gezielte Therapie erlangt, wobei beide jeweils nur in einem Fall verabreicht wurden und Aussagen für diese beiden Gruppen daher schwierig sind. Die Fluorchinolone und die Carbapeneme zeigten Heilungsraten von 67 % und 41 %. Die schlechteste Heilungsrate hatten die Aminoglykoside mit 29 %. In 86 % wurde allerdings zusätzlich ein Carbapenem verabreicht, in 14 % ein Fluorchinolon. Der schlechteste Outcome ist somit eher nicht auf die Therapie mit einem Aminoglykosid zurückzuführen, sondern auf weitere beeinflussende Faktoren wie die Schwere der Grunderkrankung und der aktuellen Sepsis. Das *INCREMENT Projekt* zeigte bei fast allen Antibiotika eine 14-Tages-Heilungsrate von über 50 %. Nur die Aminoglykoside (45 %), inklusive deren Kombinationen, und andere Kombinationen (3 %) lagen darunter. Die Carbapeneme hatten mit 52 % eine niedrigere 14-Tages-Heilungsrate als am UKT.

Die 30-Tages-Mortalität zeigte sich beim *INCREMENT Projekt* fast doppelt so hoch im Vergleich zum UKT (22 % vs. 12 %). Die Patienten mit einer antibiotischen Kombination wiesen am UKT die höchste 30-Tages-Mortalität auf (38 %). Auch das *INCREMENT Projekt* zeigte die höchste Mortalitäts-Rate bei antibiotischen Kombinationen (26 %). Wie oben bereits erwähnt ist jedoch in diesen Fällen von einer schweren Grunderkrankung als bedeutender Einflussfaktor auszugehen. Die Mortalität unter der Therapie mit Carbapenemen lag am UKT bei 10 %, beim *INCREMENT Projekt* mit 14 % etwas höher. Da am UKT insgesamt nur ein Patient mit einem BLBLI als gezielte Therapie behandelt wurde, konnte hier kein aussagekräftiger Vergleich der Daten mit dem *INCREMENT Projekt* durchgeführt werden.

Während unsere Daten wider Erwarten keinen Altersunterschied zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen zeigten, geht bei den *INCREMENT*-Daten ein Alter von über 50 Jahren signifikant mit einer höheren Mortalität einher. Ursächlich hierfür könnte die geringe Anzahl an Patienten mit einem Alter unter

50 Jahren in dieser Studie sein, die zusätzlich häufig an Grunderkrankungen, vor allem Tumorerkrankungen, litten, die mit einer höheren Mortalität assoziiert sind. Im Vergleich ergaben beide Studien, dass eine Infektion mit *K. pneumoniae* ein signifikanter Risikofaktor für die 30-Tages-Mortalität darstellt. Andere Infektionsquellen als die Harnwege steigern darüber hinaus die Mortalität, was neben der allgemeinen Datenlage die *INCREMENT*-Daten mit einem signifikanten Ergebnis bestätigen. Weitere signifikante Risikofaktoren für die Mortalität wurden in beiden Studien gezeigt: der McCabe- und der Pitt-Score, eine schwere Sepsis oder ein septischer Schock. Der Trend der vorliegenden Studie, dass eine nicht angemessene empirische Therapie die Mortalität erhöht, konnte auch mit den hohen Zahlen des multizentrischen *INCREMENT* Projektes nicht bestätigt werden. Hier zeigte sich allerdings eine signifikante Assoziation einer verspäteten gezielten Therapie (nach 4 Tagen oder mehr) mit der 30-Tages-Mortalität (Palacios-Baena *et al.*, 2017).

4.3 Limitationen und methodische Einschränkungen

Eine typische Einschränkung von Beobachtungsstudien wie dieser ist die mangelnde Randomisierung. Eine höhere interne Validität wurde durch die definierten Kriterien für die Einbeziehung der Patienten in die Studie erlangt. Zum Beispiel zählte pro Patient nur eine ESBL-positive Blutkultur innerhalb von drei Monaten. Dies führt zwar zu einer guten Vergleichbarkeit des Patientenkollektivs, verringert jedoch die externe Validität und damit die allgemeine Gültigkeit. Auch die Tatsache, dass alle Patientenfälle von einer Klinik sind, schränkt die Übertragung auf andere Umgebungen ein. Eine retrospektive Studie birgt immer die Gefahr von Fehlern in der Dokumentation und von mangelnden Daten. Zusätzlich ist die geringe Fallzahl zu bedenken. Sie verursacht weniger signifikante Ergebnisse in den analytischen Tests wie dem Chi-Quadrat-Test. Außerdem war der Vergleich der einzelnen Antibiotika bezüglich der Mortalitäts- und Heilungsrate nicht aussagekräftig.

Was die Grenzwerte der Resistenzen der Erreger betrifft, können sich diese im Laufe der Zeit geändert haben. Dies hätte wiederum Auswirkungen auf die Resistenzraten und die Einteilung in eine angemessene und nicht angemessene empirische Therapie (Vardakas *et al.*, 2012).

