

Aus der 2. Medizinischen Klinik (Hämatologie, Onkologie und Pneumologie)
des Carl-Thiem-Klinikum Cottbus

DISSERTATION

Eigenschaften und antimikrobielle Therapie von Blutstrominfektionen bei
Tumorpatient*innen unter besonderer Berücksichtigung von Antibiotic
Stewardship

(Characteristics and antimicrobial therapy of bloodstream infections in tumor
patients with special reference to antibiotic stewardship)

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Jiri Rejthar
aus
Cottbus

Datum der Promotion: 25. Juni 2023

Inhaltverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Abstract (deutsch)	8
Abstract (english)	9
1 Einleitung.....	10
1.1 Einführung	10
1.2 Definitionen, Risikofaktoren und Epidemiologie.....	11
Definitionen	11
Risikofaktoren	11
Epidemiologie.....	12
1.3 Prinzipien der Diagnostik und der antimikrobiellen Therapie von Infektionen bei Tumorpatient*innen	15
Empirische Therapie bei Tumorpatient*innen mit FN.....	16
1.4 Blutstrominfektionen (BSI)	20
Definitionen	20
Epidemiologie.....	22
Diagnostik.....	22
Zielgerichtete Therapie von BSI.....	22
ZVK-Entfernung.....	24
1.5 Antibiotic Stewardship (ABS).....	25
1.6 Fragestellungen.....	26
2 Patient*innen und Methoden	28
2.1 Studiendesign.....	28
Ethikstatement	28
2.2 Patient*innen	28
2.3 Datenerhebung.....	29
2.4 Statistik	30
2.5 Definitionen	31
3 Ergebnisse.....	34
3.1 Patientencharakteristika	34
Grundlegende Charakteristika	34
Grunderkrankung	34
Antineoplastische Therapie	34
Komorbiditäten und Aktivitätsstatus	35
3.2 Erregertypen	35

Einteilung.....	35
Erreger als Verursacher von BSI.....	35
Charakteristika von Patient*innen mit verschiedenen BSI.....	37
Laborchemische Charakteristika.....	38
Risikofaktoren.....	43
Antibiotikatherapie von Blutstrominfektionen.....	44
Antibiotische Prophylaxen (BSI-Beginn).....	49
Antibiotikatherapie bei Entlassung.....	49
3.3 Zeit bis zur Entfieberung.....	49
3.4 Adhärenz zu ABS-Empfehlungen.....	56
Einteilung.....	56
Charakteristika der Adhärenz an ABS-Empfehlungen.....	56
Antimikrobielle Therapie und Adhärenz zu ABS-Empfehlungen.....	57
3.5 Sterblichkeit.....	58
3.6 Charakteristika ZVK-assoziiertes BSI.....	63
3.7 Charakteristika prospektiv erfasster Patient*innen.....	68
4 Diskussion.....	72
4.1 Patientencharakteristika.....	72
4.2 Epidemiologie.....	73
4.3 Erregertypen.....	73
4.4 Risikofaktoren.....	74
4.5 Antimikrobielle Therapie.....	74
4.6 Zeit bis zur Entfieberung.....	77
4.7 Adhärenz zu ABS-Empfehlungen.....	78
4.8 Sterblichkeit.....	80
4.9 ZVK-assoziierte Infektionen.....	82
4.10 Charakteristika prospektiv erfasster Patient*innen.....	83
4.11 Limitationen der Untersuchung.....	84
5 Zusammenfassung.....	85
Literaturverzeichnis.....	87
Eidesstattliche Versicherung.....	99
Lebenslauf.....	Chyba! Záložka není definována.
Danksagung.....	101
Bescheinigung-Statistik.....	102

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Risikostratifizierung von Patient*innen mit FN nach dem MASCC-Score.....	12
Tabelle 2. Primäre empirische Antibiotikatherapie bei Patient*innen mit FN.....	18
Tabelle 3. Empfohlene Dauer der Antibiotikatherapie bei Tumorpatient*innen mit Infektion nach verschiedenen Fachgesellschaften.	19
Tabelle 4. Klassifikation und diagnostische Kriterien ZVK-bedingter BSI (CRBSI).	21
Tabelle 5. Zielgerichtete Therapie ausgewählter BSI.	24
Tabelle 6. Erreger als Verursacher von BSI, unterteilt nach Gramfärbung des Erregers.....	36
Tabelle 7. Charakteristika von BSI bei Tumorpatient*innen.	37
Tabelle 8. Verschiedene Laborparameter zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bei Tumorpatient*innen mit BSI durch verschiedene Erregertypen.....	40
Tabelle 9. Verschiedene Laborparameter bei erstem Erregernachweis (± 3 Tage) bei Tumorpatient*innen mit BSI durch verschiedene Erregertypen.....	41
Tabelle 10. Verschiedene Laborparameter bei Beendigung der Antibiotikatherapie (Prophylaxen ausgenommen) bei Tumorpatient*innen mit BSI durch verschiedene Erregertypen.	42
Tabelle 11. Verschiedene Laborparameter bei Entlassung bei Tumorpatient*innen mit BSI durch verschiedene Erregertypen.	43
Tabelle 12. Ausgewählte Risikofaktoren für das Auftreten von BSI.	44
Tabelle 13. Übersicht über BSI durch primär resistente Erreger.	46
Tabelle 14. Antimikrobielle Therapie bei Tumorpatient*innen mit BSI, unterteilt nach der Gramfärbung des Erregers.	47
Tabelle 15. Umstellung der Antibiotikatherapie bei Tumorpatient*innen mit BSI, unterteilt nach Gramfärbung des Erregers.	48
Tabelle 16. Einfluss verschiedener Parameter (zum Zeitpunkt der BSI-Diagnose) auf die Zeit bis zur Entfieberung.....	51
Tabelle 17. Zusammenhang zwischen verschiedenen Variablen (während BSI-Episode) und der Zeit bis zur Entfieberung.....	52
Tabelle 18. Zusammenhänge zwischen Adhärenz zu ABS-Empfehlungen und verschiedenen Erreger- und Patientencharakteristika.	57
Tabelle 19. Einfluss verschiedener Parameter auf die BSI-Episoden-Sterblichkeit sowie 60-Tage-Sterblichkeit.	59
Tabelle 20. Zusammenhang zwischen verschiedenen Variablen (während BSI-Episode) und der BSI-Episoden- oder 60-Tage-Sterblichkeit.....	60
Tabelle 21. Charakteristika von Patient*innen mit ZVK-bedingten Infektionen.....	64
Tabelle 22. Charakteristika prospektiv erfasster Patient*innen mit BSI.....	71

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. CRP-Verlauf bei BSI in Abhängigkeit von der Gramfärbung des Erregers.	39
Abbildung 2. CRP-Verlauf bei BSI durch verschiedene gramnegative Erreger.....	39
Abbildung 3. CRP-Verlauf bei BSI durch verschiedene grampositive Erreger.....	40
Abbildung 4. Zeit bis zur Entfieberung in der untersuchten Gesamtkohorte der Patient*innen mit Fieber bei BSI-Diagnose (n=119).	53
Abbildung 5. Zeit bis zur Entfieberung in Abhängigkeit von der Gramfärbung des Erregers. ...	53
Abbildung 6. Zeit bis zur Entfieberung bei verschiedenen gramnegativen Erregern.	54
Abbildung 7. Zeit bis zur Entfieberung bei verschiedenen grampositiven Erregern.....	54
Abbildung 8. Zeit bis zur Entfieberung bei primärer antibiotischer Monotherapie im Vergleich zu primärer Kombinationstherapie.....	55
Abbildung 9. Zeit bis zur Entfieberung in Abhängigkeit von der Empfindlichkeit des Erregers.	55
Abbildung 10. Zeit bis zur Entfieberung in Abhängigkeit von der Neutropenie bei Aufnahme.	56
Abbildung 11. 60-Tage-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patient*innen, die primär eine empirische Antibiotika-Monotherapie erhielten, im Vergleich zu Patient*innen, die primär eine empirische Kombinationstherapie erhielten.	61
Abbildung 12. 60-Tage-Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der ABS-Adhärenz.	61
Abbildung 13. 60-Tage-Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Auswahl der primären empirischen Antibiotikatherapie.....	62
Abbildung 14. 60-Tage-Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von Schwere der Neutropenie bei Aufnahme.	63
Abbildung 15. Erregertypen bei CRBSI im Vergleich zu BSI, die nicht den Kriterien einer CRBSI entsprachen.	66
Abbildung 16. Wichtige Erreger von CRBSI vs. andere BSI.	67
Abbildung 17. Vergleich retrospektiv vs. prospektiv erfasster Patient*innen bezüglich ABS-Konformität.	69

Abkürzungsverzeichnis

ABS	Rationaler und verantwortungsvoller Einsatz von Antibiotika (aus engl. Antibiotic Stewardship)
AGIHO	Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
ANZ	Absolute Neutrophilenzahl
BK	Blutkulturen
BSI	Blutstrominfektion
CDI	Klinisch dokumentierte Infektionen (aus engl. clinically documented infections)
CLABSI	ZVK-assoziierte BSI (aus engl. central line-associated BSI)
CMV	Cytomegalovirus
CoNS	Koagulase-negative <i>Staphylococcus</i> spp.
COPD	Chronische obstruktive Lungenerkrankung (aus engl. chronic obstructive pulmonary disease)
CRBSI	ZVK-bedingte BSI (aus engl. catheter related bloodstream infection)
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell Lymphom (aus engl. diffuse large B-cell lymphoma)
DTTP	Zeitunterschied bis zur Positivität (aus engl. differential time to positivity)
EAT	Empirische antibiotische Therapie
ECIL	Europäische Konferenz über Infektionen bei Leukämie (aus engl. European conference on infections in leukemia)
ESBL	β -Lactamase mit erweitertem Spektrum (aus engl. extended spectrum betalactamase)
FN	Febrile Neutropenie
FUO	Fieber unklarer Genese (aus engl. fever of unknown origin)
GvHD	Spender-gegen-Empfänger-Reaktion (aus engl. Graft-versus-host disease)
HL	Hodgkin-Lymphom
HR	Hazard Ratio

Abkürzungsverzeichnis

IDSA	Infectious diseases society of America
IPA	Invasive pulmonale Aspergillose
MASCC-Score	Multinational Association of Supportive Care in Cancer-Score
MDR	Multiarzneimittelresistenz (aus engl. Multi-drug resistance)
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MDI	Mikrobiologisch-dokumentierte Infektion
MIC	Minimale Hemm-Konzentration (aus engl. minimal inhibitory concentration)
MM	Multiples Myelom
MRGN	Multiresistente gram-negative Bakterien
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PCP	Pneumocystis Pneumonie
PCT	Procalcitonin
SA	<i>Staphylococcus aureus</i>
SOP	Standardarbeitsanweisung (aus engl. standard operating procedure)
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
T-NHL	T-zelliges Non-Hodgkin-Lymphom
TMP/SMX	Trimethoprim/Sulfamethoxazol
VA	Verfahrensanweisung
VGS	Viridans-Streptokokken (aus engl. viridans group streptococci)
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVK	Zentralvenöser Katheter

Abstract (deutsch)

Blutstrominfektionen (BSI) gehören nach Infektionen des Respirationstraktes zu den zweithäufigsten Infektionen bei Tumorpatient*innen. Eine rasche Diagnostik und auf Leitlinien beruhende antimikrobielle Therapie ist entscheidend, um die Prognose von Tumorpatient*innen mit BSI zu verbessern. Wichtige Ziele dieser teils prospektiven, teils retrospektiven Untersuchung waren die Erfassung des Erregerspektrums, die Analyse von Patient*innen- und Infektionscharakteristika sowie die Bestimmung der Adhärenz der antimikrobiellen Therapie zu Antibiotic Stewardship (ABS)-Empfehlungen publizierter Leitlinien. Es wurden insgesamt 123 BSI-Episoden bei Patient*innen mit hämatoonkologischen Erkrankungen analysiert, die zwischen 2017 und 2021 in der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Carl-Thiem-Klinikums Cottbus behandelt wurden. Die häufigsten Tumorerkrankungen waren akute Leukämien inkl. myelodysplastischem Syndrom (MDS) (40%), gefolgt von Lymphomen (25%) und vom multiplen Myelom (20%). Solide Neoplasien waren deutlich seltener (13%). BSI wurden häufiger durch gramnegative als durch grampositive Erreger verursacht (53% vs. 40%). Der häufigste Erreger einer BSI war *E. coli*, gefolgt von koagulase-negativen *Staphylococcus* spp. (CoNS), *Pseudomonas aeruginosa* und *S. aureus*. Wichtige Patientencharakteristika (z. B. Geschlecht, Art der Grunderkrankung) zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Zeit bis zur Entfieberung oder auf die BSI-Episoden- oder 60-Tage-Sterblichkeit. Demgegenüber zeigten Patient*innen mit einer absoluten Neutrophilenzahl (ANZ) $<1/\text{nl}$ bei stationärer Aufnahme eine längere Zeit bis zur Entfieberung als Patient*innen mit einer ANZ ≥ 1 (HR 0,27, $p=0,03$). Daneben wurde ein signifikanter Einfluss der ANZ bei stationärer Aufnahme sowie der maximalen Serumkonzentrationen von CRP und Kreatinin auf die BSI-Episoden-Sterblichkeit beobachtet. Die Zeit bis zur Entfieberung und die Sterblichkeit unterschieden sich nicht zwischen Patient*innen mit grampositiven vs. gramnegativen BSI oder BSI durch verschiedene Erregerspezies. Die Auswahl der primären antimikrobiellen Therapie hatte auf die Zeit bis zur Entfieberung keinen signifikanten Einfluss. Patient*innen, die primär mit einem Carbapenem behandelt wurden, wiesen im Vergleich zu Patient*innen, die eine andere Substanz erhielten, eine statistisch signifikant höhere Sterblichkeit auf (HR 6,18, $p<0,01$). Die Adhärenz zu ABS-Empfehlungen der Antibiotikatherapie hatte weder einen signifikanten Einfluss auf die Zeit bis zur Entfieberung noch auf die Sterblichkeit.

Zusammenfassend zeigt diese Arbeit, dass BSI bei Tumorpatient*innen weiter wesentlich zu Morbidität und Mortalität beitragen. ANZ sowie die maximalen Serumkonzentrationen von CRP und Kreatinin haben bei BSI einen signifikanten Einfluss auf die Sterblichkeit.

Abstract (english)

BSI are the second most frequent infections in tumor patients, following respiratory tract infections. A rapid diagnosis and appropriate antimicrobial therapy is essential for the prognosis of tumor patients with infections. Important objectives of this partly prospective, partly retrospective study were to assess the pathogen spectrum, to analyze patient and infection characteristics, and to determine adherence of antimicrobial therapy to ABS recommendations of published guidelines. A total of 123 BSI episodes were analysed in patients with haemato-oncological diseases who were treated at the Clinic for Haematology and Oncology at the Carl-Thiem-Klinikum Cottbus between 2017 and 2021.

The most common tumor types were acute leukemias including myelodysplastic syndrome (MDS) (40%), followed by lymphomas (25%) and multiple myeloma (20%). Solid neoplasms were significantly less common (13%). BSI were more frequently caused by gram-negative than gram-positive pathogens (53% vs. 40%). The most common pathogen causing a BSI was *E. coli*, followed by coagulase-negative *Staphylococcus spp. (CoNS)*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *S. aureus*.

Key patient characteristics (e.g. gender, type of underlying disease) showed no significant impact on time to fever resolution or on BSI episode- or 60-day- mortality. In contrast, patients with an ANC <1/nl at hospital admission showed a longer time to fever resolution than patients with an ANC ≥1 (HR 0.27, p=0.03). In addition, a significant influence of ANC on hospital admission and maximum serum concentrations of CRP and creatinine on BSI episode mortality was observed. Time to fever resolution and mortality did not differ between patients with gram-positive vs. gram-negative BSI or BSI due to different pathogen species. The choice of primary antimicrobial therapy did not significantly affect time to fever resolution. Patients primarily treated with a carbapenem had a statistically significant increased mortality compared to patients receiving another antibiotic (predominantly piperacillin/tazobactam) (HR 6.18, p<0.01). Adherence to ABS recommendations of antibiotic therapy had no significant effect on time to fever resolution or mortality.

In summary, this work shows that BSI continues to contribute significantly to morbidity and mortality in tumour patients. ANC and maximum serum concentrations of CRP and creatinine have a significant impact on mortality in BSI.

1 Einleitung

1.1 Einführung

Infektionen gehören zu den häufigsten Komplikationen bei Tumorpatient*innen und tragen weiterhin wesentlich zu Morbidität und Mortalität bei (Schmidt-Hieber et al., 2017, Schmidt-Hieber et al., 2019a). Das Infektionsrisiko dieser Patient*innen kann hierbei sowohl durch die antineoplastische Therapie als auch durch die Erkrankung an sich bedingt sein. Zu den wichtigsten Risikofaktoren, die Infektionen begünstigen, zählt die Neutropenie (Schmidt-Hieber et al., 2017, Schmidt-Hieber, 2018). Weitere mögliche Risikofaktoren sind eine reduzierte zelluläre sowie humorale Immunität, Schäden an den physiologischen Barrieren (z. B. Haut und Schleimhäuten) sowie das Vorhandensein zentralvenöser Katheter (ZVK) (Maschmeyer and Rolston, 2014). Das Risiko für eine febrile Neutropenie (FN) variiert in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden hämatoonkologischen Erkrankung. Patient*innen mit akuter Leukämie weisen ein FN-Risiko bis über 80% auf. Dieses Risiko ist bei Patient*innen mit soliden Tumoren deutlich niedriger (meist <20%) (Flowers et al., 2013).

Fieber gehört zu den häufigsten Infektsymptomen bei Tumorpatient*innen. Allerdings können auch potentiell lebensbedrohliche Infektionen ohne Fieber auftreten. Hierbei kann es sich um eine Maskierung der Infektion durch verschiedene Medikamente (z. B. Metamizol, Glukokortikoide) handeln. Außerdem können klinisch und/oder mikrobiologisch dokumentierte afebrile Infektionen auftreten, z. B. eine Cytomegalovirus(CMV)-Erkrankung nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT), Weichteilinfektionen oder eine *Clostridioides difficile*-assoziierte Infektion (Schmidt-Hieber et al., 2017).

Die rasche Einleitung einer geeigneten antimikrobiellen Therapie ist bei Patient*innen mit Infektionen oft entscheidend, um die Sterblichkeit zu senken (Legrand et al., 2012, Kochanek et al., 2019). Hierbei stellt die zunehmende Ausbreitung multiresistenter (MDR, aus engl. multidrug resistant) Erreger ein großes Problem, auch bei Tumorpatient*innen, dar. Ursächlich für diese Entwicklung ist u. a. der ungezielte Einsatz von breit wirksamen antimikrobiellen Substanzen (Bossauer et al., 2010). Hierbei verbreiteten sich antimikrobielle Resistenzen in Ländern, in denen mehr Patient*innen mit Antibiotika behandelt wurden, stärker als in Ländern mit einem geringen Antibiotikaverbrauch (Goossens et al., 2005).

Um dieser ernst zu nehmenden Entwicklung entgegenzuwirken, sind auch bei Tumorpatient*innen dringend die Grundsätze eines rationalen Einsatzes von antimikrobiellen Therapien nach den Prinzipien des rationalen und verantwortungsvollen Einsatzes von Antibiotika (ABS, aus engl. Antibiotic Stewardship) einzuhalten.

1.2 Definitionen, Risikofaktoren und Epidemiologie

Definitionen

Fieber wird nach der „Infectious Diseases Society of America“ (IDSA) als einmalige Temperatur von $>38,3$ °C (oral gemessen) oder von $>38,0$ °C über mehr als eine Stunde definiert (Hughes et al., 2002). Falls bei Patient*innen mit Fieber kein Erregernachweis gelingt und sich keine typischen klinischen oder radiologischen Infektionszeichen zeigen, sprechen wir von Fieber unbekannter Ursache (FUO, aus engl. fever of unknown origin). Dieses liegt bei ca. 40–50% der Patient*innen mit akuter Leukämie und Infektion vor. Um eine klinisch dokumentierte Infektion (CDI, aus engl. clinical documented infection) handelt es sich dann, wenn typische klinische und/oder radiologische Infektionszeichen ohne Nachweis eines Erregers dokumentiert werden. Zeigen sich typische Infektionszeichen und gelingt gleichzeitig ein Erregernachweis, sprechen wir über mikrobiologisch dokumentierte Infektion (MDI, aus engl. microbiologically documented infection) (Freifeld et al., 2011). Klinisch und mikrobiologisch dokumentierte Infektionen sind bei Patient*innen mit akuter Leukämie im Vergleich zu FUO seltener (jeweils 25–30%) (Link et al., 1994, Schmidt-Hieber et al., 2017).

Die Neutropenie wird oft definiert als das Vorliegen einer absoluten Neutrophilen-Anzahl (ANZ) von $<0,5 \times 10^9/L$ oder $<1,0 \times 10^9/L$ mit einem zu erwartenden Abfall auf $<0,5 \times 10^9/L$ innerhalb der nächsten 2 Tage (Freifeld et al. 2011). Es wird weiterhin zwischen einer Hochrisiko-Neutropenie – definiert als erwartete Neutropeniedauer ≥ 8 Tage – und einer Standardrisiko-Neutropenie (erwartete Neutropeniedauer ≤ 7 Tage) unterschieden (Freifeld et al., 2011).

Risikofaktoren

Die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von infektiösen Komplikationen wird wesentlich von der minimalen ANZ und deren Dauer bestimmt. Patient*innen mit akuter Leukämie entwickeln häufig eine Hochrisiko-Neutropenie. Demgegenüber zeigen Patient*innen mit soliden Tumoren meist eine Standardrisiko-Neutropenie (Crawford et al., 2004, Li et al., 2016).

Der Verlauf und die Prognose von Infektionen bei Tumorpatient*innen werden zusätzlich durch das Vorliegen individueller Risikofaktoren bestimmt. Zur Risikostratifizierung von Infektionen bei Tumorpatient*innen wurde der „Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)“-Score entwickelt (**Tabelle 1**). Patient*innen mit einem MASCC-Score von ≤ 20 weisen auch bei Vorliegen einer Standardrisiko-Neutropenie ein deutlich erhöhtes Risiko für einen komplizierten Verlauf von Infektionen auf und sollten deshalb als Hochrisikopatient*innen betrachtet und entsprechend antimikrobiell behandelt werden (Klastersky et al., 2000, Freifeld et al., 2011).

Tabelle 1. Risikostratifizierung von Patient*innen mit FN nach dem MASCC-Score.

(modifiziert nach (Klastersky et al., 2000))

Charakteristikum	Wichtung
Symptomatik: keine oder geringe	5
Keine Hypotension (Blutdruck >90 mm Hg systolisch)	5
Keine COPD (aus engl. chronic obstructive pulmonary disease)	4
Keine vorausgegangene invasive Pilzinfektion	4
Keine Dehydratation	3
Symptomatik: moderate	3
Ambulante/r Patient*in	2
Alter: <60 Jahre	2

Ein MASCC-Score ≥ 21 zeigt Patient*innen mit Standardrisiko-FN an.

Epidemiologie

Zu den am häufigsten dokumentierten Infektionen bei Tumorpatient*innen gehören Infektionen des Respirationstraktes (30–40%) und Blutstrominfektionen (BSI, 15–20%), gefolgt von urogenitalen (10–15%), Haut- (10%) und gastrointestinalen (5–8%) Infektionen (Maschmeyer and Rolston, 2014).

In den ersten 7–10 Tagen der Neutropenie stehen bei Tumorpatient*innen die bakteriellen Infektionen im Vordergrund (Maschmeyer and Rolston, 2014). Die Epidemiologie verschiedener Erreger bakterieller Infektionen hat sich in den letzten 60 Jahren mehrmals wesentlich verändert. In den sechziger Jahren zeigte sich eine klare Prädominanz gramnegativer Erreger (Zinner, 1999). Diese änderte sich allmählich nach der Etablierung der Fluorchinolon-Prophylaxe in der klinischen Routine. Mit der Entwicklung verschiedener zentralvenöser Zugänge sowie neuer chemotherapeutischer Therapieschemata konnte am Ende des vergangenen Jahrhunderts statistisch ein Überwiegen grampositiver Bakterien dokumentiert werden (Yadegarynia et al., 2003, Klastersky et al., 2007). Dieser Trend hat sich u. a. aufgrund der zunehmenden Verbreitung gramnegativer MDR-Erreger in den letzten 10 Jahren erneut verändert (Lo Menzo et al., 2015). Gudiol et al. (2013) beschrieben eine bedeutsame Verschiebung der Infektionen von grampositiven zu gramnegativen Erregern (Gudiol et al., 2013b). Epidemiologische Studien der letzten Jahre zeigten dagegen bei Tumorpatient*innen eine nahezu vergleichbare Inzidenz gramnegativer und grampositiver Infektionen (Andersen et al., 2019, Ghosh et al., 2021).

Zu den am häufigsten mikrobiologisch nachgewiesenen grampositiven Erregern bei Tumorpatient*innen zählen Koagulase-negative *Staphylococcus* spp. (CoNS). Typischerweise

können CoNS für ZVK-assoziierte Infektionen verantwortlich sein. Selten können CoNS Pneumonien, Endokarditiden oder Meningitiden verursachen (Maschmeyer and Rolston, 2014). Im Vergleich mit CoNS sind *Staphylococcus aureus* (SA) virulenter, was sich bei Infektionen durch eine erhöhte Morbidität und Sterblichkeit darstellt (Safdar and Rolston, 2006). Darüber hinaus wurden bei Tumorpatient*innen in einigen onkologischen Zentren Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) bei mehr als der Hälfte aller Infektionen nachgewiesen (Maschmeyer and Rolston, 2014). Die Häufigkeit von MRSA als Verursacher von BSI bei Tumorpatient*innen zeigte jedoch ausgeprägte regionale Unterschiede (Maschmeyer and Rolston, 2014). Des Weiteren berichteten hämatoonkologische Zentren zunehmend über das Versagen einer Vancomycin-Therapie bei MRSA. Als Prädiktor eines Vancomycin-Versagens und einer erhöhten Sterblichkeit wurden eine mechanische Ventilation, das Vorliegen einer nosokomialen Infektion sowie einer minimalen Hemm-Konzentration (MIC, aus engl. minimal inhibitory concentration) für Vancomycin von ≥ 2 $\mu\text{g/mL}$ identifiziert (Mahajan et al., 2012).

Streptococcus mitis, *S. salivarius* und *S. sanguinis* aus der Gruppe der alpha-hämolysierenden Streptokokken (VGS, aus engl. viridans group Streptococci) sind die dritthäufigsten grampositiven Erreger bei Tumorpatient*innen mit BSI (Maschmeyer and Rolston, 2014). VGS-Infektionen manifestieren sich meist als BSI oder Pneumonie (Maschmeyer and Rolston, 2014, Radocha et al., 2018). VGS können insbesondere bei Patient*innen mit Neutropenie für schwere lebensbedrohliche Infektionen wie BSI oder einen septischen Schock verantwortlich sein (Guerrero-Del-Cueto et al., 2018). Hierbei scheint das Vorliegen einer schweren Mukositis infolge einer hochdosierten Chemotherapie einen wichtigen Risikofaktor für eine invasive VGS-Infektion darzustellen (Bochud et al., 1994, Guerrero-Del-Cueto et al., 2018).

Eine weitere klinisch bedeutsame Gruppe für Infektionen durch grampositive Erreger bei Tumorpatient*innen sind *Enterococcus* spp. Bei Tumorpatient*innen werden meistens *E. faecium* und *E. faecalis* nachgewiesen (Holland et al., 2014). Bei den *Enterococcus* spp. handelt es sich um primär intestinale Bakterien, die eine intrinsische Resistenz gegenüber Cephalosporinen aufweisen. Typischerweise sind sie für eine BSI, komplizierte Harnwegsinfektionen oder Endokarditiden verantwortlich (Maschmeyer and Rolston, 2014). Aufgrund des zunehmenden Einsatzes von Vancomycin wurde bei Tumorpatient*innen mit BSI in den letzten Jahren eine signifikante Zunahme Vancomycin-resistenter *Enterococcus* spp. (VRE) beobachtet (Gudiol et al., 2013a).

Auch die drei häufigsten gramnegativen Erreger – *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. und *Pseudomonas aeruginosa* – besiedeln primär den Gastrointestinaltrakt und stellen 65–75% der mikrobiologisch dokumentierten gramnegativen Infektionen bei Tumorpatient*innen dar

(Maschmeyer and Rolston, 2014). Die oft durchgeführte antimikrobielle Prophylaxe bei Patient*innen mit Hochrisiko-Neutropenie oder nach allogener HSZT führte in den letzten Jahrzehnten zur Reduktion der Inzidenz gramnegativer Infektionen, allerdings wiesen diese weiterhin eine erhöhte Morbidität und Sterblichkeit im Vergleich zu Infektionen durch grampositive Erreger auf (Maschmeyer and Rolston, 2014, Christopheit et al., 2021). Die häufigsten Organ-Manifestationen gramnegativer Infektionen sind Pneumonien und Harnwegsinfektionen (Maschmeyer and Rolston, 2014).

Eine besondere Beachtung verdienen Infektionen durch MDR-Erreger, welche oft mit einer erhöhten Morbidität und Sterblichkeit vergesellschaftet sind (Perdikouri et al., 2019). Der vielfache Einsatz einer Fluorchinolon-Prophylaxe bei Tumorpatient*innen führte hierbei zu einer bedeutsamen Zunahme der Kolonisationsraten durch VRE, MRSA sowie MDR-Enterobakterien (Bossauer et al., 2010, Heinz et al., 2017). Die Kolonisation mit MDR-Erregern ist bei diesen Patient*innen mit einem erhöhten Risiko für invasive Infektionen wie BSI assoziiert (Matar et al., 2006, Heinz et al., 2017). Die Verbreitung von Enterobakterien, die β -Lactamasen mit erweitertem Spektrum (ESBL) produzieren, stellt ein weiteres zunehmendes medizinisches Problem dar und spielt eine wesentliche Rolle bei der Auswahl der optimalen empirischen Therapie. Die Entwicklung von Resistenzen gegenüber Nicht-Carbapenem- β -Lactamen führte bei Tumorpatient*innen zu einem vermehrten Einsatz von Carbapenemen und verschiedenen Antibiotika-Kombinationen, was einen zusätzlichen Selektionsdruck und die Zunahme von MDR-Bakterien zur Folge hatte (Gudiol and Carratalà, 2014). Gudiol et al. (2013) berichteten in einer prospektiven Beobachtungsstudie über den Nachweis von MDR-gramnegativen Erregern bei 11% der Tumorpatient*innen mit BSI, wobei ESBL-*E. coli* der häufigste Erreger war (Gudiol et al., 2013b).

Persistiert die Neutropenie länger als 7–10 Tage, nimmt die Inzidenz von Pilzinfektionen bedeutend zu (Ruhnke et al., 2020). Zu weiteren typischen Risikofaktoren für invasive Pilzinfektionen gehören das Vorhandensein zentralvenöser Katheter (ZVK), eine schwere Mukositis sowie die Spender-gegen-Empfänger-Reaktion (GvHD, aus engl. Graft-versus-host disease) (Maschmeyer and Rolston, 2014, Schmidt-Hieber et al., 2017, Schalk et al., 2020).

Der häufigste bei Tumorpatient*innen mikrobiologisch nachgewiesene Pilz ist *Candida albicans*. Die klinische Bedeutung der invasiven Candidiasis nimmt allerdings seit Einführung der Pilzprophylaxe kontinuierlich ab, wobei eine konsekutive Zunahme von Nicht-Albicans-*Candida* spp.-Infektionen dokumentiert wurde (Maschmeyer, 2006).

Die am häufigsten nachgewiesenen Schimmelpilze bei Tumorpatient*innen sind *Aspergillus* spp. Sie werden typischerweise bei Patient*innen mit langer Neutropenie (>2 Wochen) nachgewiesen

und führen öfter zu schweren lebensbedrohlichen Infektionen. Weitere Risikofaktoren für invasive Schimmelpilzinfektionen sind u. a. eine längere Glukokortikoidtherapie, eine vorausgegangene allogene HSZT oder ein fortgeschrittenes Alter (Steinbach et al., 2012). Meist betrifft die invasive Aspergillose die Lungen (invasive pulmonale Aspergillose, „IPA“). Darüber hinaus können aber auch andere Organsysteme wie das Zentralnervensystem (ZNS), die Leber oder die Nieren betroffen sein (Schmidt-Hieber et al., 2013, Schmidt-Hieber et al., 2016, Schmidt-Hieber et al., 2019c). Seltener invasive Pilzinfektionen dieser Patientengruppe sind z. B. die Mukormykose, die Fusariose oder die Kryptokokkose (Ruhnke et al., 2020).

Aufgrund erkrankungs- und/oder therapiebedingter Immunsuppression weisen Tumorpatient*innen ein erhöhtes Risiko für *Pneumocystis jirovecii*-Infektionen auf. Die Erkrankung manifestiert sich typischerweise in einer Pneumocystis-Pneumonie (PCP). Durch eine entsprechende Risikostratifizierung der Tumorpatient*innen und eine antimikrobielle Prophylaxe mit Trimethoprim/Sulfamethoxazole (TMP/SMX) konnte eine signifikante Reduktion manifester PCP erreicht werden (Avino et al., 2016).

Systemische lebensbedrohliche virale Infektionen spielen bei Tumorpatient*innen meist eine eher untergeordnete Rolle. Die Ausnahme stellen Patient*innen nach allogener HSZT dar (Wade, 2006). Der bedeutsamste virale Erreger bei Patient*innen nach allogener HSZT ist das Cytomegalovirus (CMV) (Schmidt-Hieber et al., 2013, Schmidt-Hieber et al., 2019c). Die CMV-Infektion kann sich häufig durch Reaktivierung unter Immunsuppression als Pneumonie, Enteritis, Enzephalitis oder seltener als Hepatitis oder Nephritis manifestieren (Wade, 2006). Bei Patient*innen mit akuter Leukämie nach allogener HSZT ist eine CMV-Seropositivität des Spenders und/oder des Empfängers mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert (Schmidt-Hieber et al., 2013).

1.3 Prinzipien der Diagnostik und der antimikrobiellen Therapie von Infektionen bei Tumorpatient*innen

Eine geeignete Diagnostik ist vor Einleitung einer adäquaten antimikrobiellen Therapie bei Verdacht auf eine Infektion entscheidend. Die Abnahme von Blutkulturen (BK) stellt weiterhin den Goldstandard in der Diagnostik von BSI dar und sollte deshalb bei allen Tumorpatient*innen mit FN vor Einleitung einer antimikrobiellen Therapie erfolgen. Weitere diagnostische Maßnahmen richten sich insbesondere nach der klinischen Symptomatik. Hierzu gehört beispielsweise die Durchführung eines Thorax-CTs bei respiratorischen Symptomen, einer Stuhlkultur bei Diarrhoen oder eines MRT des Neurokraniums bei ZNA-Symptomen (Schmidt-Hieber et al., 2019a). Die Durchführung der Diagnostik darf die Einleitung einer antiinfektiven

Therapie jedoch keinesfalls verzögern. Gerade bei neutropenen Patient*innen mit drohenden septischen Komplikationen führt ein verzögerter Beginn einer antimikrobiellen Therapie zur Erhöhung der Sterblichkeit (Legrand et al., 2012, Kochanek et al., 2019).

Der Therapieansatz von Infektion bei Tumorpatient*innen kann empirisch (kalkuliert), präemptiv oder zielgerichtet sein. Unter einer empirischen Therapie versteht man die antimikrobielle Therapie von FUO. Um einen präemptiven Therapieansatz handelt es sich dann, wenn Befunde (z. B. bildgebend, serologisch oder klinisch) auf einen bestimmten Erreger hinweisen, dieser jedoch mikrobiologisch nicht identifiziert wurde. Ein typisches Beispiel hierfür ist das Halo-Zeichen im CT-Thorax als Hinweis auf eine IPA (Maschmeyer et al., 2015). Eine zielgerichtete antimikrobielle Therapie kann nach Identifizierung eines ursächlichen Erregers eingeleitet werden.

Des Weiteren werden auch bei hämatoonkologischen Patient*innen prinzipiell zwei Therapiestrategien abgegrenzt. Bei der sog. Deeskalationsstrategie wird initial eine empirische antimikrobielle Therapie mit breitem Spektrum eingesetzt und diese z. B. nach Identifizierung eines Erregers und nachfolgender Resistenzbestimmung oder klinischer Stabilisierung der Patient*innen deeskaliert. Bei der Eskalationsstrategie besitzt die initiale Therapie ein schmaleres Spektrum und wird dann z. B. bei klinischer Instabilität auf eine antimikrobielle Therapie mit breiterem Wirkspektrum eskaliert (Averbuch et al., 2013).

Die Auswahl der geeigneten antimikrobiellen Therapie richtet sich u. a. nach klinischer Stabilität, Komorbiditäten (z. B. Niereninsuffizienz), Nebenwirkungsspektrum der antimikrobiellen Substanzen, bekannter Kolonisation durch MDR-Erreger, dem lokal vorherrschenden Keimspektrum sowie der Sensitivitätstestung eines möglicherweise identifizierten Erregers.

Neben der antimikrobiellen Therapie können nichtmedikamentöse Therapieansätze erforderlich sein. Hierzu gehört beispielsweise eine chirurgische Intervention (z. B. Abszess-Sanierung) oder eine Supportivtherapie (z. B. Bluttransfusionen, Therapie mit Wachstumsfaktoren, Intensivtherapie) (Schmidt-Hieber et al., 2017, Schmidt-Hieber et al., 2019a).

Empirische Therapie bei Tumorpatient*innen mit FN

Bei Tumorpatient*innen mit FN sollte zunächst das Risiko für einen komplizierten Verlauf dieser Infektion abgeschätzt werden (Gustinetti und Mikulska, 2016). Neben der Unterscheidung zwischen Standardrisiko-Neutropenie (erwartete Dauer der Neutropenie ≤ 7 Tage) und Hochrisiko-Neutropenie (erwartete Dauer der Neutropenie ≥ 8 Tage) kann eine weitere Risikostratifizierung z. B. mittels MASCC-Score erfolgen (Klastersky et al., 2000, Heinz et al., 2017).

Bei Patient*innen mit Standardrisiko-Neutropenie kann prinzipiell eine ambulante antimikrobielle Therapie erwogen werden, wenn weitere Kriterien erfüllt sind (Taplitz et al., 2018, Rivas-Ruiz et

al., 2019). Hierzu gehören neben der Neutropeniedauer ein MASCC-Score ≥ 21 sowie zusätzliche Faktoren wie das Fehlen schwerwiegender Komorbiditäten, fehlende Organfunktionsstörung, eine hohe Compliance des/der Patienten*in und die rasche Erreichbarkeit eines Krankenhauses. Selten sind jedoch alle diese Kriterien erfüllt, sodass Patient*innen mit Standardrisiko-FN ebenfalls oft stationär behandelt werden (Flowers et al., 2013, Heinz et al., 2017, Schmidt-Hieber et al., 2019a). Als orale Antibiotikatherapie der ersten Wahl bei ambulant behandelten Patient*innen mit FN gilt eine Kombination von Amoxicillin/Clavulansäure plus Ciprofloxacin. Alternativ kann eine Therapie mit Moxifloxacin erwogen werden (Heinz et al., 2017). Werden Patient*innen mit Standardrisiko-Neutropenie stationär aufgenommen, ist eine zeitnahe Reevaluation der Möglichkeit der weiteren ambulanten Therapie nach 48 Stunden zu empfehlen (Carmona-Bayonas et al., 2019).

Die primäre intravenöse antimikrobielle Therapie bei stationären Tumorpatient*innen mit Standardrisiko-FN umfasst in der Regel ein Pseudomonas-empfindliches Breitspektrum-Antibiotikum, z. B. Piperacillin/Tazobactam oder ein Cephalosporin der 3. (z. B. Ceftazidim) oder 4. Generation (z. B. Cefepim) (Gustinetti und Mikulska, 2016, Heinz et al., 2017).

Zur antimikrobiellen Therapie der Hochrisikopatient*innen sowie der Patient*innen mit Sepsis sind Antibiotika mit Wirksamkeit gegen gramnegative Enterobakterien, *P. aeruginosa* sowie gegen grampositive Erreger wie SA oder Streptokokken geeignet. Dies erfüllen z. B. Piperacillin/Tazobactam, Cefepim, Imipenem/Cilastatin, Meropenem oder Ceftazidim (Heinz et al., 2017). Eine primäre empirische Kombinationstherapie (z. B. unter Hinzunahme eines Glykopeptids oder eines Aminoglykosids) zeigte im Vergleich mit o. g. Monotherapie keine signifikanten Vorteile (Tamma et al., 2012, Gustinetti and Mikulska, 2016, Heinz et al., 2017). In Ausnahmefällen, z. B. beim Vorliegen einer FN mit schwerer Sepsis oder septischem Schock, kann eine Kombination verschiedener Antibiotika (z. B. Beta-Laktam-Antibiotikum mit Glykopeptid oder Aminoglykosid) mit schwacher Evidenz erwogen werden (Kochanek et al., 2019). **Tabelle 2** fasst die empfohlene primäre empirische Antibiotikatherapie bei Patient*innen mit FN zusammen.