Um die Wirksamkeit von Therapien zu bewerten, verwenden die meisten Studien die Mortalität als primären Endpunkt. Obwohl sie nicht untersuchungsabhängig ist, ist diese harte Variable dennoch nicht sensitiv genug. Die Mortalität erfasst zwar, ob ein Patient im Verlauf verstorben ist, kann jedoch bei einem Therapiewechsel nicht die Wirksamkeit beider Antibiotika separat beurteilen (Gutiérrez-Gutiérrez *et al.*, 2016). Des Weiteren existieren einige Faktoren, die die Mortalität beeinflussen wie hohes Alter und schwere Grunderkrankungen (Trecarichi *et al.*, 2012; Vardakas *et al.*, 2012; Tumbarello *et al.*, 2007). Außerdem wurde der Tod jeglicher Ursache gewertet, nicht die auf die Krankheit zurückzuführende Mortalität. Problematisch können auch Effekte nicht gemessener Variablen oder Störfaktoren sein. In dieser Studie wurden zusätzlich zur Mortalität die Heilungs- und Verbesserungsrate zur Beurteilung des Outcomes herangezogen. Die Einschätzung, ob und wann ein Patient sich klinisch gebessert hat, musste anhand der zur Verfügung stehenden Daten erfolgen. Dabei wurden möglichst objektive Kriterien herangezogen, wie z.B. sinkende Entzündungszeichen oder Normalisierung der Vitalzeichen. Obwohl es sich bei der Verbesserungs- und Heilungsrate insgesamt dennoch eher um eine subjektive Einschätzung des klinischen Zustandes des Patienten handelt, liefern diese weichen Variablen sensitive Informationen über Misserfolge von Therapien. Letztendlich wurde die Mortalität als harte, gut messbare und objektivierbare Variable beurteilt, zum anderen wurden weiche Variablen wie Verbesserung, Heilung, keine Verbesserung oder Verschlechterung für die sensitivere Bewertung der Wirksamkeit der Therapie in die Studie eingeschlossen (Gutiérrez-Gutiérrez *et al.*, 2016).

Ein weiteres Problem ist, dass manche Patienten zusätzlich mit Antibiotika behandelt wurden, die gegen grampositive Bakterien (z.B. Vancomycin) oder Anaerobier (z.B. Metronidazol) wirksam sind. Antibiotika, die nicht gegen Enterobacteriaceae gerichtet waren, wurden in dieser Studie nicht beachtet. Im Falle eines zweiten Infektfokus könnte dieser die Symptomatik der Infektion mit ESBL-produzierenden Bakterien beeinflusst und somit die Beurteilung der Wirksamkeit der antibiotischen Therapie beeinträchtigt haben.

Eine der methodischen Stärken dieser Studie ist, dass keine Stichprobenverzerrung vorliegt. Es wurden alle Patienten eingeschlossen, die die definierten Einschlusskriterien erfüllten. Patientenfälle wurden nur aufgrund mangelnder Daten ausgeschlossen (Gutiérrez-Gutiérrez *et al.*, 2016).

4.4 Bedeutung der Studie und Schlussfolgerungen

Trotz der Wichtigkeit und der Aktualität des Themas existieren bisher wenige Daten über die ESBL-Rate in Deutschland. Auch Zahlen über die Mortalität bei Blutstrominfektionen mit ESBL-produzierenden Bakterien sind schwer zu finden. Diese Studie konnte die ESBL-Rate an einem wichtigen medizinischen Zentrum Deutschlands im Verlauf von sechs Jahren präsentieren. Somit nimmt sie einen bedeutenden Teil der Infektionsprävention ein, nämlich der Surveillance resistenter Erreger. Obwohl die ESBL-Rate am UKT von 2007 bis 2013 rasant gestiegen ist, hat sie sich von 2013 auf 2014 fast halbiert, was eine erfreuliche Entwicklung darstellt. Im Vergleich mit Zahlen aus ganz Deutschland und Europa lag die ESBL-Rate am UKT deutlich niedriger. Außerdem konnte festgestellt werden, dass ESBL-produzierende Bakterien zunehmend in der Allgemeinbevölkerung von Bedeutung sind.

Die vorliegende Studie fasst Charakteristika der Patienten am UKT zusammen. Dies soll in Zukunft dazu dienen, Risikopatienten zu identifizieren und dementsprechend rechtzeitig Maßnahmen ergreifen zu können. Die Daten des *INCREMENT Projektes* dienen dabei dem internationalen Vergleich. Es zeigte sich, dass vor allem die ersten Tage der antibiotischen Therapie für den Outcome entscheidend sind. BLBLIs werden hauptsächlich für die empirische Therapie verwendet, Carbapeneme für die gezielte. Laut Empfehlungen sollten Carbapeneme hingegen eher empirisch verabreicht werden und die Antibiose dann antibiogrammgerecht fortgeführt werden. Es wurde beobachtet, dass ESBL-produzierende *K. pneumoniae*, unbekannte Infektionsquellen und ein schlechter Gesundheitszustand mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind. In der Studie wurden noch weitere Risikofaktoren analysiert, die die Mortalität beeinflussen und wichtig für die Therapieplanung sind.

4.5 Ausblick

Die zunehmenden Antibiotikaresistenzen mit ihren Folgen sind beängstigend. Dennoch geben die rückläufigen Zahlen grampositiver Bakterien wie MRSA Hoffnung. Sie zeigen, dass Maßnahmen, wie das gezielte Screening von Risikopatienten und der adäquate Einsatz von Antibiotika, Einfluss und Erfolg auf die Resistenzentwicklung haben (ECDC, 2014). Die steigende Anzahl an Infektionen mit ESBL-produzierenden Bakterien wird in Zukunft von großer Bedeutung im Kampf gegen Antibiotikaresistenzen sein (Luft und Dettenkofer, 2010). Die Krankenhäuser müssen die Schwere der Problematik erkennen und sich intensiv mit den Möglichkeiten der Therapie und der Präventionsmaßnahmen auseinandersetzen (Gastmeier, 2012). Das UKT zeigt bereits eine vorbildliche Entwicklung mit dem Rückgang der ESBL-Rate, die sich von 2013 auf 2014 fast halbierte.