Tabelle 2. Primäre empirische Antibiotikatherapie bei Patient*innen mit FN.

(modifiziert nach Heinz et al. 2017)

Standard-Risiko (Neutropeniedauer ≤ 7 Tage ohne weitere Risikofaktoren^a)	Hoch-Risiko (Neutropeniedauer ≥ 8 Tage und/oder Vorliegen von Risikofaktoren^a)
Ambulante Therapie möglich (p.o.)	
Amoxicillin/Clavulansäure + Ciprofloxacin	
Moxifloxacin	
Stationäre Therapie	
Piperacillin/Tazobactam	Piperacillin/Tazobactam
Ceftazidim, Cefepim	Imipenem, Meropenem
	Ceftazidim, Cefepim

^aRisikofaktoren: z. B. MASCC-Score <21 , klinische Instabilität, schwere Organdysfunktion, vorausgegangene HSZT, Auftreten unter Chinolon-Prophylaxe, Incompliance usw.

Bei Fieberpersistenz ≥ 96 Stunden, kardiopulmonaler Instabilität und/oder Vorhandensein von typischen Risikofaktoren für eine invasive Pilzinfektion kann die empirische Hinzunahme eines Antimykotikums erwogen werden. Zugelassene Medikamente in dieser Situation sind Caspofungin und liposomales Amphotericin B (Heinz et al., 2017, Kochanek et al., 2019). Zu den typischen Risikofaktoren für invasive Pilzinfektionen zählen u. a. Diabetes mellitus, chronische Leber- und/oder Niereninsuffizienz, das Vorhandensein eines ZVK, eine parenterale Ernährung, Operationen (insbesondere im Abdominalbereich), Pilzinfektion in der Vorgeschichte sowie schwere Haut- und Weichteilinfektionen (Kochanek et al., 2019).

Bei klinisch stabilen Patient*innen wird heutzutage oft ein präemptiver antimykotischer Therapieansatz verfolgt. Hierbei wird eine antimykotische Therapie (z. B. mit liposomalem Amphotericin B) erst dann eingeleitet, wenn sich klinisch, bildgebend (insbesondere Niedrigdosis-CT des Thorax) oder serologisch (z. B. positiver Galaktomannan-Antigentest) Hinweise für das Vorliegen einer invasiven Pilzinfektion ergeben (Schmidt-Hieber et al., 2019b, Ruhnke et al., 2020). Dieser Ansatz war in klinischen Studien mit einem reduzierten Verbrauch von Antimykotika, einer vergleichbaren Sterblichkeit aber einer etwas erhöhten Inzidenz von dokumentierten Pilzinfektionen vergesellschaftet (Cordonnier et al., 2009).

Die optimale Therapiedauer der FN wurde in den letzten Jahren in verschiedenen Studien untersucht. Bei Tumorpatient*innen mit FN empfiehlt die AGIHO/DGHO die empirische antimikrobielle Therapie 7 Tage nach Entfieberung zu beenden, wenn die Neutropenie andauert. Bei Patient*innen ohne Neutropenie (ANZ $>0,5/nl$) wird empfohlen, die Antibiotikatherapie für mindestens 2 Tage nach Entfieberung fortzusetzen (Heinz et al., 2017). Aguilar-Guisado et al. (2017) haben in einer randomisierten multizentrischen Studie zwei Gruppen von

Tumorpatient*innen mit FN verglichen (Aguilar-Guisado et al., 2017). Patient*innen der Kontrollgruppe erhielten die antimikrobielle Therapie bis zur Erholung der Neutrophilenzahl (ANZ $>0,5/nl$), während Patient*innen der experimentellen Gruppe nur für ≥ 72 Stunden nach Entfieberung und klinischer Erholung empirisch behandelt wurden (unabhängig von der ANZ). Patient*innen im experimentellen Arm erhielten eine signifikant kürzere empirische Antibiotikatherapie (primärer Endpunkt der Studie) als Patient*innen der Kontrollgruppe. Die Dauer des Fiebers und die Sterblichkeit unterschieden sich zwischen beiden Behandlungsarmen nicht signifikant (Aguilar-Guisado et al., 2017). **Tabelle 3** fasst die Empfehlung der verschiedenen Fachgesellschaften zusammen.

Tabelle 3. Empfohlene Dauer der Antibiotikatherapie bei Tumorpatient*innen mit Infektion nach verschiedenen Fachgesellschaften.

(modifiziert nach (Schmidt-Hieber et al., 2019a))

Vorgehen	IDSA (Freifeld et al., 2011)	ECIL (Averbuch et al., 2013)	AGIHO/DGHO (Heinz et al., 2017)
Therapie der 1. Wahl	FUO: EAT bis ANZ $\geq 0,5 \times 10^9/L$ CDI/MDI: Antibiotikatherapie bis ANZ $\geq 0,5 \times 10^9/L$	FUO/CDI: EAT-Beendigung nach ≥ 3 Tagen trotz ANZ $< 0,5 \times 10^9/L$ bei klinischer Stabilität und ≥ 2 Tage Fieberfreiheit MDI: Beendigung der Antibiotikatherapie nach ≥ 7 Tagen trotz ANZ $< 0,5 \times 10^9/L$, wenn keine Infektzeichen nachweisbar sind und ≥ 4 Tage Fieberfreiheit besteht	FUO (ANZ $< 0,5 \times 10^9/L$): EAT-Beendigung, wenn der/die Patient*in ≥ 7 Tage fieberfrei und ohne Infektzeichen ist FUO (ANZ $\geq 0,5 \times 10^9/L$): EAT-Beendigung, wenn der/die Patient*in ≥ 2 Tage fieberfrei und ohne Infektzeichen ist
Therapie der 2. Wahl	CDI/MDI: Deeskalation auf Fluorchinolon-Prophylaxe bis ANZ $\geq 0,5 \times 10^9/L$ und keine Infektzeichen mehr vorliegen	Antibiotikaprophylaxe nach EAT wenn ANZ noch $< 0,5 \times 10^9/L$	Antibiotikaprophylaxe nach EAT wenn ANZ noch $< 0,5 \times 10^9/L$

ANZ – absolute Neutrophilenanzahl, CDI – klinisch dokumentierte Infektionen, EAT – empirische antibiotische Therapie, FUO – Fieber unklarer Genese, MDI – mikrobiologisch dokumentierte Infektionen.

1.4 Blutstrominfektionen (BSI)

Definitionen

Eine BSI ist definiert als eine Kombination von entsprechenden klinischen Symptomen (z. B. Fieber, Schüttelfrost usw.) und dem Vorliegen eines Erregernachweises in der BK (Mandell and Douglas, 2015). Der Hauptanteil der BSI bei Tumorpatient*innen zeigte einen Zusammenhang mit vorhandenem ZVK (Raad and Chaftari, 2014, Zakhour et al., 2016). Darüber hinaus kann eine BSI im Rahmen von urogenitalen, gastrointestinalen oder auch Weichteilinfektionen auftreten.

Für die antiinfektive Therapie der Tumorpatient*innen spielen insbesondere ZVK-bedingte BSI eine wesentliche Rolle. Diese werden in der Literatur oft auch als CRBSI (aus engl. catheter-related BSI) bezeichnet. Von sog. CRBSI ist der Begriff CLABSI (aus engl. central line-associated BSI) zu unterscheiden. CLABSI ist definiert als eine Bakteriämie bei Patient*innen, bei denen mehr als 48 Stunden vor der Entwicklung der Infektion ein ZVK gelegt wurde, der am Tag oder Vortag der Infektion *in situ* war. Gleichzeitig dürfen die Kriterien einer CRBSI nicht erfüllt sein und es darf keine andere dokumentierte Infektion nachgewiesen werden (Hentrich et al., 2014, Böll et al., 2021).

Tabelle 4. Klassifikation und diagnostische Kriterien ZVK-bedingter BSI (CRBSI).

(modifiziert nach (Böll et al. 2021))

Typen und Diagnose-		
Wahrscheinlichkeit von ZVK- Infektionen	Kriterien (1)	Kriterien (2)
Definitive CRBSI	Mikrobiologischer Nachweis des gleichen Erregers von der ZVK-Spitze und aus der peripheren BK	± gleiche Ergebnisse der <i>in vitro</i> - Resistenzbestimmung
	Mikrobiologischer Nachweis des gleichen Erregers aus ZVK- BK und der peripheren BK	Und DTTP ≥2 Stunden
Wahrscheinliche CRBSI	Mikrobiologischer Nachweis des gleichen Erregers aus ZVK- BK und peripherer BK	Und keine der Kriterien für eine definitive CRBSI Und Nachweis von CoNS, SA oder <i>Candida</i> spp. Und Ausschluss andere Infektionsursache
<i>Exit-Site-Infektion</i>	Zeichen einer Infektion ≤2 cm von der ZVK-Insertionsstelle	Und BSI ohne Kriterien für definitive CRBSI
<i>Tunnel-Infektion (bei Hickmann oder Broviac-Katheter)</i>	Zeichen einer Infektion >2 cm von ZVK-Ausgang entlang des subkutanen Teils der ZVK	Und BSI ohne Kriterien für definitive CRBSI
<i>Taschen-Infektion (bei Port- Systemen)</i>	Klinische Infektionszeichen im Bereich der Porttasche	Und BSI ohne Kriterien für eine definitive CRBSI
Mögliche CRBSI		
<i>ZVK-Kolonisation</i>	Mikrobiologischer Erregernachweis an der ZVK- Spitze	Und laborchemische oder mikrobiologische Zeichen einer Infektion und keine BSI
	Nachweis eines typischen Erregers für eine ZVK-Infektion in ZVK-BK (<i>S. epidermidis</i> , SA, <i>Candida</i> spp.)	Und Ausschluss anderer Infektionsursachen
	Entfieberung <48 h nach ZVK- Entfernung	Und Ausschluss anderer Infektionsursachen

BK – Blutkultur, CoNS – Koagulase-negativer *Staphylococcus* spp., CRBSI – catheter related BSI, DTTP – differential time to positivity, SA – *Staphylococcus aureus*, ZVK – Zentralvenöser Katheter.

Epidemiologie

BSI stellen 15–20% der dokumentierten Infektionen bei Tumorpatient*innen dar (Maschmeyer and Rolston, 2014). Die Inzidenz von BSI beträgt, in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Tumorerkrankung, des Therapiestatus sowie der angewandten Definition, zwischen 9 und 190 Patient*innen/1000 Patientenjahre (Andersen et al., 2019). Patient*innen mit hämatologischen Neoplasien, insbesondere Leukämien, entwickeln häufiger eine BSI als Patient*innen mit soliden Tumoren (Zakhour et al., 2016). Epidemiologische Studien der letzten Jahre ergaben bei Tumorpatient*innen eine nahezu vergleichbare Inzidenz von gramnegativen und grampositiven Erregern, wobei Inzidenz und Erregerspektrum in Abhängigkeit von geographischer Region, Therapie- und Remissionsstatus variieren können (Teh et al., 2017, Ghosh et al., 2021). Die Inzidenz von ZVK-assoziierten Infektionen liegt in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Tumorerkrankung sowie der angewandten Definition zwischen 0,5 und 10/1000 ZVK-Tagen. Die Sterblichkeit beträgt zwischen 12% und 40%, abhängig von der Grunderkrankung, dem Vorliegen von Komorbiditäten und dem nachgewiesenen Erreger (Rabensteiner et al., 2015, Baier et al., 2020, Schalk et al., 2020, Böll et al., 2021).

Diagnostik

Der diagnostische Goldstandard bei Verdacht auf das Vorliegen einer BSI ist weiter die Entnahme von BK (Schmidt-Hieber et al., 2017, Schmidt-Hieber, 2018). Es wird eine Gewinnung der BK von zwei verschiedenen Lokalisationen in jeweils aeroben und anaeroben Blutkulturflaschen empfohlen (Lee et al., 2007). Bei Patient*innen mit einem ZVK sind die BK sowohl peripher als auch aus dem ZVK abzunehmen (Bouza et al., 2007). Um eine ZVK-bedingte BSI von anderen BSI abzugrenzen, kommt eine Bestimmung des sog. Zeitunterschieds zur Positivität (DTTP, aus engl. differential time to positivity) zum Einsatz. Zeigen die zentralvenösen BK eine Positivität mindestens 2 Stunden vor den peripheren Blutkulturen, kann es sich bei Vorliegen weiterer Kriterien um eine ZVK-bedingte BSI handeln (**Tabelle 4**) (Raad et al., 2004).

Zielgerichtete Therapie von BSI

Bei Nachweis eines infektiöserkrankenden Erregers sollte die antimikrobielle Therapie in der Regel resistenzgerecht angepasst werden (Schmidt-Hieber et al., 2017, Schmidt-Hieber et al., 2019b) (**Tabelle 5**).

Bei Nachweis einer BSI durch Methicillin-sensitiven SA kommen in erster Linie Flucloxacillin oder Cefazolin zum Einsatz. Eine Alternative kann mit Einschränkungen, ebenso wie bei Patient*innen mit MRSA-BSI, Vancomycin oder Daptomycin sein (Schmidt-Hieber et al., 2017, Schmidt-Hieber et al., 2019a).

VGS sprechen in der Regel auf eine Penicillin-Therapie an (Maschmeyer and Rolston, 2014, Guerrero-Del-Cueto et al., 2018), jedoch wurde über eine Penicillin-Resistenz bei bis zu 25% der VGS-Infektionen berichtet (Westling et al., 2004). Shelburne et. al (2014) konnten drei signifikante Risikofaktoren für eine fehlende Sensitivität von VGS auf Beta-Lactam-Antibiotika identifizieren: nosokomiale VGS-Infektion, Therapie mit Beta-Lactam-Antibiotika in den letzten 30 Tagen und eine vorausgegangene Beta-Lactam-Antibiotika-Prophylaxe (Shelburne et al., 2014). Deshalb kann bei Patient*innen nach Berücksichtigung klinischer Kriterien (z. B. Hochrisikopatient*innen) eine Ergänzung der primären Antibiotikatherapie um gegen grampositive Erreger gerichtete Antibiotika (z. B. Vancomycin, Daptomycin, Linezolid) erwogen werden (Shelburne et al., 2014).

Auch BSI durch ESBL-produzierende Erreger stellen bei Tumorpatient*innen ein zunehmendes Problem dar (Ng et al., 2016). Retrospektive Studien der letzten Jahre zeigten hierbei keinen signifikanten Unterschied der Sterblichkeit zwischen Carbapenem-basierten Antibiotikaregimen und Nicht-Carbapenem-/Beta-Lactam-Antibiotika bei ESBL-BSI (Shiber et al., 2015, Gudiol et al., 2017, Böll et al., 2021). Jedoch zeigten Harris et al. (2018) in einer randomisierten Studie bei Patient*innen mit BSI durch Ceftriaxon-resistente *E. coli* oder *K. pneumoniae* eine Überlegenheit von Meropenem gegenüber Piperacillin/Tazobactam (Harris et al., 2018).

Candida-BSI erfordern bei Tumorpatient*innen meist eine antimykotische Therapie mit Echinocandinen (Reboli et al., 2007). Bei Vorliegen einer Resistenz, die selten, aber möglich ist, sollte die Antimykotikatherapie entsprechend angepasst werden.

Bei Nachweis einer BSI durch SA oder *Candida* spp. sind die Abnahme von Kontrollblutkulturen nach 48 Stunden sowie eine Verlängerung der Therapie bis auf 14 Tage nach Blutkultursterilität erforderlich (Schmidt-Hieber et al., 2019a).

Bei BSI durch *Stenotrophomonas maltophilia* sollte bei nachgewiesener Empfindlichkeit eine Antibiotikatherapie mit Cotrimoxazol über mindestens 14 Tage erfolgen (Böll et al., 2021).

Tabelle 5. Zielgerichtete Therapie ausgewählter BSI.

(modifiziert nach (Böll et al., 2021))

Erreger	Therapie	Therapiedauer
SA	Gegen SA gerichtete Penicilline (z. B. Flucloxacillin)	≥2 Wochen
MRSA	Vancomycin, Daptomycin, Linezolid	≥2 Wochen, bei Komplikationen bis 4-6 Wochen
CoNS	Nach Resistogramm	5-7 Tage nach Entfieberung
<i>Enterococcus</i> spp.	Aminopenicillin, Glykopeptiden und Aminoglykosiden bei Aminopenicillinresistenz, Linezolid bei Vancomycinresistenz	5-7 Tage nach Entfieberung
<i>Stenotrophomonas</i> spp.	Cotrimoxazol, alternativ Fluorchinolone	≥2 Wochen

CoNS – Koagulase-negativer *Staphylococcus* spp., MRSA – Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*, SA – *Staphylococcus aureus*.

ZVK-Entfernung

Bei Tumorpatient*innen mit BSI und liegendem ZVK muss eine mögliche ZVK-Entfernung in die optimale Therapiestrategie miteinbezogen werden.

Eine ZVK-Entfernung wird bei allen Patient*innen mit CRBSI empfohlen, sofern keine Gründe dagegen sprechen (z. B. Blutungsrisiko bei ZVK-Neuanlage und vorliegender Thrombozytopenie) (Böll et al., 2021).

Bei ZVK-Infektionen durch SA, *Candida* spp. sowie MDR-Erreger sollte der ZVK prinzipiell entfernt werden. Auch bei Patient*innen mit klinischer Instabilität, z. B. als Folge einer Sepsis sowie anderer schwerwiegender Komplikationen, wird eine ZVK-Entfernung empfohlen (Fowler et al., 1998, El Zakhem et al., 2014, Ruhnke et al., 2020, Böll et al., 2021).

Bei klinisch stabilen Patient*innen mit CRBSI, die auf eine Antibiotikatherapie rasch ansprechen und bei denen keiner der o. g. Keime nachgewiesen wurde, kann von einer ZVK-Entfernung ggf. abgesehen werden. Jedoch sollte bei einer klinischen Verschlechterung oder bei weiter positiven BK 72 Stunden nach Beginn einer geeigneten antimikrobiellen Therapie der ZVK immer entfernt werden (Böll et al., 2021).

Da bei Nachweis von SA oder *Candida* spp. der DTTP-Grenzwert für den Ausschluss einer CRBSI nicht zuverlässig ist, wird unabhängig von der DTTP eine ZVK-Entfernung empfohlen (Mellinghoff et al., 2018, Böll et al., 2021).

1.5 Antibiotic Stewardship (ABS)

In den letzten Jahrzehnten wurde eine gegenläufige Entwicklung zwischen der Zunahme antimikrobieller Resistenzen und der Zulassung von neuen wirksamen Antibiotika beobachtet. Infektionen durch MDR-Erreger führen im Vergleich zu Infektionen mit sensitiven Erregern zu einer Verschlechterung des Therapieergebnisses (z. B. vermehrtem Therapieversagen, erhöhter Sterblichkeit) sowie zur Steigerung der medizinischen Kosten (direkte Therapiekosten, verlängerte Therapiedauer) (Friedman et al., 2016). Die erhöhte Sterblichkeit als Folge einer Infektion mit MDR-Erregern (z. B. MRSA, ESBL-Enterobakterien) wurde bereits in verschiedenen Studien belegt (Cosgrove et al., 2003, Patel et al., 2008, Borer et al., 2009). Darüber hinaus sind weitere medizinische Komplikationen wie Versagen einer empirischen Antibiotikatherapie, Versagen der Antibiotika-Prophylaxe oder komplizierte klinische Verläufe der Infektion mit MDR-Erregern nicht zu vernachlässigen (Friedman et al., 2016). Eine Behandlung von Patient*innen mit MDR-Erregern kostet im Durchschnitt 10.000 bis 40.000 Dollar mehr als bei Patient*innen mit Nicht-MDR-Erregern. Zusätzlich sind weitere Nebenkosten aufgrund der verlängerten Hospitalisierung oder Dauerfolgen der Erkrankung hinzuzurechnen (Friedman et al., 2016).

ABS ist als „koordinierte Intervention zur Verbesserung und Messung des angemessenen Einsatzes von Antibiotikatherapien durch Auswahl des optimalen antimikrobiellen Therapie-Regimes, einschließlich Dosierung, Therapiedauer und Verabreichungsweg“ definiert (Barlam et al., 2016).

ABS verfolgt drei Ziele (Doron und Davidson 2011). Das erste Ziel konzentriert sich auf eine Weiterbildung und Sensibilisierung der ärztlichen Mitarbeiter bezüglich der Auswahl einer adäquaten antimikrobiellen Therapie (Doron und Davidson 2011). Es gelten die sog. 4 D einer rationalen Antibiotikatherapie: richtiges Medikament (engl. „drug“), richtige Dosierung, resistenzgerechte Deeskalation und richtige Dauer der Therapie (Joseph and Rodvold, 2008).

Beim zweiten Ziel handelt es sich um die Anwendung der Antibiotikatherapie in der adäquaten Situation bzw. bei adäquater Indikation (Doron und Davidson 2011).

Das dritte ABS-Ziel stellt die Minimierung der Resistenzentwicklung dar, was beispielsweise durch Verkürzung der Dauer einer antiinfektiven Therapie erreicht werden kann.

In der klinischen Praxis wurden mittlerweile zahlreiche wirksame Maßnahmen zum Erreichen der o. g. Ziele eingeführt. Dazu zählt z. B. die bereits erwähnte medizinische Weiterbildung. Genauso kann die Patientenedukation bezüglich der Notwendigkeit der Einhaltung der empfohlenen Therapiedosis sowie der Therapiedauer insbesondere bei ambulant durchgeführten oralen Antibiotikatherapien hilfreich sein. Des Weiteren zeigte die Implementierung klinikspezifischer Therapie-Algorithmen (Leitlinien) positive Effekte bei der Auswahl der geeigneten antimikrobiellen Therapie. Diese Leitlinien – klinikinterne Handlungsempfehlungen, Verfahrensweisungen (VA) oder Standardarbeitsanweisungen (SOPs, aus engl. standard operating procedures) – können nationale Empfehlungen ergänzen. Hierbei sollten unbedingt lokale Entwicklungen der Antibiotikaresistenz und krankenhausspezifische Ziele berücksichtigt werden (Dellit et al., 2007, Weiss et al., 2011).

Eine restriktive Anwendung ausgewählter Reserve-Antibiotika (z. B. Aztreonam, Colistin, Linezolid, Daptomycin usw.) führte im Rahmen sog. „front-end“-Strategien (Präpräskription) und „back-end“-Strategien (Postpräskription) ebenfalls zur Reduktion antimikrobieller Resistenzen (Paterson, 2006). Hierbei handelt es sich entweder um eine Notwendigkeit einer Genehmigung zur Anwendung ausgewählter Antiinfektiva durch autorisierte Spezialist*innen (sog. Präpräskription, „front-end“) oder um eine regelmäßige Reevaluation einer begonnenen Antiinfektivtherapie durch einen Arzt/eine Ärztin mit fundierten ABS-Kenntnissen (sog. Postpräskription, „back-end“) (Paterson, 2006, Doron and Davidson, 2011). Des Weiteren stehen aktuell verschiedene Programme zur Optimierung der antimikrobiellen Therapie unter Berücksichtigung von Pharmakodynamik und Bioverfügbarkeit unter Einschluss innovativer Methoden wie computerassistierter Entscheidungsalgorithmen zur Verfügung (Doron and Davidson, 2011).

1.6 Fragestellungen

Die optimale antimikrobielle Therapiestrategie gegen Infektionen bei Tumorpatient*innen stellt weiterhin eine besondere Herausforderung dar. Aufgrund einer ständigen Veränderung des Erregerspektrums sowie der Zunahme der MDR-Keime besteht ein dringender Forschungsbedarf auf diesem Gebiet. Deshalb habe ich mich für eine teils retrospektive, teils prospektive Analyse aller Patient*innen mit einer mikrobiologisch gesicherten BSI entschieden, die sich zwischen 2017 und 10/2021 auf der hämatoonkologischen Station des Carl-Thiem-Klinikums Cottbus in Behandlung befanden.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die detaillierte Untersuchung von Charakteristika von BSI einschließlich der Erfassung der angewendeten Antibiotikatherapie bei Tumorpatient*innen. Ein

Schwerpunkt dieser Arbeit ist die Adhärenz zu aktuellen Leitlinien (z. B. der AGIHO/DGHO) beim Management von BSI unter besondere Berücksichtigung von ABS.

Diese Arbeit soll folgende Fragen beantworten:

- 1) Entspricht das Erregerspektrum der BSI im untersuchten Kollektiv der in der Literatur beschriebenen epidemiologischen Lage?
- 2) Welche Charakteristika (z. B. Grunderkrankung, Verlauf ausgewählter Laborparameter) weisen Patient*innen mit hämatoonkologischen Erkrankungen mit BSI auf?
- 3) Welchen Einfluss haben o. g. Parameter auf die Zeit bis zur Entfieberung sowie die BSI-Episoden- und 60-Tage-Sterblichkeit?
- 4) Zeigen sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zur Entfieberung und in der BSI-Episoden- und 60-Tage-Sterblichkeit zwischen den verschiedenen Erregern der BSI?
- 5) Haben Patient*innen, die im Rahmen der primären Antibiotikatherapie mit einer Einzelsubstanz behandelt wurden, eine signifikant unterschiedliche Zeit bis zur Entfieberung oder BSI-Episoden- und 60-Tage-Sterblichkeit im Vergleich zu Patient*innen, die primär eine Antibiotika-Kombinationstherapie erhielten?
- 6) Hat die Adhärenz zu den ABS-Prinzipien einen Einfluss auf die Zeit bis zur Entfieberung oder auf die BSI-Episoden- und 60-Tage-Sterblichkeit?

2 Patient*innen und Methoden

2.1 Studiendesign

Es wurde eine teils retrospektive, teils prospektive klinische Beobachtungsstudie von insgesamt 123 Patient*innen mit hämatoonkologischen Erkrankungen mit BSI durchgeführt. Retrospektiv wurden alle BSI bei Patient*innen erfasst, die in der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Carl-Thiem-Klinikums Cottbus im Zeitraum von Januar 2017 bis Juni 2020 behandelt wurden. Die prospektive Erfassung bezieht sich auf Patient*innen, die im Rahmen eines stationären Aufenthaltes in der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Carl-Thiem-Klinikums zwischen Juli 2020 und Oktober 2021 eine BSI entwickelten. Wichtige Patient*innen- und Erregercharakteristika sowie die Antibiotikatherapie und der Erkrankungsverlauf wurden hierbei prospektiv erfasst. Diese prospektive Datenerfassung begann mit dem Tag des Erregernachweises in der BK und endete mit der Entlassung bzw. der Verlegung in eine andere Fachabteilung oder dem Tod des/der Patienten*in. Zusätzlich wurden Verlaufsdaten bezüglich der Sterblichkeit bis zum Tag 60 von Symptombeginn an erhoben. Die Daten wurden pseudonymisiert und anschließend in das Statistikprogramm SPSS eingetragen und analysiert.

Ethikstatement

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Brandenburg am 16.07.2020 bewilligt (Ethikvotum-Nr.: S 29 (bB)/2020). Alle prospektiv erfassten Patient*innen wurden über den Inhalt und den Ablauf der Studie ausführlich aufgeklärt.

2.2 Patient*innen

Die Daten zu allen Patient*innen mit positiver BK zwischen 1/2017 und 6/2020 wurden vom Institut für Mikrobiologie des Carl-Thiem-Klinikums Cottbus zur Verfügung gestellt. Im Rahmen der retrospektiven Analyse wurden die elektronischen Patientenakten aller Patient*innen eingesehen, bei denen im o. g. Zeitraum ein Erregernachweis in einer BK dokumentiert wurde. Jede folgende BSI-Episode bei den jeweiligen Patient*innen im untersuchten Zeitraum wurde von der Analyse ausgeschlossen. Weitere Voraussetzung für den Studieneinschluss waren neben dem Erregernachweis in der BK eine vorbestehende hämatoonkologische Erkrankung sowie das klinische Vorliegen einer Infektion. Patient*innen ohne hämatoonkologische Erkrankung sowie Patient*innen mit Verdacht auf eine bakterielle Kontamination der Blutkulturen wurden aus der Studie ausgeschlossen. Dabei war bei Nachweis von SA oder *Enterobacterales* bereits der Erregernachweis in einer BK für die BSI-Diagnose ausreichend, während bei Nachweis von typischen Bakterien der Hautflora mit geringer Virulenz mindestens zwei positive Blutkulturen erforderlich waren. Dazu zählen z. B. Erreger aus der Gruppe der CoNS oder *Corynebacterium*

spp. Darüber hinaus wurden zwischen Juli 2020 und Oktober 2021 insgesamt 18 Tumorpatient*innen mit bestätigter BSI prospektiv eingeschlossen.

2.3 Datenerhebung

Es wurden zunächst grundlegende Patientencharakteristika erfasst: Geschlecht, Alter, Aufnahmedatum, ECOG-Status bei Aufnahme (Oken et al., 1982), Art der hämatoonkologischen Grunderkrankung sowie Nebenerkrankungen, aktuelle antineoplastische Therapie (in den letzten 4 Wochen vor Symptombeginn der BSI) sowie Vortherapien und Remissionsstatus. Darüber hinaus wurden die wichtigsten Risikofaktoren für BSI erfasst: eine vorausgegangene BSI, Vorhandensein eines ZVK, eine vorausgegangene HSZT, eine Therapie mit Immunsuppressiva oder eine Besiedlung mit MDR-Erregern. Die Erfassung einer Kolonisation mit MDR-Erregern erfolgte im Rahmen einer MRSA- und MRGN-Screeninguntersuchung. Das MRSA-Screening erfolgte dabei bei allen Patient*innen, während das MRGN-Screening lediglich risikoadaptiert bei ausgewählten Patient*innen durchgeführt wurde. Ein systematisches MRGN-Screening aller Patient*innen in der Klinik für Hämatologie und Onkologie wurde erst ab Juli 2021 etabliert. Laborchemische Parameter, z. B. Gesamtleukozyten, ANZ, Serumkonzentration von CRP, PCT und Kreatinin wurden zum Zeitpunkt der Patientenaufnahme, der BSI-Diagnose, der Beendigung der Antibiotikatherapie und der Entlassung erhoben. Wenn die entsprechenden Werte nicht zum genauen Zielzeitpunkt verfügbar waren, wurde der zeitlich nächstliegende Wert dokumentiert (jeweils max. ± 3 Tage). Anschließend wurden die wichtigsten mikrobiologischen Charakteristika der BSI erfasst: Erregertyp, Gramfärbung, Datum des ersten Erregernachweises der BSI-Episode und Resistenzprofil. Zudem wurde die Antibiotikatherapie der BSI im Detail bestimmt. Hierzu gehörten z. B. Therapieschemata, Vorhandensein einer antibiotischen Prophylaxe bei Auftreten der BSI, Dauer der Antibiotikatherapie der BSI, Zeit bis zur Entfieberung sowie Therapieänderungen im Verlauf. Die Sterblichkeit wurde zum Zeitpunkt der Beendigung des stationären Aufenthaltes sowie 60 Tage nach Symptombeginn (falls bestimmbar) erfasst. Schließlich wurde die Adhärenz des antiinfektiven Managements zu Prinzipien des ABS bewertet. Alle Laboruntersuchungen sowie die mikrobiologische Diagnostik erfolgten durch Standardverfahren im Rahmen der Routinediagnostik durch die Institute für Laboratoriumsmedizin bzw. Mikrobiologie des Carl-Thiem-Klinikums Cottbus. Die erfassten Daten wurden in das Statistikprogramm SPSS (USA, II, Version 27) eingetragen und analysiert.

2.4 Statistik

Nominale und ordinale Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Kontinuierliche Variablen (z. B. Alter) wurden als Mediane und Spanne beschrieben.

Die Ergebnisse wurden als Tabellen und/oder Diagramme (Kreisdiagramme, Balkendiagramme und Box-Plots) dargestellt.

Für die statistische Analyse wurden die Patient*innen in vier Gruppen, u. a. nach Gramfärbung des Erregers, unterteilt: grampositive BSI, gramnegative BSI, grampositive/gramnegative polymikrobielle BSI und pilzbedingte BSI. Aufgrund der geringen Anzahl von Patient*innen mit grampositiven/gramnegativen polymikrobiellen BSI sowie pilzbedingten BSI wurden diese teilweise von den Analysen ausgeschlossen.

Zunächst wurden die Gruppen hinsichtlich grundlegender Patientencharakteristika verglichen (s. Kap. 2.3). Die Signifikanz der Unterschiede zwischen den o. g. Gruppen wurde mittels Fishers Exakt- oder Pearson-Chi-Quadrat-Test (nominale Variablen) bzw. Mann-Whitney-U-Test oder Kruskal-Wallis-Test (metrische Variablen) überprüft.

Um relevante Unterschiede in der Häufigkeit zwischen Infektionen durch grampositive und gramnegative Erreger der letzten 4 Jahre zu beschreiben, wurde das Verhältnis zwischen der Anzahl grampositiver und gramnegativer Erreger bestimmt.

Anschließend wurden laborchemische Charakteristika analysiert (s. Kap 2.3). Die Signifikanz der Unterschiede zwischen den o. g. Gruppen bei den laborchemischen Parametern wurde mittels Mann-Whitney-U-Test (2 Gruppen) bzw. Kruskal-Wallis-Test (>2 Gruppen) überprüft.

Typische Risikofaktoren für BSI, die mikrobiologischen Charakteristika sowie Angaben zur Antibiotikatherapie wurden deskriptiv analysiert und mittels Pearson-Chi-Quadrat-Test auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen geprüft.

Des Weiteren wurden Patient*innen in drei Gruppen nach Adhärenz zu ABS-Prinzipien (ABS-adhärenz vs. nicht-ABS-adhärenz vs. fraglich ABS-adhärenz) unterteilt. Aufgrund der geringen Anzahl der Patient*innen, die als fraglich ABS-adhärenz klassifiziert wurde, wurde diese teilweise mit der nicht-ABS-adhärenz Gruppe zusammengeführt.

Grundlegende laborchemische sowie mikrobiologische Charakteristika (s. Kap. 2.3) wurden deskriptiv analysiert und graphisch dargestellt. Die Unterschiede zwischen den o. g. Gruppen wurden mittels Pearson-Chi-Quadrat-Test (nominale Variablen) oder Mann-Whitney-U-Test bzw. Kruskal-Wallis Test (metrische Variablen) überprüft.

Der Zusammenhang zwischen ausgewählten Variablen (laborchemische sowie mikrobiologische Charakteristika der BSI, s. Kap. 2.3) und der Zeit bis zur Entfieberung sowie BSI-Episoden-

Sterblichkeit und der 60 Tage-Sterblichkeit wurde mittels COX-Regression und Angabe von Hazard-Ratios (HR) untersucht. Unterschiede in der Sterblichkeit wurden mittels Kaplan-Meier-Kurve graphisch dargestellt.

Schließlich wurden Patient*innen mit CRBSI sowie prospektiv erfasste Patient*innen einzeln näher beschrieben und mit anderen BSI statistisch verglichen.

Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ angenommen. Das Geschlecht der Patient*innen sowie alle klinisch relevanten Ergebnisse mit $p < 0,1$ wurden zusätzlich mittels einer multivariaten Analyse (multivariate binäre logistische Regression bzw. multivariate COX-Regression) untersucht.

Aufgrund des explorativen Charakters der überwiegend retrospektiven Arbeit wurde keine Bonferroni-Korrektur vorgenommen. Alle statistischen Analysen wurden mittels des Programms IBM SPSS (USA, Il, Version 27) durchgeführt.

2.5 Definitionen

Adhärenz zu ABS-Empfehlungen

Die empirische sowie zielgerichtete Therapie wurde als ABS-adhärent definiert, wenn sie den aktuellen Leitlinien (z. B. der AGIHO/DGHO) sowie den Prinzipien der ABS entsprach (Böll et al., 2021). Bei der Beurteilung der ABS-Konformität habe ich mich vor allem auf die Auswahl der empirischen Therapie, Eskalation vs. Deeskalation der Antibiotikatherapie sowie die Therapiedauer konzentriert. Daneben war der Einsatz von Glykopeptiden sowie einer Antibiotika-Kombinations- vs. einer Monotherapie ein Schwerpunkt dieser Betrachtung.

Beendigung der Antibiotikatherapie

Die Beendigung der Antibiotikatherapie wurde als letzte Antibiotikagabe, die aufgrund der BSI erfolgte, definiert. Eine antibiotische Prophylaxe im Anschluss an die Therapie der BSI-Episode wurde hierbei ausgeschlossen.

Grampositive/gramnegative polymikrobielle BSI

Eine grampositive/gramnegative polymikrobielle BSI wurde als BSI mit gleichzeitigem Nachweis grampositiver und gramnegativer Erreger in einer BK definiert.

BSI-Episode

Die BSI-Episode wurde als Zeitraum vom Symptombeginn der BSI bis zur Beendigung des stationären Aufenthaltes, in dessen Rahmen eine BSI diagnostiziert wurde, definiert.

BSI-Episoden-Sterblichkeit

Die BSI-Episoden-Sterblichkeit wurde als Rate von Patient*innen definiert, die im Rahmen des stationären Aufenthaltes, in dessen Rahmen eine BSI diagnostiziert wurde, verstorben sind – unabhängig von der Todesursache des/der Patienten*in.

CRP max

CRP max wurde als maximale CRP-Serumkonzentration (± 3 Tage) der BSI-Diagnose definiert.

CRP/PCT-Verhältnis

Das CRP/PCT-Verhältnis wurde als CRP max geteilt durch PCT max berechnet.

Dauer der Antibiotikatherapie

Die Dauer der Antibiotikatherapie wurde als gesamte Therapiedauer (Tage) der Antibiotikatherapie vom Beginn der primären Therapie bis zur Beendigung der Therapie der beobachteten BSI definiert. Eine etwaige antibiotische Prophylaxe während des Aufenthaltes wurde hierbei ausgeschlossen.

Fieber

Fieber wurde als einmalige Körpertemperatur von $>38,3$ °C (oral gemessen) oder von $>38,0$ °C über mehr als eine Stunde definiert (Hughes et al. 2002).

Immunsuppressive Therapie

Unter einer immunsuppressiven Therapie wird in dieser Arbeit eine Therapie mit immunsuppressiv wirkenden Medikamenten verstanden, die nicht zu den klassischen Chemotherapeutika gehören (z. B. Kortikosteroide, Antikörper, Azathioprim, Methotrexat usw.).

Klassische Chemotherapie

Unter dem Begriff der klassischen Chemotherapie wird in dieser Arbeit eine medikamentöse Therapie von Tumorerkrankungen im Sinne einer Zytostatika-Therapie verstanden. Falls es sich um eine Therapiekombination einer zielgerichteten Therapie (s. unten) mit einer klassischen Chemotherapie handelte, wurde auch diese Therapie als klassische Chemotherapie bewertet.

Kreatinin max

Kreatinin max wurde als maximale Kreatinin-Serumkonzentration (± 3 Tage) der BSI-Diagnose definiert.

PCT max

PCT max wurde als maximale PCT-Serumkonzentration (± 3 Tage) der BSI-Diagnose definiert.

Primäre Antibiotikakombination

Eine primäre Antibiotikakombination lag dann vor, wenn zwei oder mehr Antibiotika im Rahmen der primären antimikrobiellen Therapie eingesetzt wurden.

Therapieeskalation

Eine Therapieeskalation wurde als eine Hinzunahme anderer Antibiotika oder Umstellung der Antibiotikatherapie auf eine Substanz mit breiterem Wirkspektrum definiert.

CRP-Abfall-Verhältnis

Das CRP-Abfall-Verhältnis wurde als CRP max geteilt durch die Serumkonzentration von CRP bei Beendigung der Antibiotikatherapie definiert und stellt den Rückgang der CRP-Serumkonzentration unter Antibiotikatherapie dar.

PCT-Abfall-Verhältnis

Das PCT-Abfall-Verhältnis wurde als PCT max geteilt durch die PCT-Serumkonzentration bei Beendigung der Antibiotikatherapie definiert und stellt den Rückgang der PCT-Serumkonzentration unter Antibiotikatherapie dar.

Umstellung der Antibiotikatherapie

Eine Umstellung der Antibiotikatherapie lag in vorliegender Arbeit dann vor, wenn eine komplette Veränderung der Antibiotika wie auch eine Hinzunahme bzw. Wegnahme eines Antibiotikums erfolgte.

Zeit bis zur Entfieberung

Die Zeit bis zur Entfieberung wurde als Zeit (Tage) vom Fieberbeginn der BSI-Episode bis zur Entfieberung, d. h. dem ersten von drei nachfolgenden Tagen mit einer Temperatur <38 °C definiert.