Trotz diesem positiven Ergebnis ist aufgrund der Vielzahl verschiedener Enzyme und der zahlreichen Mutationsmöglichkeiten eine zusätzliche Erweiterung des Substratspektrums nicht auszuschließen (Lehner *et al.*, 2009). Durch die erheblich eingeschränkten therapeutischen Möglichkeiten und das Ausweichen auf die wenigen verbleibenden therapeutischen Optionen wird die Selektion resistenter Bakterien weiterhin unterstützt (Kola, 2003). In den kommenden Jahren ist mit dem vermehrten Auftreten von multiresistenten Erregern wie 4MRGN zu rechnen. Im Zusammenspiel mit der zunehmend älteren Bevölkerung wird dies einen deutlich höheren medizinischen Betreuungsaufwand und eine verstärkte Anwendung von Antibiotika erfordern (Ghebremedhin, 2012; Meyer *et al.*, 2010).

Dass eine frühe gezielte Therapie die Mortalität senkt und eine nicht angemessene empirische Therapie die Mortalität steigert, wurde bereits in einigen Studien gezeigt (Vardakas *et al.*, 2012; Livermore, 2012; Palacios-Baena *et al.*, 2017). Die geringe Fallzahl in dieser Studie ermöglichte nicht den Vergleich der Wirksamkeit zwischen den einzelnen Antibiotika. Interessant wäre dabei vor allem der Vergleich zwischen BLBLIs und Carbapenemen als gezielte Therapie gewesen. Weitere Studien sind in diesem Bereich notwendig. Eine randomisierte kontrollierte Studie wäre die beste Möglichkeit, um einzelne

Antibiotika bei Monoinfektion zu beurteilen. Darüber hinaus wären weitere Analysen der Risikofaktoren für eine Infektion mit ESBL-produzierenden Bakterien interessant. Es mangelt an Angaben über Risikofaktoren bedingt durch die Vorgeschichte des Patienten wie Antibiotikatherapie, Krankenhausaufenthalte und durchgemachte Infektionen.

Um dauerhafte Therapieerfolge gewährleisten zu können, fordern die zunehmenden Resistenzen dringend eine Weiterentwicklung der Betalaktamantibiotika (Pfeifer, 2010). Die Entwicklung neuer Antibiotika gegen gramnegative Bakterien schreitet schleppend voran und kann mit der Geschwindigkeit der Resistenzzunahme der Bakterien nicht mithalten. Insbesondere die Entwicklung von Antibiotika, die gegen ESBL-produzierende Bakterien wirksam sind, ist nicht zufriedenstellend. Vor allem im ambulanten Bereich mangelt es an therapeutischen Möglichkeiten, obwohl die ambulant erworbenen Infektionen von zunehmender Wichtigkeit sind. Dennoch befinden sich aussichtsreiche neue Präparate wie Avibactam und Plazomicin in der Entwicklung (Kaase und Kern, 2012). Die restriktive Anwendung von Antibiotika und die kontinuierliche Surveillance der Resistenz-Raten werden in den nächsten Jahren weiterhin die höchste Priorität im Kampf gegen multiresistente Bakterien einnehmen.

5 Zusammenfassung

Die zunehmenden Resistenzen von Bakterien gegenüber Antibiotika stellen eines der wichtigsten Gesundheitsprobleme in Europa dar. In den letzten zehn bis fünfzehn Jahren war vor allem eine ansteigende Tendenz ESBL-produzierender Bakterien auffallend. Die steigende Prävalenz der Antibiotikaresistenzen erhöht die Rate an nicht angemessenen Therapien, treibt den Gebrauch von Breitspektrumantibiotika wie Carbapenemen in die Höhe, und führt zu einer höheren Morbidität und Mortalität.

Diese Studie basiert auf der Datenerhebung des *INCREMENT Projektes*, einer multinationalen, retrospektiven Studie. Es wurden die Daten von allen Patienten am UKT mit einer ESBL-positiven Blutkultur von Januar 2000 bis Dezember 2013 erfasst. Ziel dieser Studie war es, epidemiologische Daten und klinische Aspekte von Infektionen mit ESBL-produzierenden Bakterien näher zu betrachten und mit den internationalen Daten des *INCREMENT Projektes* zu vergleichen. Außerdem sollte die antibiotische Therapie anhand des Outcomes bewertet werden und die Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität untersucht werden.

Seit 2007 war eine deutliche Zunahme ESBL-produzierender Bakterien am UKT zu verzeichnen. Die ESBL-Rate und die -Inzidenz haben sich von 2007 bis 2013 verfünffacht, wobei sich die Zahlen von *E. coli* und *K. pneumoniae* im Vergleich zu Deutschland und Europa niedriger präsentierten. Die meisten Infektionen waren durch *E. coli* verursacht und zeigten sich klinisch durch HWIs. Etwas mehr als die Hälfte der Infektionen waren ambulant erworben, was die zunehmende Bedeutung von ESBL-produzierenden Bakterien in der Allgemeinbevölkerung widerspiegelt. Drei Viertel der Patienten waren nach vierzehn Tagen geheilt oder in einem besseren Gesundheitszustand, was auf eine gezielte Therapie mit Carbapenemen zurückzuführen ist. Die Patienten ohne Besserung erfüllten mehrere Risikofaktoren für einen schlechten Outcome. Es konnte keine signifikante Assoziation einer angemessenen empirischen Therapie mit der 30-Tages-Mortalität gezeigt werden. Erstaunliche 41 % erhielten eine nicht angemessene empirische Therapie. Bei den