Zeitpunkt der BSI-Diagnose

Die BSI-Diagnose wurde als Zeitpunkt der Entnahme der ersten BK mit einem Erregernachweis (Kolonisationen ausgeschlossen) im Rahmen der diagnostizierten BSI definiert (s. Kap. 2.2.).

Zielgerichtete Tumorthherapie

Unter einer zielgerichteten Tumorthherapie wird in dieser Arbeit eine Therapie mit Substanzen, die gezielt Tumorzellen angreifen (z. B. Immuntherapie, Tyrosinkinase-Inhibitoren, VEGF-Inhibitoren usw.) verstanden. Eine Kombination von zielgerichteten Substanzen mit klassischer Chemotherapie wurde hier nicht einbezogen.

60-Tage-Sterblichkeit

Die 60-Tage-Sterblichkeit wurde als Rate der Patient*innen definiert, die innerhalb von 60 Tagen seit Symptombeginn der BSI verstorben sind – unabhängig von der Todesursache.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Grundlegende Charakteristika

69 (56,1%) der insgesamt 123 Patient*innen waren Männer und 54 (43,9%) Frauen. Das Alter der Tumorpatient*innen bei BSI-Diagnose lag zwischen 24 und 95 Jahren (Median 69 Jahre). Es wurden Patient*innen im Zeitraum von Januar 2017 bis Oktober 2021 untersucht, wobei zwischen 2017 und 2019 insgesamt 86 (69,9%) und zwischen 2020 und 2021 insgesamt 37 (30,1%) Patient*innen eingeschlossen wurden.

Grunderkrankung

Die häufigsten Grunderkrankungen waren akute Leukämien und myelodysplastische Syndrome (MDS) mit insgesamt 49 Patient*innen (39,8%). Hiervon hatten 35 Patient*innen (28,4%) eine akute myeloische Leukämie (AML), 9 Patient*innen (7,3%) ein MDS und 5 Patient*innen (4,1%) eine akute lymphatische Leukämie (ALL).

Die zweithäufigste Gruppe waren Lymphome mit insgesamt 31 Patient*innen (25,2%), wobei sich bei 17 Patient*innen (13,8%) ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL, aus engl. diffuse large B-cell lymphoma), bei 4 Patient*innen (3,3%) ein T-zelliges Non-Hodgkin-Lymphom (T-NHL) und bei 3 Patient*innen (2,4%) ein Hodgkin-Lymphom (HL) fand. Bei den restlichen 6 Patient*innen (4,9%) handelte es sich um verschiedene andere Lymphom-Erkrankungen. Bei 24 Patient*innen (19,5%) mit BSI lag ein multiples Myelom (MM) zugrunde. Eine solide Neoplasie lag bei insgesamt 16 Patient*innen (13,0%) vor, 3 Patient*innen hatten ein Pankreaskarzinom. Jeweils 2 Patient*innen hatten ein Rektumkarzinom, Ösophaguskarzinom, Kolonkarzinom und CUP-Syndrom. Jeweils 1 Patient*in hatte ein kleinzelliges Lungenkarzinom, Larynxkarzinom, Prostatakarzinom, Magenkarzinom oder Liposarkom.

Antineoplastische Therapie

93 Patient*innen (75,6%) hatten in den letzten 4 Wochen vor der diagnostizierten BSI eine klassische Chemotherapie erhalten. 5 Patient*innen (4,1%) wurden in den letzten 4 Wochen vor der diagnostizierten BSI ausschließlich mit einer zielgerichteten Therapie behandelt. Insgesamt 25 Patient*innen (20,3%) hatten in den letzten 4 Wochen vor der diagnostizierten BSI keine antineoplastische Therapie erhalten.

Bei 41 Patient*innen (33,3%) handelte es sich zum Zeitpunkt der BSI-Diagnose um eine Erstdiagnose der Tumorerkrankung. Bei ebenfalls 41 Patient*innen (33,3%) wurde zum Zeitpunkt der BSI-Diagnose eine progrediente Erkrankung festgestellt, 9 Patient*innen (7,3%) waren in einer Teilremission und bei jeweils 1 Patient*in (0,8%) lag eine stabile Erkrankung bzw. eine

Vollremission vor. Insgesamt 30 Patient*innen (24,4%) konnten aufgrund des fehlenden Remissionsstatus zum Zeitpunkt der BSI nicht ausgewertet werden.

Komorbiditäten und Aktivitätsstatus

Bei insgesamt 71 Patient*innen (57,7%) wurden eine oder mehrere Komorbiditäten dokumentiert. Hierbei waren kardiovaskuläre Vorerkrankungen am häufigsten (41 Patient*innen, 33,3%). Gastrointestinale Erkrankungen fanden sich bei 25 Patient*innen (20,3%). Eine Lungenerkrankung hatten zum Zeitpunkt der BSI-Diagnose 23 Patient*innen (18,7%), wobei es sich bei 5 Patient*innen (4,1%) um eine COPD handelte. Urologische Vorerkrankungen fanden sich bei 23 Patient*innen (18,7%).

22 Patient*innen (17,9%) hatten einen ECOG PS von 0. Bei 31 (25,2%), 15 (12,2%) und 6 Patient*innen (4,9%) lag ein PS von 1,2 bzw. 3 zur Diagnose der BSI vor. Bei insgesamt 49 Patient*innen (39,8%) fehlte der ECOG PS in der medizinischen Dokumentation und konnte somit nicht ausgewertet werden. Zur Verbesserung der statistischen Auswertbarkeit wurden die Patient*innen in zwei Gruppen (ECOG 0–1 und ECOG 2–3) eingeteilt. Zur Gruppe ECOG 0–1 gehörten 53 Patient*innen (43,1%) und 21 Patient*innen (17,1%) zur Gruppe ECOG 2–3.

3.2 Erregertypen

Einteilung

Grampositive BSI fanden sich bei 49 Patient*innen (39,6%), gramnegative BSI bei 65 Patient*innen (52,4%), grampositive/gramnegative polymikrobielle BSI bei 7 Patient*innen (5,8%) und pilzbedingte BSI bei 2 Patient*innen (1,7%).

Erreger als Verursacher von BSI

Tabelle 6 stellt eine Übersicht über die nachgewiesenen Erreger als Verursacher von BSI dar. Der häufigste Erreger von BSI war *E. coli* bei insgesamt 41 Patient*innen (33,3%). Bei 17 Patient*innen (13,8%) wurden Erreger aus der Gruppe der CoNS nachgewiesen. Davon war *Staphylococcus epidermidis* mit 11 BSI-Episoden (8,9%) der häufigste. *Pseudomonas aeruginosa* wurde bei insgesamt 12 Patient*innen (9,8%) nachgewiesen. Zu den häufigsten Verursachern von BSI gehörten auch SA sowie Erreger aus der Gruppe der *Enterococcus* spp., jeweils mit 9 Patient*innen (7,3%).

Tabelle 6. Erreger als Verursacher von BSI, unterteilt nach Gramfärbung des Erregers.

Dargestellt ist die Anzahl von Patient*innen (%).

Grampositive BSI (n=49, 39,6%)		Gramnegative BSI (n=65, 52,9%)		Grampositive/gramnegative polymikrobielle BSI (n=7, 5,8%)		Pilzbedingte BSI (n=2, 1,7%)	
Erreger	n (%)	Erreger	n (%)	Erreger	n (%)	Erreger	n (%)
SA	9 (18%)	<i>E. coli</i>	41 (63%)	<i>E. coli</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Enterococcus faecium</i>	1 (14%)	<i>Candida albicans</i>	1 (50%)
CoNS	17 (37%)	<i>Klebsiella</i> spp.	6 (9%)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (14%)	<i>Candida krusei</i>	1 (50%)
<i>S. capitis</i>	2 (4%)	<i>K. aerogenes</i>	2 (3%)				
<i>S. epidermidis</i>	11 (23%)	<i>K. pneumoniae</i>	4 (6%)				
<i>S. hominis</i>	2 (4%)						
<i>S. haemolyticus</i>	2 (4%)						
<i>S. lugdunensis</i>	1 (2%)						
Enterococcus spp.	9 (18%)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12 (19%)	<i>E. coli</i> , <i>Enterococcus faecium</i>	1 (14%)		
<i>E. faecium</i>	1 (8%)						
<i>E. faecalis</i>	1 (6%)						
<i>E. gallinarum</i> (VRE)	1 (2%)						
<i>E. cecorum</i>	1 (2%)						
<i>Streptococcus mitis/oralis</i>	3 (6%)	<i>Bacteroides fragilis</i>	3 (5%)	<i>Raoultella ornithinolytica</i> , <i>Streptococcus anginosus</i>	1 (14%)		
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (2%)	<i>Proteus mirabilis</i>	1 (2%)	<i>Serratia marcescens</i> , <i>Streptococcus mitis</i>	1 (14%)		
<i>Corynebacterium striatum</i>	1 (2%)	<i>Aeromonas</i> spp.	1 (2%)	<i>E. coli</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (14%)		
<i>Clostridium perfringens</i>	1 (2%)	<i>Salmonella Typhimurium</i>	1 (2%)	<i>Streptococcus salivarius</i> , <i>Candida tropicalis</i>	1 (14%)		
<i>Facklamia hominis</i>	1 (2%)	<i>E. coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (2%)				
<i>Granulicatella adiacens</i>	1 (2%)						
<i>Leuconostoc lactis</i>	1 (2%)						

CoNS – Koagulase-negativen *Staphylococcus* spp., SA – *Staphylococcus aureus*.

Charakteristika von Patient*innen mit verschiedenen BSI

Bei keinem der untersuchten Parameter zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den vier Gruppen (**Tabelle 7**). Auch bei direktem Vergleich der ersten zwei Gruppen (grampositiv vs. gramnegativ) nach Ausschluss der zwei Gruppen mit geringer Patientenzahl (grampositive/gramnegative polymikrobielle BSI und pilzbedingte BSI) zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p>0,05$).

Tabelle 7. Charakteristika von BSI bei Tumorpatient*innen.

Dargestellt sind Medianwerte (Spanne) bzw. die Anzahl von Patient*innen (%). Bei der Differenz zur Gesamtanzahl der Patient*innen in einer bestimmten Gruppe handelt es sich um nicht auswertbare Patient*innen, die nicht in die Analyse einbezogen wurden (n=123).

Parameter	Grampositive BSI (n=49; 39,6%)	Gramnegative BSI (n=65; 52,9%)	Grampositive/ gramnegative polymikrobielle BSI (n=7; 5,8%)	Pilzbedingte BSI (n=2; 1,7%)	p-Wert
Alter, Jahre					0,50
Median	69	71	63	66	
Spanne	31-95	41-88	24-70	52-79	
Geschlecht, n (%)					0,16
Männlich	31 (63%)	31 (48%)	5 (71%)	2 (100%)	
Weiblich	18 (37%)	34 (52%)	2 (29%)	0	
Grunderkrankung, n (%)					0,80
Akute Leukämie/MDS	20 (41%)	25 (39%)	4 (58%)	0	
Lymphom (inkl. CLL)	12 (25%)	17 (26%)	1 (14%)	1 (50%)	
Multiples Myelom	10 (20%)	13 (20%)	1 (14%)	0	
Solide Neoplasie	7 (14%)	7 (11%)	1 (14%)	1 (50%)	
Andere ^a	0	3 (4%)	0	0	
ECOG, n (%)^b					0,21
ECOG 0-1	21 (70%)	27 (71%)	5 (100%)	0	
ECOG 2-3	9 (30%)	11 (29%)	0	1 (100%)	
Antineoplastische Therapie, n (%)^c					0,70
Klassische Chemotherapie	38 (78%)	46 (70%)	7 (100%)	2 (100%)	
Zielgerichtete Therapie	2 (4%)	3 (5%)	0	0	
Keine Therapie	9 (18%)	16 (25%)	0	0	
Remissionsstatus, n (%)^d					0,83
Erstdiagnose	16 (33%)	22 (33%)	3 (42%)	0	
Stabile Erkrankung	0	1 (2%)	0	0	
Partielle Remission	4 (8%)	5 (8%)	0	0	
Komplette Remission	0	1 (2%)	0	0	
Progression	20 (41%)	17 (26%)	2 (29%)	2 (100%)	
Nicht beurteilbar ^e	9 (18%)	19 (29%)	2 (29%)	0	

Parameter	Grampositive BSI (n=49; 39,6%)	Gramnegative BSI (n=65; 52,9%)	Grampositive/ gramnegative polymikrobielle BSI (n=7; 5,8%)	Pilzbedingte BSI (n=2; 1,7%)	p-Wert
Komorbiditäten, n (%)					
<i>Keine</i>	16 (33%)	31 (48%)	4 (57%)	1 (50%)	0,31
<i>Kardial</i>	22 (45%)	17 (26%)	1 (14%)	1 (50%)	0,12
<i>COPD</i>	3 (6%)	2 (3%)	0	0	0,78
<i>Pneumologisch (außer COPD)</i>	6 (12%)	12 (19%)	0	0	0,47
<i>Gastroenterologisch</i>	11 (22%)	12 (19%)	2 (29%)	0	0,78
<i>Urologisch</i>	7 (14%)	15 (23%)	0	0	0,23
Symptombeginn, n (%)					0,49
<i>Stationär</i>	13 (27%)	23 (36%)	1 (14%)	1 (50%)	
<i>Ambulant</i>	36 (74%)	41 (64%)	6 (86%)	1 (50%)	
Zeit von Symptombeginn zur ersten pos. BK					0,17
<2 Tage vs.	30 (64%)	42 (65%)	6 (86%)	0	
≥2 Tage	17 (36%)	23 (35%)	1 (14%)	2 (100%)	
Jahr der BSI-Episode, n (%)					0,28
<i>2017-2019</i>	35 (71%)	43 (66%)	7 (100%)	1 (50%)	
<i>2020-2021</i>	14 (29%)	22 (34%)	0	1 (50%)	

^aThymom (2 Patient*innen), systemische Mastozytose (1 Patient*in), ^bECOG bei Aufnahme, ^cAntineoplastische Therapie in den letzten 4 Wochen vor der BSI-Diagnose, ^dRemissionsstatus der Grunderkrankung zum Zeitpunkt der BSI-Diagnose, ^ez. B. nicht vorliegender Remissionsstatus.

Laborchemische Charakteristika

Das PCT max zeigte sich bei gramnegativen BSI (Median 2,5 µg/L, Spanne 0,1-201 µg/L) signifikant (p=0,02) höher als bei grampositiven BSI (Median 0,6 µg/L, Spanne 0,1-96,4 µg/L). Ähnlich zeigte sich das Kreatinin max. bei gramnegativen BSI (Median 127 µmol/L, Spanne 41-744 µmol/L) signifikant (p=0,03) höher als bei grampositiven BSI (Median 92 µmol/L, Spanne 36-394 µmol/L). Auch der CRP max war tendenziell (p=0,09) bei gramnegativen BSI (Median 257 mg/L, Spanne 22-424 mg/L) höher als bei grampositiven BSI (Median 188 mg/L, Spanne 22-450 mg/L). Den CRP-Verlauf während der BSI-Episode durch verschiedene Erreger stellen die **Abbildungen 1–3** dar.

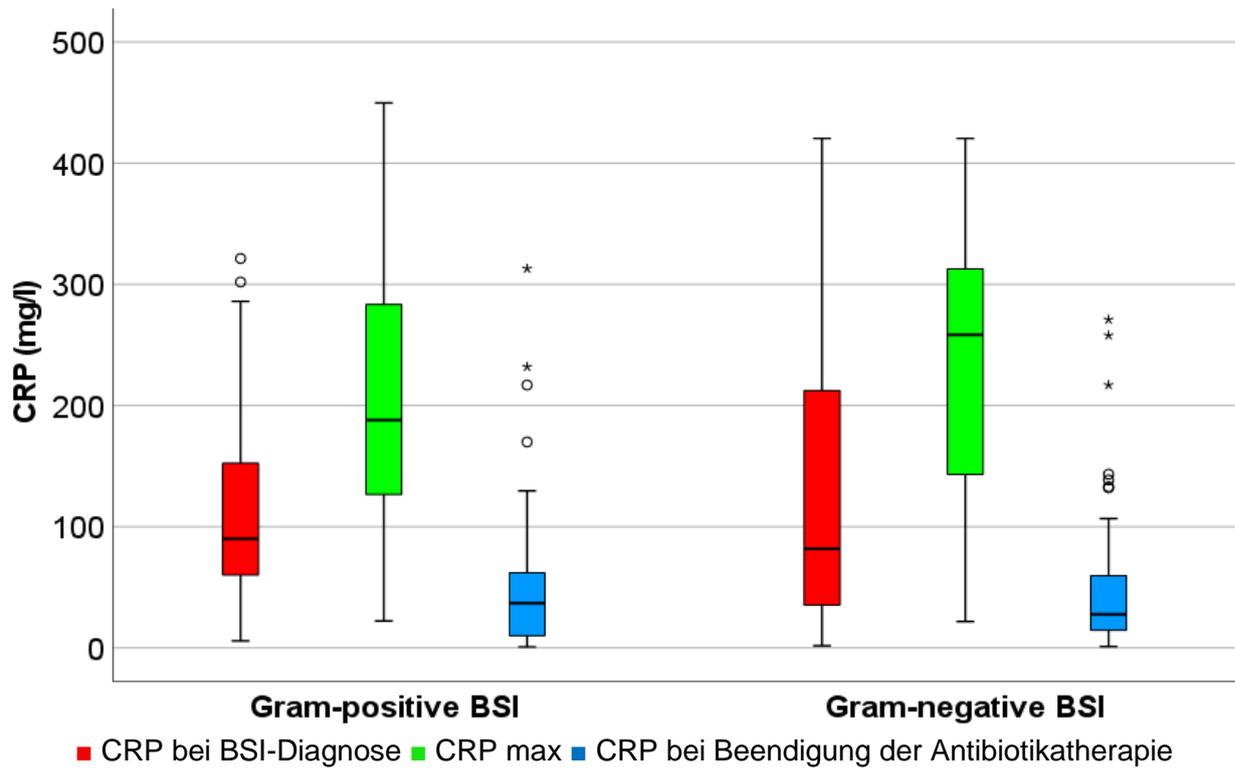


Abbildung 1. CRP-Verlauf bei BSI in Abhängigkeit von der Gramfärbung des Erregers.
($p=0,63$)

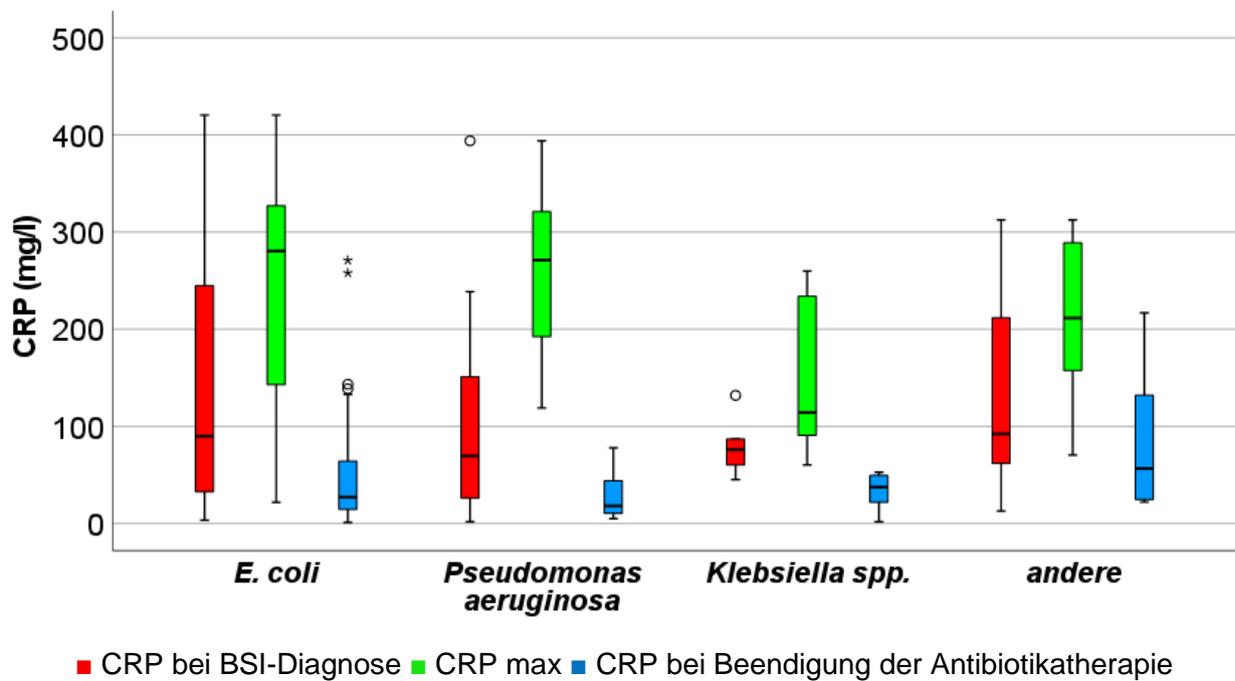


Abbildung 2. CRP-Verlauf bei BSI durch verschiedene gramnegative Erreger.
($p=0,05$)

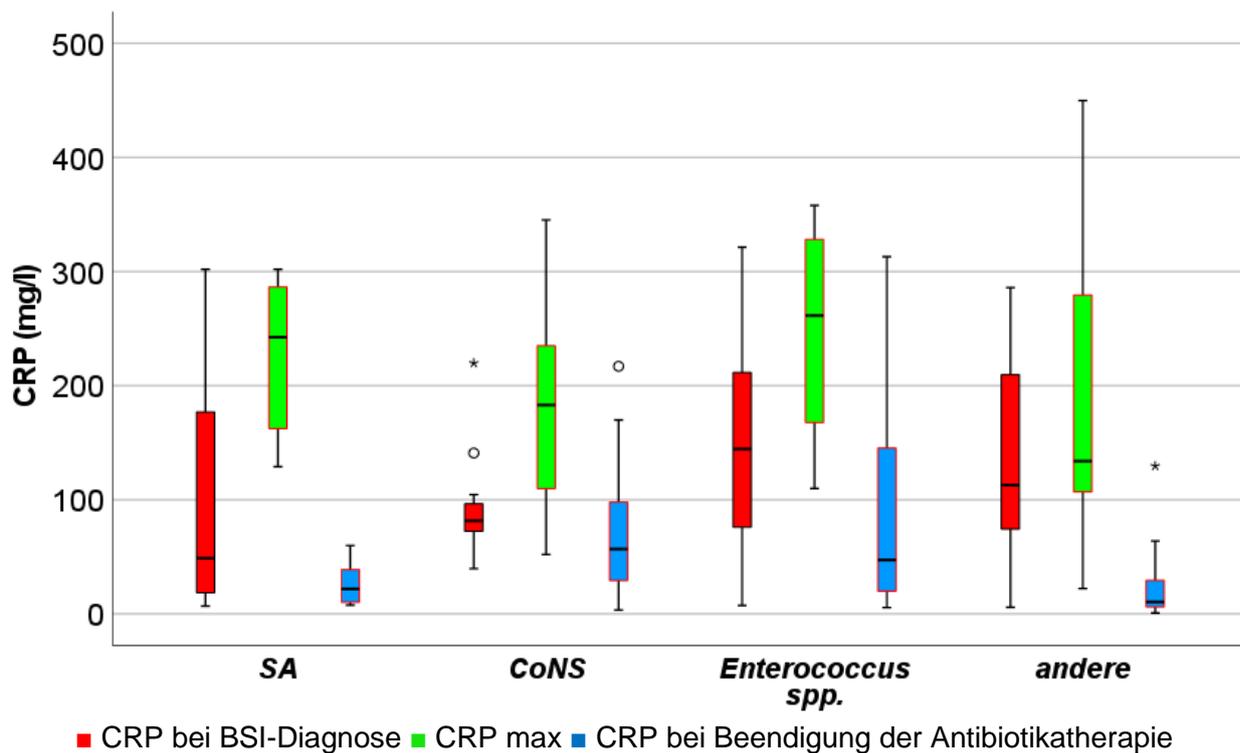


Abbildung 3. CRP-Verlauf bei BSI durch verschiedene grampositive Erreger.

($p=0,03$)

Die übrigen Laborparameter zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der definierten Gruppen (**Tabellen 8–11**).

Tabelle 8. Verschiedene Laborparameter zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bei Tumorpatient*innen mit BSI durch verschiedene Erregertypen.

Dargestellt sind die Anzahl der Patient*innen (%) oder Medianwerte (Spanne).

Parameter	Grampositive BSI (n=48, 39,6%)	Gramnegative BSI (n=64, 52,9%)	Grampositive/gramnegative polymikrobielle BSI-Erreger (n=7, 5,8%)	Pilzbedingte BSI (n=2, 1,7%)	p-Wert
Leukozyten (/nl)					0,07
n	48	65	7	2	
Median (Spanne)	7,0 (0,2-89,2)	5,4 (0,1-76,2)	5,9 (1,3-74,2)	7,7 (6,5-8,8)	
ANZ (/nl)					0,44
n	39	52	7	1	
Median (Spanne)	2,9 (0,0-26,1)	2,5 (0,0-45,7)	0,9 (0,0-6,7)	4,8 (4,8-4,8)	
Schwere der Neutropenie, n (%)					0,50
ANZ >1/nl	24 (75%)	32 (65%)	2 (33%)	2 (100%)	
ANZ 0,5-1/nl	2 (6%)	3 (6%)	1 (17%)	0	
ANZ <0,5/nl	6 (19%)	14 (29%)	3 (50%)	0	

Tabelle 9. Verschiedene Laborparameter bei erstem Erregernachweis (± 3 Tage) bei Tumorpatient*innen mit BSI durch verschiedene Erregertypen.

Dargestellt sind die Anzahl der Patient*innen (%) oder Medianwerte (Spanne).

Parameter	Grampositive BSI (n=48, 39,6%)	Gramnegative BSI (n=64, 52,9%)	Grampositiv/gramnegative polymikrobielle BSI (n=7, 5,8%)	Pilzbedingte BSI (n=2, 1,7%)	p-Wert
Leukozyten min. (/nl)^a					0,58
n	48	65	7	2	
Median (Spanne)	0,8 (0,1-27,5)	0,7 (0,1-55,3)	0,1 (0,1-3,6)	3,4 (0,7-6,1)	
ANZ min. (/nl)^a					0,60
n	34	42	6	1	
Median (Spanne)	0,8 (0,0-9,3)	0,4 (0,0-45,4)	0,0 (0,0-2,3)	3,0 (3,0-3,0)	
Schwere der Neutropenie, n (%)					0,55
ANZ > 1/nl	16 (47,1%)	19 (45,2%)	1 (20,0%)	1 (50,0%)	
ANZ 0,5-1/nl	4 (11,8%)	1 (2,4%)	1 (20,0%)	0	
ANZ < 0,5/nl	14 (41,2%)	22 (52,4%)	3 (60,0%)	1 (50,0%)	
CRP (mg/L)					0,99
n	49	65	7	2	
Median (Spanne)	86 (6-321)	82 (2-421)	77 (24-236)	64 (46-83)	
CRP max (mg/L)^b					0,09
n	49	65	7	2	
Median (Spanne)	188 (22-450)	257 (22-421)	303 (231-336)	141 (46-236)	
PCT max (μl/L)^b					0,02
n	32	44	3	0	
Median (Spanne)	0,6 (0,1-96,4)	2,4 (0,1-201,0)	12,0 (1,5-117)	-	
CRP max/PCT max-Verhältnis					0,02
n	32	44	3	0	
Median (Spanne)	490 (1-2400)	108 (2-2975)	20 (3-206)	-	
Kreatinin max. (μmol/L)^b					0,03
n	49	65	7	2	
Median (Spanne)	92 (36-394)	123 (41-744)	163 (61-273)	81 (68-93)	

^aminimaler Wert ± 3 Tage vom ersten Erregernachweis in BK, ^bmaximale Serumkonzentration ± 3 Tage vom ersten Erregernachweis in BK.

Tabelle 10. Verschiedene Laborparameter bei Beendigung der Antibiotikatherapie (Prophylaxen ausgenommen) bei Tumorpatient*innen mit BSI durch verschiedene Erregertypen.

Dargestellt sind die Anzahl der Patient*innen (%) oder Medianwerte (Spanne).

Parameter	Grampositive BSI (n=48, 39,6%)	Gramnegative BSI (n=64, 52,9%)	Grampositiv/gramnegative polymikrobielle BSI (n=7, 5,8%)	Pilzbedingte BSI (n=2, 1,7%)	p-Wert
Leukozyten (/nl)					0,85
n	48	65	7	2	
Median (Spanne)	4,7 (0,4-33,6)	4,9 (0,2-125,3)	1,7 (0,1-10,4)	10,0 (6,1-13,8)	
ANZ (/nl)					0,39
n	17	27	4	1	
Median (Spanne)	3,6 (0,1-13,3)	2,8 (0,0-86,4)	1,9 (1,3-3,4)	3,0 (3,0-3,0)	
Schwere der Neutropenie, n (%)					0,94
ANZ >1/nl	15 (88%)	22 (82%)	0	0	
ANZ 0,5-1/nl	0	1 (4%)	0	0	
ANZ <0,5/nl	2 (12%)	4 (15%)	0	0	
CRP (mg/L)					0,88
n	43	64	5	2	
Median (Spanne)	37,0 (0,9-313,0)	27,9 (1,2-271,0)	43,0 (3,9-203,2)	71,8 (10,5-133,0)	
PCT (µl/L)					0,06
n	9	15	0	0	
Median (Spanne)	0,2 (0,1-1,6)	0,4 (0,1-4,1)	-	-	
CRP-Abfall-Verhältnis					0,50
n	43	64	5	2	
Median (Spanne)	0,2 (0,0-1,0)	0,2 (0,0-1,0)	0,1 (0,0-0,8)	0,4 (0,2-0,6)	
PCT-Abfall-Verhältnis					0,15
n	9	14	0	0	
Median (Spanne)	0,5 (0,0-1,0)	0,1 (0,0-37,5)	-	-	

ANZ – absolute Neutrophilenanzahl.

Tabelle 11. Verschiedene Laborparameter bei Entlassung bei Tumorpatient*innen mit BSI durch verschiedene Erregertypen.

Dargestellt sind die Anzahl der Patient*innen (%) oder Medianwerte (Spanne).

Parameter	Grampositive BSI (n=48, 39,6%)	Gramnegative BSI (n=64, 52,9%)	Grampositiv/gramm negative polymikrobielle BSI (n=7, 5,8%)	Pilzbedingte BSI (n=2, 1,7%)	p-Wert
Leukozyten (/nl)					0,65
n	48	65	7	2	
Median (Spanne)	4,9 (0,4-33,6)	4,9 (0,2-125,3)	4,3 (0,1-7,6)	10,0 (6,1-13,8)	
ANZ (/nl)					0,23
n	17	25	4	1	
Median (Spanne)	4,2 (0,5-13,3)	2,8 (0,0-12,7)	1,9 (1,3-3,4)	3,0 (3,0-3,0)	
Schwere der Neutropenie, n (%)					0,96
ANZ >1/nl	14 (88%)	20 (80%)	3 (100%)	2 (100%)	
ANZ 0,5-1/nl	1 (6%)	3 (12%)	0	0	
ANZ <0,5 /nl	1 (6%)	2 (8%)	0	0	

ANZ – absolute Neutrophilenanzahl.

Risikofaktoren

29 Patient*innen (23,6%) hatten in der Vorgeschichte bereits eine oder mehrere dokumentierte BSI. Bei 87 Patient*innen (70,7%) war zum Zeitpunkt der BSI ein ZVK *in situ*. Am häufigsten handelte es sich dabei um ein implantiertes Port-System – insg. bei 51 Patient*innen (41,5%) –, gefolgt von einem Kurzzeit-ZVK bei 29 Patient*innen (23,6%) und PICC-Line-Kathetern bei 7 Patient*innen (5,7%). Insgesamt 17 Patient*innen (13,8%) erhielten in den letzten 3 Monaten vor BSI-Diagnose eine autologe HSZT. Bei 40 Patient*innen (32,5%) wurde eine immunsuppressive Therapie in den letzten 3 Tagen vor der BSI-Diagnose dokumentiert. Hierbei handelte es sich bei 24 Patient*innen (19,5%) um eine Therapie mit Kortikosteroiden und bei 15 Patient*innen (12,2%) um eine Therapie mit Rituximab. In der untersuchten Kohorte wurde im Laufe eines Jahres vor der BSI-Diagnose lediglich bei 1 Patient*in (0,8%) eine Kolonisation mit einem MDR-Erreger (VRE) nachgewiesen. Ein MRSA-Screening erfolgte bei allen BSI-Patient*innen und es zeigte sich kein Nachweis einer MRSA-Kolonisation. Ein MRGN-Screening erfolgte lediglich bei 19 Patient*innen (15,4%) und ergab bei allen untersuchten Patient*innen keinen Anhalt für eine Kolonisation. Bei keinem von den genannten Risikofaktoren zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den vier Patientengruppen (**Tabelle 12**).

Tabelle 12. Ausgewählte Risikofaktoren für das Auftreten von BSI.

Dargestellt sind die Anzahl der Patient*innen (%) oder Medianwerte (Spanne).

	Grampositive BSI (n=49, 39,6%)	Gramnegative BSI (n=65, 52,9%)	Grampositiv/gramn egative polymikrobielle BSI (n=7, 5,8%)	Pilzbedingte BSI (n=2, 1,7%)	p-Wert
Vorausgegangene BSI, n (%)					0,42
<i>Ja</i>	9 (18%)	19 (29%)	1 (14%)	0	
<i>Nein</i>	40 (82%)	46 (71%)	6 (86%)	2 (100%)	
ZVK^a, n (%)					0,12
<i>Nein</i>	13 (27%)	23 (35%)	0	0	
<i>Kurzzeit-ZVK</i>	14 (28%)	11 (17%)	4 (57%)	0	
<i>Port</i>	21 (43%)	25 (39%)	3 (43%)	2 (100%)	
<i>PICC-line</i>	1 (2%)	6 (9%)	0	0	
Autologe HSZT^b, n (%)					0,84
<i>Ja</i>	6 (12%)	11 (16%)	1 (14%)	0	
<i>Nein</i>	43 (88%)	54 (84%)	6 (86%)	2 (100%)	
Immunsuppressiva^c, n (%)					0,85
<i>Nein</i>	35 (72%)	42 (64%)	5 (72%)	1 (50%)	
<i>Steroide</i>	10 (20%)	13 (20%)	1 (14%)	0	
<i>Rituximab</i>	4 (8%)	9 (14%)	1 (14%)	1 (50%)	
<i>Andere^d</i>	0	1 (2%)	0	0	
ANZ min., (/nl)					0,73
<i>Median</i>	0,8	0,4	0,0	1,5	
<i>Spanne</i>	(0,3-2,5)	(0,0-1,7)	(0,0-2,3)	(0,0-3,0)	
Schwere der Neutropenie, n (%)					0,55
<i>ANZ >1/nl</i>	16 (48%)	19 (46%)	1 (20%)	1 (50%)	
<i>ANZ 0,5-1/nl</i>	4 (11%)	1 (2%)	1 (20%)	0	
<i>ANZ <0,5/nl</i>	14 (41%)	22 (52%)	3 (60%)	1 (50%)	

^aliegender ZVK bei Symptombeginn der BSI, ^bautologe Stammzelltransplantation in den letzten 3 Monaten vor BSI-Diagnose, ^cTherapie mit Immunsuppressiva (Chemotherapie ausgeschlossen) \pm 3 Tage vom Symptombeginn der BSI, ^dz. B. Ciclosporin.

Antibiotikatherapie von Blutstrominfektionen

Bei 118 Patient*innen (96,0%) wurde die primäre Antibiotikatherapie empirisch und bei 5 Patient*innen (4,0%) zielgerichtet begonnen. Die primäre Antibiotikatherapie erfolgte bei insgesamt 97 Patient*innen (78,9%) mit Piperacillin/Tazobactam. 10 Patient*innen (8,1%) erhielten primär eine Therapie mit einem Carbapenem (in dieser Arbeit ausschließlich Meropenem). 1 Patient*in (0,8%) wurde primär mit einer Vancomycin-Monotherapie (zielgerichtet) und 2 Patient*innen (1,6%) mit Fluorchinolonen (davon bei 1 Patienten*in als zielgerichtete Monotherapie und bei 1 Patienten*in in Kombination mit Ceftazidim) behandelt. Eine zielgerichtete Therapie mit Vancomycin als Einzelsubstanz wurde beim Nachweis einer BSI durch SA eingesetzt. Eine zielgerichtete Therapie mit einem Fluorchinolon (Levofloxacin) kam

beim Nachweis von BSI durch *E. coli* zum Einsatz. Die übrigen drei dokumentierten primär zielgerichteten Therapien erfolgten beim Nachweis von BSI durch SA mit Flucloxacillin.

Bei insgesamt 13 Patient*innen (10,6%) kamen andere Antibiotika (z. B. Ampicillin/Sulbactam, Flucloxacillin) primär empirisch zum Einsatz. Eine primäre Therapie mit anderen Antibiotika als Piperacillin/Tazobactam wurde bei grampositiven BSI bzw. auch bei grampositiven/gramnegativen polymikrobiellen BSI statistisch signifikant häufiger verwendet als bei gramnegativen BSI (76% bzw. 57% vs. 85%, $p < 0,01$).

Der BSI-Erreger war auf die primäre empirische Antibiotikatherapie bei insgesamt 101 Patient*innen (86,3%) empfindlich. Insgesamt 16 (13,7%) Erreger als Verursacher von BSI waren intermediär (1 Patient*in) oder nichtempfindlich (15 Patient*innen): Bei 5 Patient*innen, bei denen primär eine zielgerichtete Therapie eingeleitet wurde, zeigte sich der BSI-Erreger durchgehend primär empfindlich (100,0%). Eine Resistenz gegen die primäre Antibiotikatherapie zeigte sich bei einer grampositiven BSI statistisch signifikant häufiger ($p < 0,01$) als bei einer gramnegativen BSI (22% vs. 5%). **Tabelle 13** fasst nachgewiesene Resistenzen auf die primäre antibiotische Therapie zusammen.

Tabelle 13. Übersicht über BSI durch primär resistente Erreger.

Dargestellt sind einzelne Patient*innen.

Patient*innen (Nummer)	Grund- erkrankung	ANZ min ^a (/nl)	Erreger	Primäre Therapie ^b	Gesamte Antibiotikatherapiedauer (Tage)	Kombinations- therapie ^c (ja/nein)	Umstellung ^d	ABS-Adhärenz ^e (ja vs. nein)	Tod ^f
1	T-ALL	NA	<i>E. faecium</i>	Pip/Tazo	19	Nein	Ja	Nein	Nein
2	MDS	0,08	<i>E. faecium</i>	Pip/Tazo	10	Nein	Ja	Ja	Ja
3	AML	0,01	<i>S. haemolyticus</i>	Meropenem	50	Nein	Ja	Nein	Nein
4	MM	7,30	<i>S. epidermidis</i>	Pip/Tazo	10	Nein	Ja	Ja	NA
5	AML	0,02	<i>E. faecium</i>	Vancomycin	31	Ja	Ja	Nein	NA
6	MM	0,29	<i>S. epidermidis</i>	Pip/Tazo	11	Nein	Ja	Nein	Nein
7	AML	0,55	<i>S. haemolyticus</i>	Pip/Tazo	15	Nein	Ja	Ja	Ja
8	AML	0,22	<i>S. epidermidis</i>	Pip/Tazo	14	Nein	Ja	Nein	NA
9	MM	NA	<i>S. epidermidis</i>	Pip/Tazo	10	Nein	Ja	Ja	Nein
10	Kolon-Ca	2,17	<i>E. faecium</i>	Pip/Tazo	19	Ja	Ja	Nein	Ja
11	AML	NA	<i>S. epidermidis</i>	Pip/Tazo	10	Nein	Ja	Ja	Nein
12	T-ALL	0,04	<i>K. aerogenes</i>	Pip/Tazo	NA	Nein	Ja	Ja	Nein
13	Rektum-Ca	0,85	<i>E. coli</i>	Pip/Tazo	12	Nein	Ja	Nein	Nein
14	MM	2,30	<i>E. coli</i>	Pip/Tazo	9	Nein	Ja	Nein	Nein
15	AML	0,00	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. epidermidis</i>	Pip/Tazo	NA	Nein	Ja	Ja	NA
16	B-NHL	0,01	<i>C. albicans</i>	Meropenem (Caspofungin)	7	Nein	Ja	Unklar	Ja
17	Magen-Ca	0,00	<i>C. krusei</i>	Pip/Tazo (T)	15	Nein	Ja	Ja	Nein

^aminimale absolute Neutrophilenzahl ± 3 Tage vom ersten Erregernachweis in der BK, ^bprimäre (empirische) Antibiotikatherapie, ^cAntibiotika-Kombinationstherapie als primäre Therapie, ^dUmstellung der primären Antibiotikatherapie, ^eABS-Konformität der BSI-Therapie, ^fTod innerhalb von 60 Tagen nach Symptombeginn der BSI.