betroffenen Patienten waren Infektionen mit anderen Bakterien als *E. coli* häufiger und der mediane Krankenhausaufenthalt länger. Ungefähr die Hälfte der Patienten wies Risikofaktoren für multiresistente Bakterien auf, die auf die Notwendigkeit einer breiten Therapie hätten hinweisen können. Trotz einer nicht angemessenen empirischen Therapie kam es bei fast drei Viertel der Patienten zu einer Besserung innerhalb von vierzehn Tagen, was die Bedeutung der frühen antibiogrammgerechten Therapie unterstreicht. Die 30-Tages-Mortalität lag mit 19 % im Vergleich zu anderen Studien etwas niedriger. Als bedeutende Risikofaktoren erwiesen sich die Infektion mit ESBL-produzierenden *K. pneumoniae*, unbekannte Infektionsquellen sowie ein schlechter Gesundheitszustand. Weitere Faktoren waren andere Infektionsquellen als die Harn- oder Gallenwege, nosokomial erworbene Infektionen, der Aufenthalt auf einer Intensivstation, Grunderkrankungen, eine schwere Sepsis, eine nicht angemessene empirische Therapie und eine kürzere Dauer der gezielten Therapie. Die empirische Therapie wurde insgesamt am häufigsten mit einem BLBLI durchgeführt. Bei 43 % der Patienten wurden trotz Sensibilität gegenüber dem BLBLI auf ein Carbapenem als gezielte Therapie umgestellt. Carbapeneme wurden hauptsächlich für die gezielte Therapie verwendet. Dies widerspricht den Empfehlungen, Carbapeneme als Breitspektrumantibiotikum empirisch zu verabreichen und die weitere Therapie antibiogrammgerecht zu deeskalieren.

Im internationalen Vergleich mit dem *INCREMENT Projekt* zeigten sich ähnliche Daten bezüglich der Erregerspezies, der Infektionsquelle und dem Erwerb der Infektion. Carbapeneme machten bei beiden Gruppen mehr als die Hälfte der gezielten Therapie aus. Die 14-Tages-Heilungsrate war am UKT im Vergleich zum *INCREMENT Projekt* etwas niedriger. Dafür zeigte sich die 30-Tages-Mortalität beim *INCREMENT Projekt* fast doppelt so hoch im Vergleich zum UKT. Die *INCREMENT*-Daten bestätigen, dass eine verspätete gezielte Therapie die 30-Tages-Mortalität signifikant steigert. In beiden Gruppen wiesen vor allem antibiotische Kombinationen auf eine höhere Mortalität hin. Die Wirksamkeiten der einzelnen Antibiotika konnten aufgrund der geringen Stichprobenanzahl nicht im Vergleich beurteilt werden. Weitere Studien sind

hierzu notwendig. Darüber hinaus mangelt es an Daten über Risikofaktoren bedingt durch die Vorgeschichte der Patienten.

Neben den ESBL-produzierenden Bakterien ist in den kommenden Jahren vor allem mit dem vermehrten Auftreten von multiresistenten Erregern wie 4MRGN zu rechnen. Die restriktive Anwendung von Antibiotika und die kontinuierliche Surveillance der Resistenzraten werden von höchster Priorität bleiben. Die Krankenhäuser müssen die Schwere der Problematik erkennen und sich intensiv mit den Möglichkeiten der Therapie und der Präventionsmaßnahmen auseinandersetzen. Das UKT zeigt bereits eine vorbildliche Entwicklung mit dem Rückgang der ESBL-Rate seit 2013.

6 Anhang

Liste der Teilnehmer des *INCREMENT* Projektes:

- Hospital Universitario Virgen Macarena, SPAIN
- Tel Aviv Sourasky MC, ISRAEL
- Louis Stokes Cleveland VAMC, USA
- Policlinico Umberto I, ITALY
- Laikon General Hospital, GREECE
- Hygeia General Hospital, GREECE
- Catholic University of the Sacred Heart, ITALY
- Royal Brisbane and Women's Hospital, AUSTRALIA
- Hospital Universitario Virgen Arrixaca, SPAIN
- Hippokraton Hospital Thessaloniki, GREECE
- University of Pittsburgh, USA
- Hospital de Universidade Federal do Parana, BRAZIL
- Witds Donald Gordon Medical Centre, SOUTH AFRICA
- National Taiwan University Hospital, TAIWAN
- Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, SPAIN
- Hospital 12 de Octubre, SPAIN
- Hospital Vall d'Hébron, SPAIN
- Hospital Virgen del Rocío, SPAIN
- Hospital Español, ARGENTINA
- Hospital Universitario Son Espases, SPAIN
- Hospital Univ. M. de Valdecilla-IDIVAL, SPAIN
- Hospital Clinic, SPAIN
- Hospital La Paz, SPAIN
- Hospital Bellvitge, SPAIN
- University of Athens, GREECE
- Baskent University Faculty of Medicine, TURKEY
- University General Hospital Attikon, GREECE
- University of Calgary, CANADA
- Hospital Universitario Reina Sofia-IMIBIC, SPAIN
- Hacettepe University School of Medicine, TURKEY
- Institut für Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene Universitätsklinikum Köln, Cologne, GERMANY
- C.H. Universitario A Coruña, SPAIN
- Hospital Ramón y Cajal, SPAIN
- Teaching Hospital Policlinico S. Orsola Malpighi, ITALY
- Universitätsklinikum Tübingen, GERMANY
- Hospital Universitari Mútua de Terrassa, SPAIN
- Hospital Parc Taulí, SPAIN

7 Literaturverzeichnis

Zeitschriften

- Al-Hasan, M. N., Lahr, B. D., Eckel-Passow, J. E. & Baddour, L. M. (2013) Predictive scoring model of mortality in Gram-negative bloodstream infection. *Clin Microbiol Infect* 19: 948-54.
- Alvarez, R., Vinas-Castillo, L., Lepe-Jimenez, J. A., Garcia-Cabrera, E. & Cisneros-Herreros, J. M. (2012) Time to positivity of blood culture association with clinical presentation, prognosis and ESBL-production in *Escherichia coli* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 31: 2191-5.
- Bodmann, K. F. & die Expertenkommission der Infektligen (2010) Complicated intra-abdominal infections: pathogens, resistance. Recommendations of the Infektligen on antibiotic therapy. *Chirurg* 81: 38-49.
- Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., Schein, R. M. & Sibbald, W. J. (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101: 1644-55.
- Brolund, A. (2014) Overview of ESBL-producing Enterobacteriaceae from a Nordic perspective. *Infect Ecol Epidemiol* 4.
- Bundesministerium für Gesundheit (2011) Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie.
- Bush, K. & Jacoby, G. A. (2010) Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 54: 969-76.
- Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L. & MacKenzie, C. R. (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 40: 373-83.
- Dettenkofer, M., Utzolino, S., Luft, D. & Lemmen, S. (2010) Effectiveness and risks of isolation precautions in patients with MRSA and other multidrug-resistant bacteria. *Zentralbl Chir* 135: 124-8.
- ECDC 2010. Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2009. *Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)*. Stockholm.
- ECDC 2014. Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2013. *Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)*. Stockholm.
- ECDC 2017. Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2015. *Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)*. Stockholm.
- Feldman, C., Alanee, S., Yu, V. L., Richards, G. A., Ortqvist, A., Rello, J., Chiou, C. C., Chedid, M. B., Wagener, M. M., Klugman, K. P. & International Pneumococcal Study, G. (2009) Severity of illness scoring systems in patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia:

- implications for the intensive care unit care. *Clin Microbiol Infect* 15: 850-7.
- Frakking, F. N., Rottier, W. C., Dorigo-Zetsma, J. W., van Hattem, J. M., van Hees, B. C., Kluytmans, J. A., Lutgens, S. P., Prins, J. M., Thijsen, S. F., Verbon, A., Vlamincx, B. J., Cohen Stuart, J. W., Leverstein-van Hall, M. A. & Bonten, M. J. (2013) Appropriateness of empirical treatment and outcome in bacteremia caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 57: 3092-9.
- Gastmeier, P. (2012) Extended spectrum beta lactamase forming pathogens (ESBL). *Med Klin Intensivmed Notfmed* 107: 592-3.
- Gastmeier, P., Schwab, F., Meyer, E. & Geffers, C. (2012) Excess mortality and prolongation of stay due to bloodstream infections caused by multiresistant pathogens in Germany. *Dtsch Med Wochenschr* 137: 1689-92.
- Ghebremedhin, B. (2012) Extended-spectrum of beta-lactamases (ESBL): yesterday ESBL: and today ESBL, carbapenemase-producing and multiresistant bacteria. *Dtsch Med Wochenschr* 137: 2657-62.
- Gutiérrez-Gutiérrez, B., Bonomo, R. A., Carmeli, Y., Paterson, D. L., Almirante, B., Martínez-Martínez, L., Oliver, A., Calbo, E., Pena, C., Akova, M., Pitout, J., Origen, J., Pintado, V., García-Vázquez, E., Gasch, O., Hamprecht, A., Prim, N., Tumbarello, M., Bou, G., Viale, P., Tacconelli, E., Almela, M., Pérez, F., Giamarellou, H., Cisneros, J. M., Schwaber, M. J., Venditti, M., Lowman, W., Bermejo, J., Hsueh, P. R., Mora-Rillo, M., Gracia-Ahufinger, I., Pascual, A., Rodríguez-Bano, J. & Group, R. E. I. (2016) Ertapenem for the treatment of bloodstream infections due to ESBL-producing Enterobacteriaceae: a multinational pre-registered cohort study. *J Antimicrob Chemother*.
- Haenle, M., Podbielski, A., Ellenrieder, M., Skripitz, R., Arndt, K., Mittelmeier, W., Bader, R. & Gollwitzer, H. (2011) Periprosthetic infections following total hip replacement with ESBL-forming bacteria: importance for clinical practice. *Orthopade* 40: 528-34.
- Hagel, S. & Brunkhorst, F. (2011) Sepsis. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 48: 57-73.
- Hagel, S., Stallmach, A., Keller, P. & Pletz, M. (2013) Multiresistant Organisms. *Zentralbl Chir*.
- Kaase, M. & Kern, W. V. (2012) What does ESBL mean? *Dtsch Med Wochenschr* 137: 2010-3.
- Kern, W. V. (2011) Bacteraemia and sepsis. *Dtsch Med Wochenschr* 136: 182-5.
- Kern, W. V. (2015) New antibacterial agents on the market and in the pipeline. *Internist (Berl)* 56: 1255-63.
- Kerwat, K., Kerwat, M., Graf, J. & Wulf, H. (2010) Resistance to antibiotics and multiresistant pathogens. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 45: 242-3.
- Kim, B. N., Woo, J. H., Kim, M. N., Ryu, J. & Kim, Y. S. (2002) Clinical implications of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia. *J Hosp Infect* 52: 99-106.