AML – akute myeloische Leukämie, MDS – myelodysplastisches Syndrom, MM – multiples Myelom, NA – keine Angabe (aus engl. not available), T-ALL – T-akute lymphatische Leukämie.

Die primäre antibiotische Therapie wurde bei 72 Patient*innen (58,5%) im Therapieverlauf umgestellt. Hiervon erfolgte bei 57 Patient*innen (46,3%) eine Umstellung nach dem Ergebnis der BK. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den nach Erregertyp unterteilten Gruppen zeigte sich diesbezüglich nicht (**Tabelle 14**).

Tabelle 14. Antimikrobielle Therapie bei Tumorpatient*innen mit BSI, unterteilt nach der Gramfärbung des Erregers.

Dargestellt sind die Anzahl der Patient*innen (%) oder Medianwerte (Spanne).

	Grampositive BSI (n=49, 39,6%)	Gramnegative BSI (n=65, 52,9%)	Grampositive/gramnegative polymikrobielle BSI (n=7, 5,8%)	Pilzbedingte BSI (n=2, 1,7%)	p-Wert
Primäre Antibiotikatherapie					0,05
Empirisch	45 (92%)	64 (98%)	7 (100%)	2 (100%)	
Zielgerichtet	4 (8%)	1 (2%)	0	0	
Substanzen zur primären Antibiotikatherapie^a					<0,01
Pip/Tazo	37 (76%)	55 (85%)	4 (57%)	1 (50%)	
Carbapenem	2 (4%)	5 (8%)	2 (29%)	1 (50%)	
Fluorchinolon	0	1 (2%)	1 (14%)	0	
Vancomycin	1 (2%)	0	0	0	
Andere	9 (17%)	4 (6%)	0	0	
Hinzunahme Vancomycin					<0,01
Ja	16 (33%)	6 (9%)	3 (43%)	2 (100%)	
Nein	33 (67%)	59 (91%)	4 (57%)	0	
Hinzunahme Fluorchinolon					(0,02)** 0,35
Ja	10 (20%)	6 (9%)	1 (14%)	0	
Nein	39 (80%)	59 (91%)	6 (86%)	2 (100%)	
Empfindlichkeit des BSI-Erregers^b					<0,01
Ja	38 (78%)	61 (94%)	6 (86%)	0	
Nein	11 (22%)	3 (5%)	1 (14%)	2 (100%)	
Intermediär	0	1 (2%)	0	0	
Therapiedauer^c					
Gesamt					0,19
Tage	11	10	14	11	
Spanne	(4-50)	(6-50)	(2-18)	(7-15)	
Nach Entfieberung					0,09
Tage	7	5	8	13	
Spanne	(0-18)	(0-14)	(4-13)	(13-13)	

^aprimäre (empirische) Antibiotikatherapie bei Auftreten von Infektionszeichen (meist Fieber) der entsprechenden BSI-Episode (d. h. ggf. auch empirische Therapie vor Erregernachweis), ^bEmpfindlichkeit des Erregers auf die primäre Antibiotikatherapie, ^cTherapiedauer der Antibiotikatherapie (inkl. empirische Therapie vor Erregernachweis, aber exklusive antimikrobieller Prophylaxen).

**signifikant in der multivariaten Analyse.

Der häufigste Therapieumstellungsgrund war eine Anpassung der antibiotischen Therapie nach Erregernachweis in der BK (inkl. Resistogramm, 28 Patient*innen, 22,8%). Bei 19 Patient*innen (15,5%) wurde die antibiotische Therapie aufgrund fehlender Entfieberung umgestellt. Bei 9

Patient*innen (7,3%) wurde die Therapie aufgrund einer Sepsis intensiviert. 7 Patient*innen (5,7%) entwickelten unter der primären Therapie eine relevante klinische Verschlechterung, sodass aufgrund nicht auszuschließender Sepsis oder anderweitiger unzureichend behandelter Infektion eine Umstellung vorgenommen wurde. Bei lediglich 6 Patient*innen (4,9%) wurde die Therapie deeskaliert. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Erregertypen (**Tabelle 15**).

Tabelle 15. Umstellung der Antibiotikatherapie bei Tumorpatient*innen mit BSI, unterteilt nach Gramfärbung des Erregers.

Dargestellt sind die Anzahl der Patient*innen (%) oder Medianwerte (Spanne).

	Grampositive BSI (n=49, 39,6%)	Gramnegative BSI (n=65, 52,9%)	Grampositive/gramnegative polymikrobielle BSI (n=7, 5,8%)	Pilzbedingte BSI (n=2, 1,7%)	p-Wert
Umstellung^a					0,39
Ja	32 (65%)	33 (51%)	5 (71%)	2 (100%)	
Nein	17 (35%)	32 (49%)	2 (29%)		
Umstellung nach Erregernachweis in BK					0,12
Ja	28 (57%)	23 (25%)	4 (57%)	2 (100%)	
Nein	21 (43%)	42 (65%)	3 (43%)	0	
Umstellung/Grund der Umstellung					0,07
Fehlende Entfieberung	4 (8%)	12 (19%)	3 (43%)	0	
Klinische Verschlechterung	0	6 (9%)	1 (14%)	0	
Sepsis	4 (8%)	4 (6%)	1 (14%)	0	
Deeskalation aufgrund klinischer Stabilisierung	2 (4%)	4 (6%)	0	0	
Therapieanpassung nach BK	20 (41%)	6 (9%)	0	2 (100%)	
Andere/unklar	2 (4%)	1 (2%)	0	0	

^aUmstellung der antimikrobiellen Therapie zu jedem Zeitpunkt der BSI-Episode.

Die mediane gesamte Antibiotikatherapiedauer der BSI-Episode betrug bei grampositiven BSI 11 Tage, bei gramnegativen BSI 10 Tage, bei grampositiven/gramnegativen polymikrobiellen BSI 14 Tage und bei pilzbedingten BSI 11 Tage (p=0,19).

Fieber war das häufigste Symptom einer BSI (119 Patient*innen, 96,7%). Die Patient*innen mit Fieber und BSI entfieberten im Median nach 3 Tagen (Spanne 1–30 Tage). Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Zeit bis zur Entfieberung zwischen grampositiven und gramnegativen Erregern (p=0,46) (**Abbildung 5**).

Die Antibiotikatherapie wurde nach Entfieberung bei grampositiven BSI länger fortgeführt als bei gramnegativen BSI (im Median 7 vs. 5 Tage, $p=0,09$). Eine detaillierte Übersicht ist in **Tabelle 14** dargestellt.

Antibiotische Prophylaxen (BSI-Beginn)

Insgesamt 11 Patient*innen (8,9%) erhielten zum Beginn der BSI-Episode eine antibiotische Prophylaxe. Bei allen 11 Patient*innen handelte es sich dabei um eine Cotrimoxazol-Prophylaxe. Die übrigen 112 Patient*innen (91,1%) wurden zu Beginn der BSI-Episode nicht prophylaktisch mit einem Antibiotikum behandelt. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den verschiedenen Erregertypen (Daten nicht dargestellt).

Antibiotikatherapie bei Entlassung

Zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus erhielten 38 Patient*innen (30,9%) noch ein Antibiotikum. Es handelte sich dabei bei 25 Patient*innen (20,3%) um eine antibiotische Prophylaxe und bei 13 Patient*innen (10,6%) um eine Fortführung der zielgerichteten Therapie. Auch hier zeigte sich kein Unterschied zwischen den unterteilten Gruppen (Daten nicht dargestellt).

3.3 Zeit bis zur Entfieberung

Die Patient*innen mit BSI entfieberten im Median nach 3 Tagen (Spanne 1–30 Tage) (**Abbildung 4**). Die **Tabellen 16 und 17** fassen den Einfluss ausgewählter Parameter auf die Zeit bis zur Entfieberung zusammen. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Zeit bis zur Entfieberung zwischen grampositiven und gramnegativen Erregern (**Abbildung 5**). Dies traf ebenso zu, wenn verschiedene grampositive vs. gramnegative Erreger einzeln betrachtet wurden (**Abbildungen 6 und 7**).

Zudem hatte die antibiotische Prophylaxe sowie die Auswahl der primären Antibiotikatherapie keinen signifikanten Einfluss auf die Zeit bis zur Entfieberung und es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patient*innen, die primär eine Antibiotika-Monotherapie erhielten, und Patient*innen, die primär eine Kombination bekamen (**Abbildung 8**).

Auch zwischen den einzelnen Substanzen der primären Antibiotikatherapie konnte kein signifikanter Unterschied beobachtet werden. Patient*innen mit BSI durch Erreger, die nicht auf die primäre Antibiotikatherapie empfindlich waren, zeigten im Vergleich zu den primär empfindlichen Erregern eine signifikant verlängerte Zeit bis zur Entfieberung (Median 5 Tage vs. 3 Tage; HR 0,53, $p=0,04$) (**Abbildung 9**).

Eine nicht-ABS-adhärente Antibiotikatherapie korrelierte mit einer verzögerten Entfieberung (Median 3 Tage vs. 4 Tage; $p=0,04$).

Des Weiteren wurde der Einfluss verschiedener Laborparameter auf die Zeit bis zur Entfieberung analysiert. Es zeigte sich eine Korrelation zwischen der maximalen gemessenen Serumkonzentration von CRP innerhalb ± 3 Tagen vom ersten Erregernachweis in BK und der Zeit bis zur Entfieberung. Diese Korrelation war allerdings nicht statistisch signifikant ($p=0,10$).

Auch die Neutropenie-Schwere bei Aufnahme sowie die minimale ANZ ± 3 Tage vom ersten Erregernachweis in BK ($<0,5/\text{nl}$ vs. $0,5-1,0/\text{nl}$ vs. $>1/\text{nl}$) war mit verlängerter Zeit bis zur Entfieberung assoziiert (Median 4 Tage vs. 4 Tage vs. 3 Tage, $p=0,03$; Median 3 Tage vs. 7 Tage vs. 2 Tage, $p=0,01$) (**Abbildung 10**). Die maximale Serumkonzentration von PCT und Kreatinin (jeweils ± 3 Tage vom ersten Erregernachweis) zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit der Zeit bis zur Entfieberung (**Tabelle 17**). In der multivariaten Analyse zeigten lediglich die Neutropenie-Schwere bei Aufnahme und die minimale ANZ ± 3 Tage vom ersten Erregernachweis in BK einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Zeit bis zur Entfieberung ($p=0,03$; $p=0,04$).

Tabelle 16. Einfluss verschiedener Parameter (zum Zeitpunkt der BSI-Diagnose) auf die Zeit bis zur Entfieberung.

Dargestellt sind Hazard Ratios (95%-Konfidenzintervall) und p-Werte. HR >1 Zeit bis zur Entfieberung kürzer als Referenz. HR ≤1 Zeit bis zur Entfieberung länger (gleich) als Referenz.

Parameter	HR (95%-KI)	p-Wert
Geschlecht		
Männlich vs. Weiblich	Ref. 1,36 (0,91-2,04)	0,14
ECOG bei Aufnahme		
0-1 vs. 2-3	Ref. 1,36 (0,76-2,44)	0,30
Gramfärbung des Erregers		
Grampositiv vs. Gramnegativ	Ref. 1,01 (0,67-1,53)	0,96
Erreger		
<i>E. coli</i> vs. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ref. 0,92 (0,45-1,86)	0,81
<i>Klebsiella</i> spp.	1,02 (0,40-2,61)	0,97
SA	0,75 (0,33-1,69)	0,48
CoNS	0,79 (0,42-1,46)	0,45
<i>Enterococcus</i> spp.	1,93 (0,85-4,38)	0,12
Andere	1,80 (0,63-1,84)	0,78
Therapie		
Primäre Antibiotikatherapie		
Einzelsubstanz vs. Kombinationstherapie	Ref, 0,95 (0,46-1,96)	0,88
Pip/Tazo Monotherapie vs.: Carbapenem Monotherapie	Ref, 0,74 (0,32-1,73)	0,50
Andere*	0,99 (0,53-1,87)	0,98
ZVK		
Kein ZVK vs. ZVK in situ	Ref. 0,83 (0,54-1,27)	0,39
ZVK-Entfernung^a		
ZVK belassen vs. ZVK entfernt	Ref. 0,69 (0,42-1,14)	0,15
ZVK ±Entfernung^a		
Kein ZVK vs. ZVK entfernt	Ref. 0,66 (0,36-0,20)	0,17
ZVK belassen	0,94 (0,56-1,59)	0,82
Empfindlichkeit^b		
Ja vs. Nein	Ref. 0,53 (0,28-1,00)	0,05
ANZ bei Aufnahme^c		
ANZ >1/nl vs. ANZ 0,5-1,0/nl	Ref. 0,27 (0,08-0,90) (0,27 (0,08-0,90))**	0,03 (0,03)**
ANZ <0,5/nl	0,73 (0,43-1,26)	0,26

^aZVK-Entfernung aufgrund der BSI, ^bEmpfindlichkeit des BSI-Erregers auf die primäre antimikrobielle Therapie, ^cabsolute Neutrophilenzahl bei Aufnahme, *Ampicillin/Sulbactam, Ceftriaxon, Ceftazidim.

**signifikant in der multivariaten Analyse.

CoNS – Koagulase-negativer *Staphylococcus* spp., SA – *Staphylococcus aureus*.

Tabelle 17. Zusammenhang zwischen verschiedenen Variablen (während BSI-Episode) und der Zeit bis zur Entfieberung.

Dargestellt sind die Anzahl der Patient*innen (%), p-Werte (Pearson-Chi-Quadrat-Test) und ggf. p-Werte der multivariaten Analyse (binäre logistische Regression).

Parameter	<4 Tage bis zur Entfieberung (n,%)	≥4 Tage bis zur Entfieberung (n,%)	p-Wert
CRP max, (mg/L)^a			
<Median	38 (58%)	16 (41%)	0,10
≥Median	28 (42%)	23 (59%)	
PCT max, (µl/L)^b			
<Median	22 (55%)	16 (67%)	0,36
≥Median	18 (45%)	8 (33%)	
Kreatinin max, (µmol/L)^c			
<Median.....	34 (52%)	21 (54%)	0,82
≥Median	32 (48%)	18 (46%)	
ANZ min^d			
>1/nl	26 (57%)	15 (60%)	0,01
0,5-1,0/nl	1 (2%)	4 (16%)	
<0,5/nl	19 (41%)	6 (24%)	
			(0,04)**
Zeit vom Symptombeginn bis zum ersten Erregernachweis			0,91
<2 Tage	44 (68%)	26 (67%)	
≥2 Tage	21 (32%)	13 (33%)	
ABS-Konformität			
Ja	50 (76%)	21 (54%)	0,04
Nein oder fraglich	16 (24%)	18 (46%)	

^amaximale Serumkonzentration von CRP ±3 Tage vom ersten Erregernachweis in der BK, ^bmaximale Serumkonzentration von PCT ±3 Tage vom ersten Erregernachweis in der BK, ^cmaximale Serumkonzentration von Kreatinin ±3 Tage vom ersten Erregernachweis in der BK, ^dminimale absolute Neutrophilenzahl ±3 Tage vom ersten Erregernachweis in der BK.

**signifikant in der multivariaten Analyse.

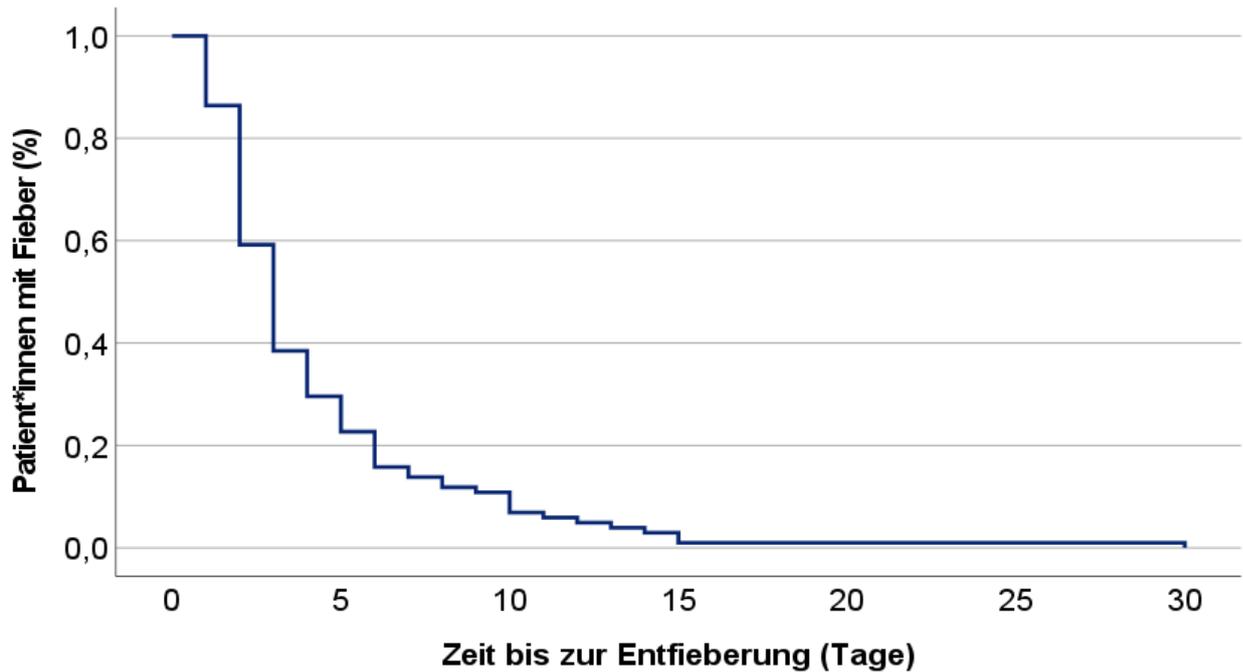


Abbildung 4. Zeit bis zur Entfieberung in der untersuchten Gesamtkohorte der Patient*innen mit Fieber bei BSI-Diagnose (n=119).