- Kola, A. G., P. (2003) Extended spectrum beta-Laktamase (ESBL)- vermittelte Antibiotikaresistenz bei gramnegativen Erregern: Was ist in der Intensivmedizin zu beachten? *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 38: 573–6.
- Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (2011) Definition der Multiresistenz gegenüber Antibiotika bei gramnegativen Stäbchen im Hinblick auf Maßnahmen zur Vermeidung der Weiterverbreitung. *Epidemiologisches Bulletin*: 337-9.
- Kruse, E. B. & Dettenkofer, M. (2010) Epidemiology of and preventive measures for multiresistant pathogens. *Ophthalmologe* 107: 313-7.
- Lahlaoui, H., Ben Haj Khalifa, A. & Ben Moussa, M. (2014) Epidemiology of Enterobacteriaceae producing CTX-M type extended spectrum beta-lactamase (ESBL). *Med Mal Infect* 44: 400-4.
- Lee, N. Y., Lee, C. C., Huang, W. H., Tsui, K. C., Hsueh, P. R. & Ko, W. C. (2012) Carbapenem therapy for bacteremia due to extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*: implications of ertapenem susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother* 56: 2888-93.
- Lehner, S., Grabein, B., Pfaller, P. & Kopp, R. (2009) Relevance of ESBL-producing pathogens for clinical surgery: diagnostics, therapy, and prevention. *Chirurg* 80: 527-36.
- Leistner, R., Sakellariou, C., Gurntke, S., Kola, A., Steinmetz, I., Kohler, C., Pfeifer, Y., Eller, C., Gastmeier, P. & Schwab, F. (2014) Mortality and molecular epidemiology associated with extended-spectrum beta-lactamase production in *Escherichia coli* from bloodstream infection. *Infect Drug Resist* 7: 57-62.
- Livermore, D. M. (2012) Current epidemiology and growing resistance of gram-negative pathogens. *Korean J Intern Med* 27: 128-42.
- Luft, D. & Dettenkofer, M. (2010) Transmission of multidrug-resistant bacteria in ambulatory settings. *Internist (Berl)* 51: 136-41.
- Melzer, M. & Petersen, I. (2007) Mortality following bacteraemic infection caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E. coli* compared to non-ESBL producing *E. coli*. *J Infect* 55: 254-9.
- Meyer, E., Schwab, F., Schroeren-Boersch, B. & Gastmeier, P. (2010) Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. *Crit Care* 14: R113.
- Mora-Rillo, M., Fernandez-Romero, N., Francisco, C. N., Diez-Sebastian, J., Romero-Gomez, M. P., Fernandez, F. A., Lopez, J. R. & Mingorance, J. (2015) Impact of virulence genes on sepsis severity and survival in *Escherichia coli* bacteremia. *Virulence* 6: 93-100.
- Noll, I., Schweickert, B., Abu Sin, M., Feig, M., Claus, H. & Eckmanns, T. (2012) Antimicrobial resistance in Germany. Four years of antimicrobial resistance surveillance (ARS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 55: 1370-6.
- Ortega, M., Marco, F., Soriano, A., Almela, M., Martinez, J. A., Munoz, A. & Mensa, J. (2009) Analysis of 4758 *Escherichia coli* bacteraemia

- episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome. *J Antimicrob Chemother* 63: 568-74.
- Palacios-Baena, Z. R., Gutierrez-Gutierrez, B., De Cueto, M., Viale, P., Venditti, M., Hernandez-Torres, A., Oliver, A., Martinez-Martinez, L., Calbo, E., Pintado, V., Gasch, O., Almirante, B., Antonio Lepe, J., Pitout, J., Akova, M., Pena-Miralles, C., Schwaber, M. J., Tumbarello, M., Tacconelli, E., Origen, J., Prim, N., Bou, G., Giamarellou, H., Bermejo, J., Hamprecht, A., Perez, F., Almela, M., Lowman, W., Hsueh, P. R., Navarro-San Francisco, C., Torre-Cisneros, J., Carmeli, Y., Bonomo, R. A., Paterson, D. L., Pascual, A., Rodriguez-Bano, J. & Group, R. E. I. (2017) Development and validation of the INCREMENT-ESBL predictive score for mortality in patients with bloodstream infections due to extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 72: 906-13.
- Paterson, D. L., Ko, W. C., Von Gottberg, A., Mohapatra, S., Casellas, J. M., Goossens, H., Mulazimoglu, L., Trenholme, G., Klugman, K. P., Bonomo, R. A., Rice, L. B., Wagener, M. M., McCormack, J. G. & Yu, V. L. (2004) Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 39: 31-7.
- Peralta, G., Lamelo, M., Alvarez-Garcia, P., Velasco, M., Delgado, A., Horcajada, J. P., Montero, M., Roiz, M. P., Farinas, M. C., Alonso, J., Martinez, L. M., Gutierrez-Macias, A., Alava, J. A., Rodriguez, A., Fleites, A., Navarro, V., Sirvent, E., Capdevila, J. A. & Semi-Blee Study, G. (2012) Impact of empirical treatment in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. bacteremia. A multicentric cohort study. *BMC Infect Dis* 12: 245.
- Pfeifer, Y. (2010) ESBL, AmpC und Carbapenemase: Vorkommen, Verbreitung und Diagnostik β -Lactamase-bildender Gram-negativer Krankheitserreger / ESBL, AmpC and carbapenemases: emergence, dissemination and diagnostics of β -lactamase-producing Gram-negative pathogens. *LaboratoriumsMedizin* 34: 205-15.
- Pfeifer, Y. & Eller, C. (2012) Current data and trends about the resistance of Gram-negative pathogens to beta-lactams. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 55: 1405-9.
- Pop-Vicas, A. & Opal, S. M. (2014) The clinical impact of multidrug-resistant gram-negative bacilli in the management of septic shock. *Virulence* 5: 206-12.
- Pucci, M. J. & Bush, K. (2013) Investigational antimicrobial agents of 2013. *Clin Microbiol Rev* 26: 792-821.
- Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., Kumar, A., Sevransky, J. E., Sprung, C. L., Nunnally, M. E., Rochwerg, B., Rubenfeld, G. D., Angus, D. C., Annane, D., Beale, R. J., Bellingham, G. J., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Coopersmith, C., De Backer, D. P., French, C. J., Fujishima, S., Gerlach, H., Hidalgo, J. L., Hollenberg, S. M., Jones, A. E., Karnad, D. R., Kleinpell, R. M., Koh, Y., Lisboa, T. C., Machado, F. R., Marini, J. J., Marshall, J. C., Mazuski, J. E., McIntyre, L. A., McLean, A. S., Mehta, S., Moreno, R. P., Myburgh, J., Navalesi, P.,

- Nishida, O., Osborn, T. M., Perner, A., Plunkett, C. M., Ranieri, M., Schorr, C. A., Seckel, M. A., Seymour, C. W., Shieh, L., Shukri, K. A., Simpson, S. Q., Singer, M., Thompson, B. T., Townsend, S. R., Van der Poll, T., Vincent, J. L., Wiersinga, W. J., Zimmerman, J. L. & Dellinger, R. P. (2017) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 43: 304-77.
- Robert Koch-Institut (2007) ESBL und AmpC: β -Laktamasen als eine Hauptursache der Cephalosporin-Resistenz bei Enterobakterien. *Epidemiologisches Bulletin*: 247-50.
- Robert Koch-Institut (2013) VRE: Aktuelle Daten und Trends zur Resistenzentwicklung aus dem NRZ für Staphylokokken und Enterokokken, 2011-2012. *Epidemiologisches Bulletin*: 303-12.
- Rodriguez-Bano, J., Mingorance, J., Fernandez-Romero, N., Serrano, L., Lopez-Cerero, L., Pascual, A. & Group, E.-R. (2013) Outcome of bacteraemia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: impact of microbiological determinants. *J Infect* 67: 27-34.
- Rodriguez-Bano, J., Navarro, M. D., Retamar, P., Picon, E., Pascual, A. & Extended-Spectrum Beta-Lactamases-Red Espanola de Investigacion en Patologia Infecciosa/Grupo de Estudio de Infeccion Hospitalaria, G. (2012) beta-Lactam/beta-lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis* 54: 167-74.
- Rodriguez-Bano, J., Picon, E., Gijon, P., Hernandez, J. R., Cisneros, J. M., Pena, C., Almela, M., Almirante, B., Grill, F., Colomina, J., Molinos, S., Oliver, A., Fernandez-Mazarrasa, C., Navarro, G., Coloma, A., Lopez-Cerero, L. & Pascual, A. (2010a) Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 48: 1726-31.
- Rodriguez-Bano, J., Picon, E., Gijon, P., Hernandez, J. R., Ruiz, M., Pena, C., Almela, M., Almirante, B., Grill, F., Colomina, J., Gimenez, M., Oliver, A., Horcajada, J. P., Navarro, G., Coloma, A., Pascual, A. & Spanish Network for Research in Infectious, D. (2010b) Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis* 50: 40-8.
- Rottier, W. C., Ammerlaan, H. S. & Bonten, M. J. (2012) Effects of confounders and intermediates on the association of bacteraemia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and patient outcome: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 67: 1311-20.
- Sakellariou, C., Gurntke, S., Steinmetz, I., Kohler, C., Pfeifer, Y., Gastmeier, P., Schwab, F., Kola, A., Deja, M. & Leistner, R. (2016) Sepsis Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)-Positive *K. pneumoniae* and *E. coli*: Comparison of Severity of Sepsis, Delay of Anti-Infective Therapy and ESBL Genotype. *PLoS One* 11: e0158039.
- Scharlach, M., Wagner, D., Dreesman, J. & Pulz, M. (2011) Antimicrobial resistance monitoring in Lower Saxony (ARMIN): first trends for MRSA,

- ESBL-producing *Escherichia coli* and VRE from 2006 to 2010. *Gesundheitswesen* 73: 744-7.
- Schrauder, A. & Vonberg, R.-P. (2009) ESBL-Bildner: Hintergrund, Epidemiologie und Konsequenzen. *Krankenhaushygiene up2date* 4: 157-69.
- Schwaber, M. J., Navon-Venezia, S., Kaye, K. S., Ben-Ami, R., Schwartz, D. & Carmeli, Y. (2006) Clinical and economic impact of bacteremia with extended- spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 50: 1257-62.
- Souza, R. C., Pinheiro, R. S., Coeli, C. M. & Camargo Jr, K. R. (2008) The Charlson comorbidity index (CCI) for adjustment of hip fracture mortality in the elderly: analysis of the importance of recording secondary diagnoses. *Cad Saude Publica* 24: 315-22.
- Stewardson, A., Fankhauser, C., De Angelis, G., Rohner, P., Safran, E., Schrenzel, J., Pittet, D. & Harbarth, S. (2013) Burden of bloodstream infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae determined using multistate modeling at a Swiss University Hospital and a nationwide predictive model. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34: 133-43.
- Tacconelli, E., Cataldo, M. A., Dancer, S. J., De Angelis, G., Falcone, M., Frank, U., Kahlmeter, G., Pan, A., Petrosillo, N., Rodriguez-Bano, J., Singh, N., Venditti, M., Yokoe, D. S. & Cookson, B. (2014) ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect* 20: 1–55.
- Tacconelli, E., De Angelis, G., Cataldo, M. A., Mantengoli, E., Spanu, T., Pan, A., Corti, G., Radice, A., Stolzuoli, L., Antinori, S., Paradisi, F., Carosi, G., Bernabei, R., Antonelli, M., Fadda, G., Rossolini, G. M. & Cauda, R. (2009) Antibiotic usage and risk of colonization and infection with antibiotic-resistant bacteria: a hospital population-based study. *Antimicrob Agents Chemother* 53: 4264-9.
- Theuretzbacher, U. (1998) Beta-Lactamasen und Beta-Lactamase-Inhibitoren. *Chemotherapie Journal* 7: 136-42.
- Tinelli, M., Cataldo, M. A., Mantengoli, E., Cadeddu, C., Cunietti, E., Luzzaro, F., Rossolini, G. M. & Tacconelli, E. (2012) Epidemiology and genetic characteristics of extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacteria causing urinary tract infections in long-term care facilities. *J Antimicrob Chemother* 67: 2982-7.
- Trecarichi, E. M., Cauda, R. & Tumbarello, M. (2012) Detecting risk and predicting patient mortality in patients with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae bloodstream infections. *Future Microbiol* 7: 1173-89.
- Trecarichi, E. M., Tumbarello, M., Spanu, T., Caira, M., Fianchi, L., Chiusolo, P., Fadda, G., Leone, G., Cauda, R. & Pagano, L. (2009) 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* 58: 299-307.

- Tumbarello, M., Sanguinetti, M., Montuori, E., Trecarichi, E. M., Posteraro, B., Fiori, B., Citton, R., D'Inzeo, T., Fadda, G., Cauda, R. & Spanu, T. (2007) Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 51: 1987-94.
- Tumbarello, M., Viale, P., Viscoli, C., Trecarichi, E. M., Tumietto, F., Marchese, A., Spanu, T., Ambretti, S., Ginocchio, F., Cristini, F., Losito, A. R., Tedeschi, S., Cauda, R. & Bassetti, M. (2012) Predictors of mortality in bloodstream infections caused by Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 55: 943-50.
- Vardakas, K. Z., Tansarli, G. S., Rafailidis, P. I. & Falagas, M. E. (2012) Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 67: 2793-803.
- Witte, W. & Mielke, M. (2003) β -Laktamasen mit breitem Wirkungsspektrum. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 46: 881-90.
- Woodford, N., Fagan, E. J. & Ellington, M. J. (2006) Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding CTX-M extended-spectrum (beta)-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 57: 154-5.

Bücher

- Kresken, M. H., D.; Schmitz, F.-J.; Wichelhaus, T. A. (2009) *Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2007*. ANTIINFECTIVES INTELLIGENCE, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.
- World Health Organization (2009) The WHO Multimodal Hand Hygiene Improvement Strategy 12-21, 100-23, *In: WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care*, World Health Organization.

Online-Publikationen

- ABS Initiative Deutschland: *Antibiotic Stewardship* [Online]. ABS Initiative Deutschland, Medizinische Universitätsklinik Freiburg. URL: www.antibiotic-stewardship.de [Zugriff 01.06.2016].
- Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte: *Arzneimittelentwicklung* [Online]. Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte. URL: http://www.bfarm.de/DE/Buerger/Arzneimittel/Arzneimittelentwicklung/_node.html [Zugriff 05.06.2016].
- Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung: *Sepsis-3: Neue Definition stellt Organversagen in den Mittelpunkt* [Online].

- Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung. URL: www.aerzteblatt.de [Zugriff 22.01.2018].
- Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V.: *S3-Leitlinie: Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus* [Online]. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., URL: www.awmf.org [Zugriff 11.10.2017].
- Deutsche Telekom AG: *i.s.h. med@* [Online]. URL: <https://www.telekom-healthcare.com/de/kliniken/krankenhausinformationssysteme/ish-med/ishmed-sap-krankenhausinformationssystem-29366> [Zugriff 04.09.2016].
- ECDC: *EARS-Net* [Online]. ECDC. URL: www.ecdc.europa.eu [Zugriff 08.05.2016].
- epiNET AG: *HyBASE Klinik* [Online]. URL: <http://www.cymed.de/hybase.php> [Zugriff 04.09.2016].
- Institut für Hygiene und Umweltmedizin, C.-U. B.: *Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen* [Online]. Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für Hygiene und Umweltmedizin. URL: www.nrz-hygiene.de [Zugriff 30.05.2016].
- Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.: *PEG-Resistenzstudie* [Online]. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. URL: www.p-e-g.org [Zugriff 09.05.2016].
- Robert Koch-Institut: *ARS* [Online]. Robert Koch-Institut. URL: <http://ars.rki.de> [Zugriff 08.05.2016].
- Schroeren-Boersch, B.: *Surveillance der Antibiotika-Anwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen* [Online]. Universitätsklinikum Freiburg, Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene. URL: www.antibiotika-sari.de [Zugriff 30.05.2016].

8 Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde am Universitätsklinikum Tübingen (Innere Medizin I, Infektiologie) unter Betreuung von Prof. Dr. med. E. Tacconelli durchgeführt.

Die Datenerhebung dieser Studie basiert auf dem *INCREMENT Projekt*, einer internationalen, multizentrischen Studie. Die weitere Konzeption der Arbeit erfolgte durch Prof. Dr. med. E. Tacconelli in Zusammenarbeit mit Dr. med. Stefanie Döbele, Assistenzärztin der Inneren Medizin I.

Die Daten wurden von mir persönlich erhoben.

Die statistische Auswertung wurde mithilfe von Dr. Primrose Beryl, Postdoktorandin, durchgeführt.

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

Karlsruhe, den 01.02.2020

9 Danksagung

Mein ausdrücklicher Dank gilt Prof. Dr. E. Tacconelli, die mir diese Arbeit ermöglicht und mich dabei betreut hat.

Des Weiteren möchte ich mich bei der Forschergruppe der Infektiologie für das gute Arbeitsklima bedanken. Ich bedanke mich bei Dr. S. Döbele für ihre Betreuung und die kritische Auseinandersetzung mit meiner Arbeit. Einen besonderen Dank möchte ich außerdem PhD P. Beryl für ihre Unterstützung und Hilfsbereitschaft entgegenbringen.

Besonders danken möchte ich mich bei meinen Eltern, die mich auf dem Weg durch mein Studium begleitet haben und mir treu zur Seite standen. Weiterhin möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken, die mir vor allem moralischen Beistand leisteten.