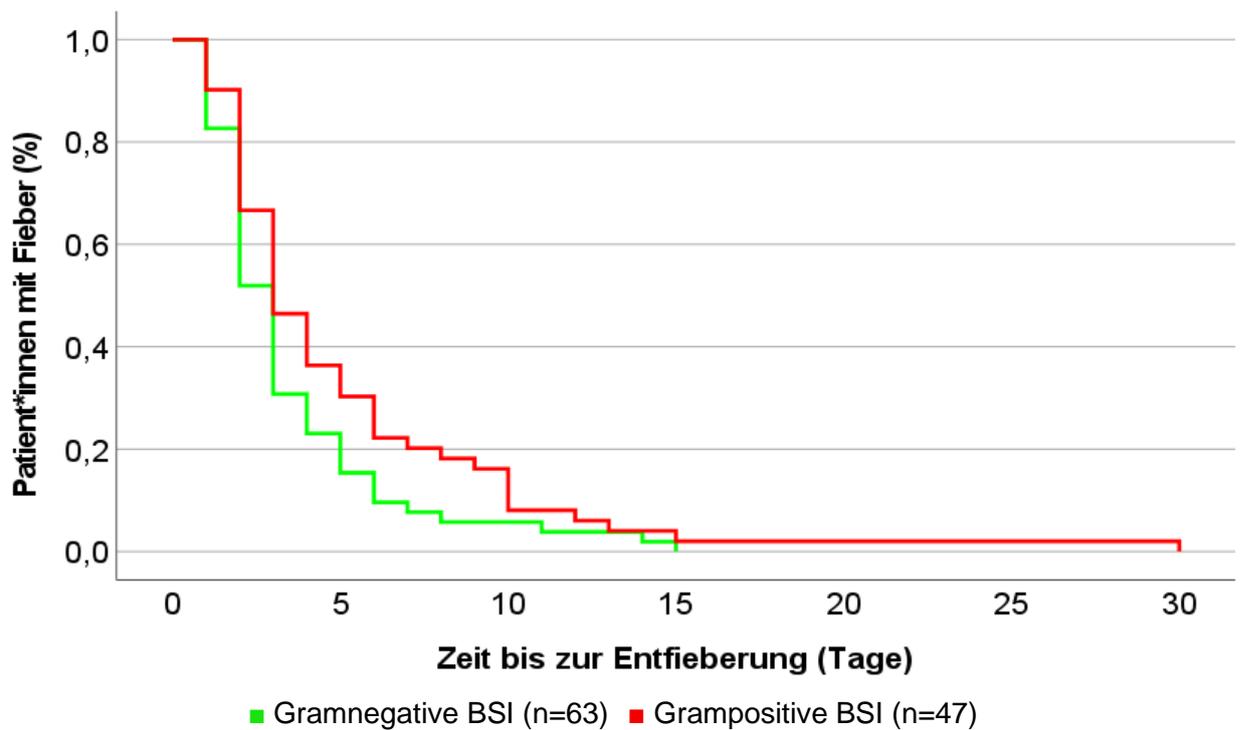


Abbildung 5. Zeit bis zur Entfieberung in Abhängigkeit von der Gramfärbung des Erregers.
(p=0,96)

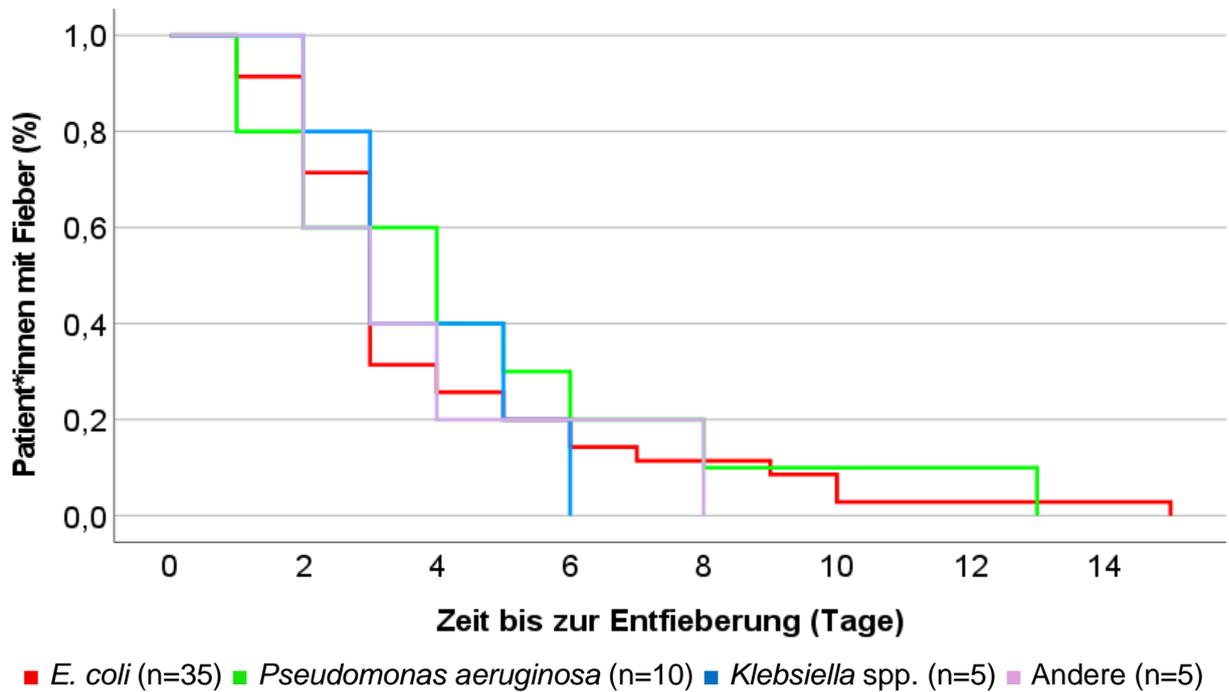
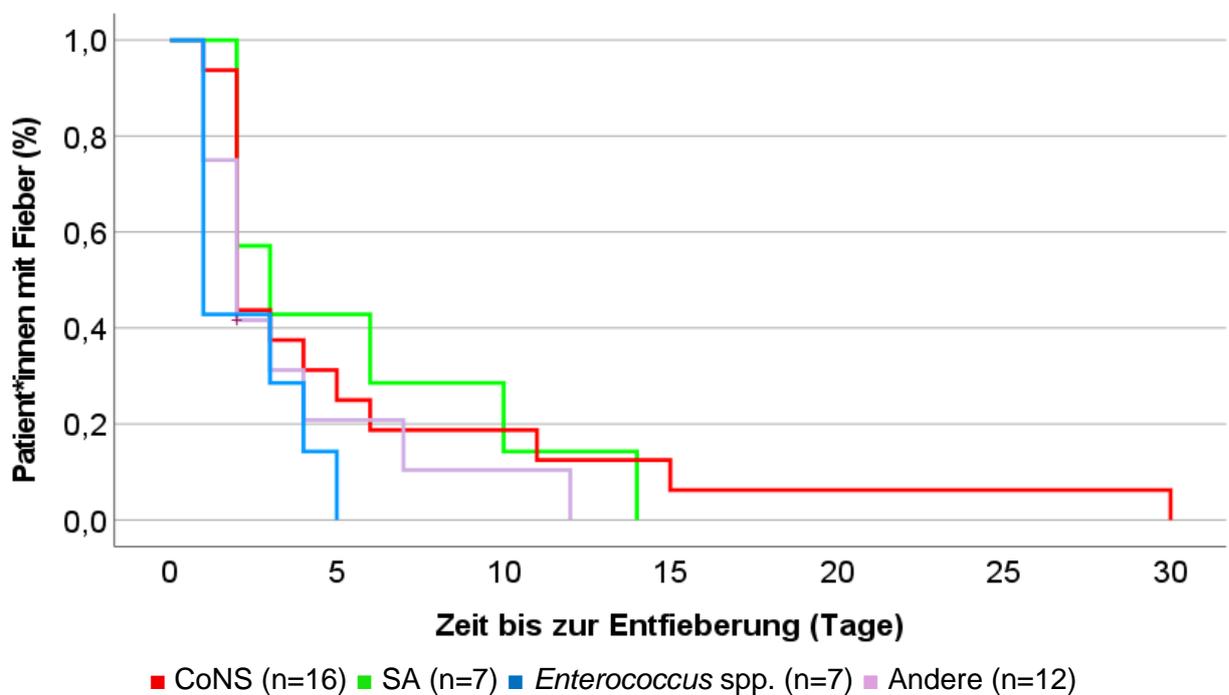


Abbildung 6. Zeit bis zur Entfieberung bei verschiedenen gramnegativen Erregern.

(p=0,97)



CoNS – Koagulase-negativen *Staphylococcus* spp., SA – *Staphylococcus aureus*.

Abbildung 7. Zeit bis zur Entfieberung bei verschiedenen grampositiven Erregern.

(p=0,18)

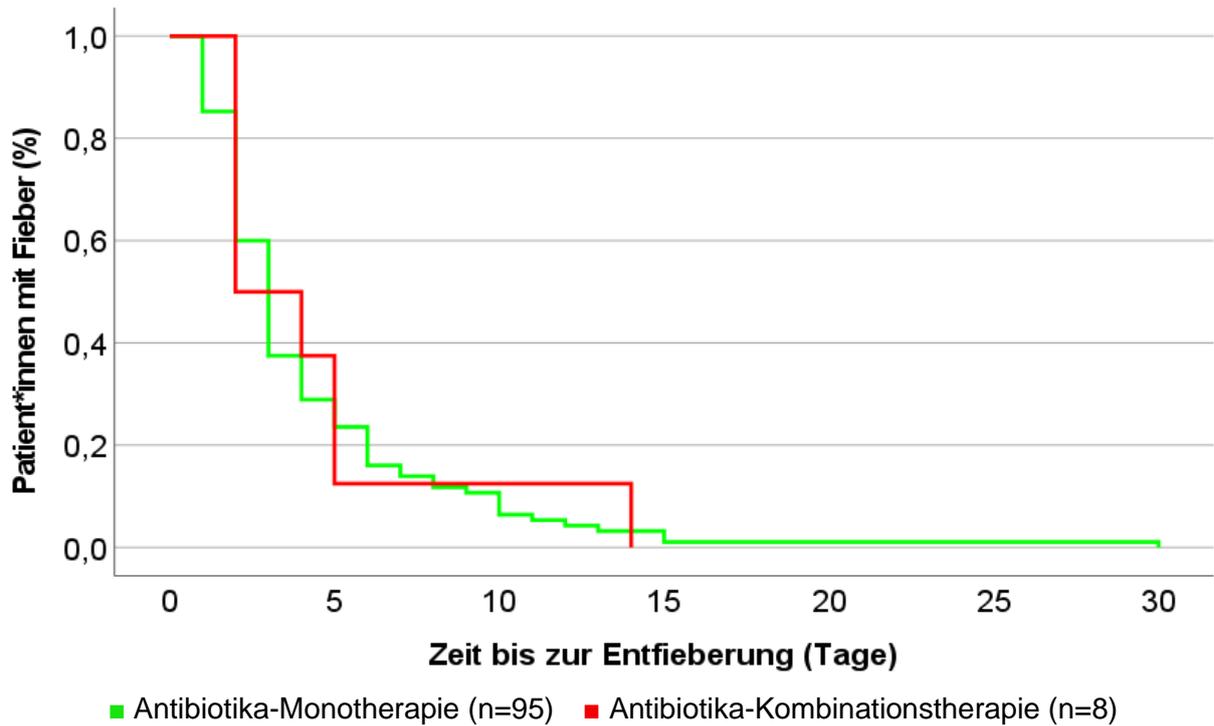


Abbildung 8. Zeit bis zur Entfieberung bei primärer antibiotischer Monotherapie im Vergleich zu primärer Kombinationstherapie.

(p=0,88)

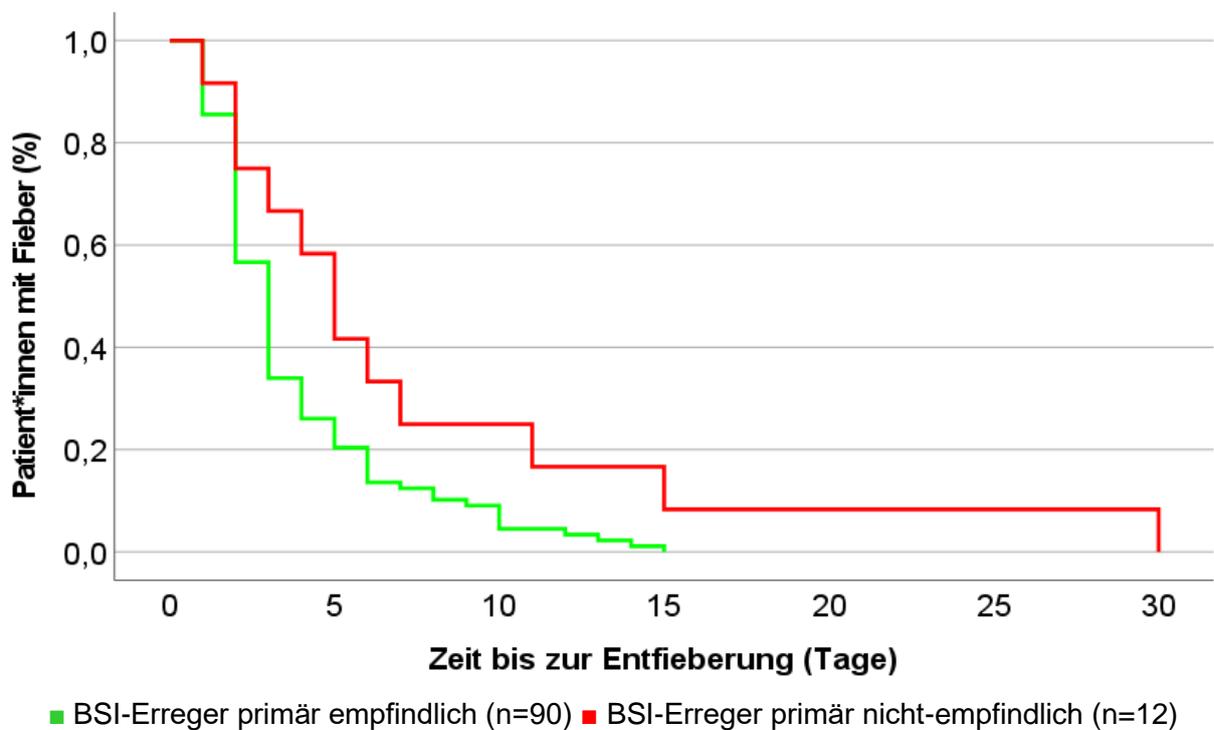


Abbildung 9. Zeit bis zur Entfieberung in Abhängigkeit von der Empfindlichkeit des Erregers.

(p=0,04)

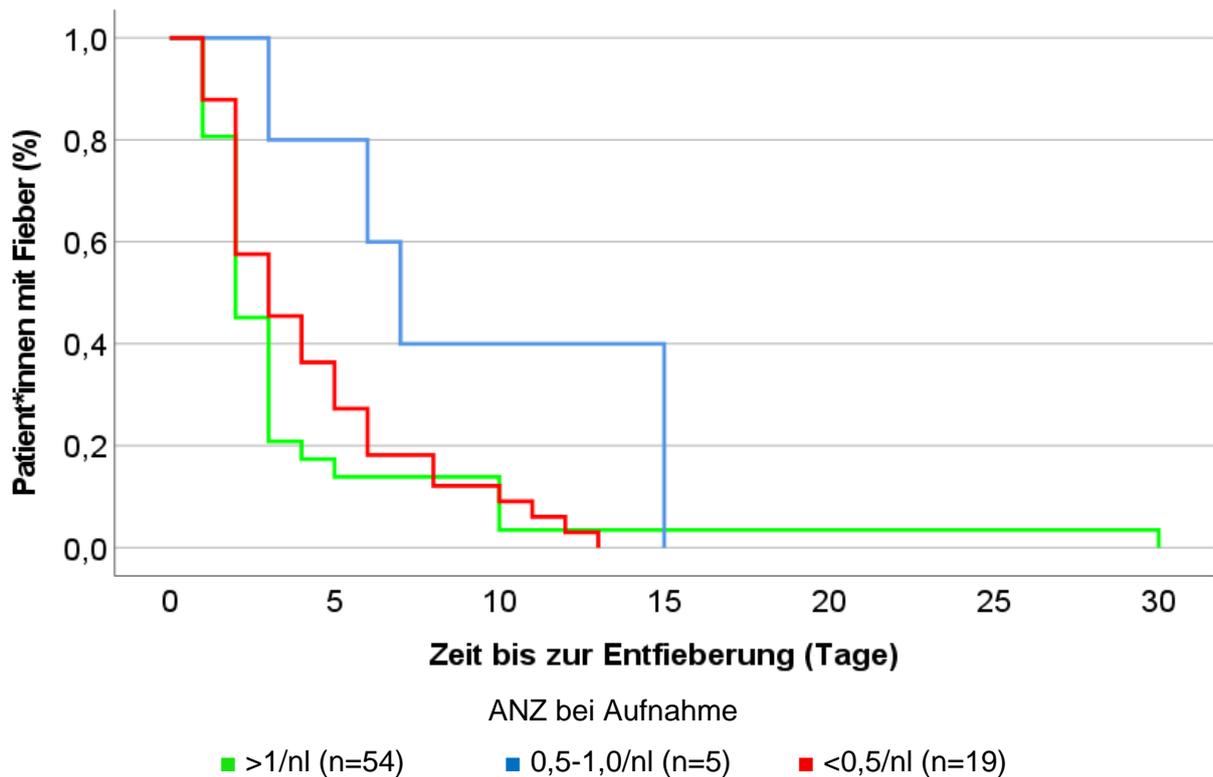


Abbildung 10. Zeit bis zur Entfiebung in Abhängigkeit von der Neutropenie bei Aufnahme.
($p=0,03$)

3.4 Adhärenz zu ABS-Empfehlungen

Einteilung

Bei insgesamt 81 Patient*innen (65,9%) erfolgte die Antibiotikatherapie der hier untersuchten BSI-Episoden nach ABS-Richtlinien (Heinz et al., 2017). Eine fragliche Übereinstimmung mit diesen Empfehlungen wurde bei 10 Patient*innen (8,1%) festgestellt. Bei 32 Patient*innen (26,0%) wurde die Antibiotikatherapie als nicht-ABS-adhärenz bewertet. Hierbei handelte sich bei 14 Patient*innen (43,8%) um eine nicht-optimale Antibiotikatherapiedauer (9 Patient*inne zu lange vs. 5 Patient*innen zu kurz). Bei 8 Patient*innen (25,0%) begründete die Auswahl der Antibiotikatherapie eine fehlende Adhärenz zu ABS-Empfehlungen. Bei 10 Patient*innen (31,3%) wurden mehrere ABS-Inkonformitäten festgestellt.

Charakteristika der Adhärenz an ABS-Empfehlungen

Tabelle 18 fasst Zusammenhänge zur Adhärenz an ABS-Empfehlungen und verschiedene Erreger- und Patientencharakteristika zusammen ($p>0,05$ für alle Vergleiche).

Tabelle 18. Zusammenhänge zwischen Adhärenz zu ABS-Empfehlungen und verschiedenen Erreger- und Patientencharakteristika.

Dargestellt sind Anzahl von Patient*innen (%) oder Median (Spanne).

Charakteristikum	Therapie BSI-Episode ABS-adhärenz (n=81, 65,9%)	Therapie BSI- Episode nicht- ABS-adhärenz (n=32, 26,0%)	Therapie BSI-Episode fraglich ABS-adhärenz (n=10, 8,1%)	p-Wert
Erregertyp				0,35
<i>Grampositiv</i>	30 (37%)	15 (47%)	4 (40%)	
<i>Gramnegativ</i>	46 (57%)	15 (47%)	4 (40%)	
Grampositiv/gramnegative polymikrobielle BSI	4 (55%)	2 (6%)	1 (10%)	
<i>Pilze</i>	1 (1%)	0	1 (10%)	
Alter				0,19
<i>Median</i>	72	67	62	
<i>Spanne</i>	24-95	51-88	48-80	
Geschlecht				0,27
<i>Männlich</i>	43 (53%)	18 (56%)	8 (80%)	
<i>Weiblich</i>	38 (47%)	14 (44%)	2 (20%)	
Grunderkrankung				0,47
<i>Akute Leukämie/MDS</i>	31 (38%)	11 (34%)	7 (70%)	
<i>Lymphom</i>	22 (27%)	7 (22%)	2 (20%)	
<i>Multipl. Myelom</i>	15 (19%)	8 (25%)	1 (10%)	
<i>Solide Neoplasie</i>	10 (12%)	6 (18%)	0	
<i>Andere</i>	3 (4%)	0	0	
ECOG bei BSI-Diagnose				0,63
<i>0-1</i>	33 (69%)	14 (74%)	6 (86%)	
<i>2-3</i>	15 (31%)	5 (26%)	1 (14%)	
Ort des Auftretens der BSI				0,43
<i>Ambulant</i>	28 (35%)	8 (25%)	2 (20%)	
<i>Stationär</i>	52 (65%)	24 (75%)	8 (80%)	
ANZ, (/nl)^a				0,90
<i>Median</i>	2,6	3,0	1,7	
<i>Spanne</i>	0,0-45,7	0,0-18,3	0,0-3,5	
PCT max^b, (µl/L)				0,18
<i>Median</i>	1,6	2,8	2,2 (1,5-7,1)	
<i>Spanne</i>	0,1-201	0,1-88,0	0,2-114,2	
CRP max^c, (mg/L)				0,21
<i>Median</i>	217	258	260	
<i>Spanne</i>	22-411	51-450	129-391	

^aabsolute Neutrophilenzahl bei stationärer Aufnahme, ^bmaximale Serumkonzentration von PCT ±3 Tage vom ersten Erregernachweis in der BK, ^cmaximale Serumkonzentration von CRP ±3 Tage vom ersten Erregernachweis in der BK.

Antimikrobielle Therapie und Adhärenz zu ABS-Empfehlungen

Eine primär empirische Antibiotikatherapie mit Piperacillin/Tazobactam erfolgte bei insgesamt 97 Patient*innen (82,2%). Diese war bei allen Patient*innen als ABS-adhärenz zu werten. Bei 9 Patient*innen (7,6%) kam primär empirisch Meropenem zum Einsatz. Davon wurde die Therapie der BSI-Episode bei 7 Patient*innen (77,8%) als ABS-adhärenz und bei 2 Patient*innen (22,2%) als nicht-ABS-adhärenz gewertet. Bei beiden Patient*innen war nach der AGIHO-Leitlinie (Heinz et al., 2017) eine empirische Therapie mit Piperacillin/Tazobactam zu bevorzugen. Andere

Substanzen (z. B. Fluorchinolone, Ampicillin/Sulbactam usw.) wurden bei insgesamt 12 Patient*innen (10,2%) empirisch eingesetzt, was bei allen Patient*innen als ABS-adhärenz gewertet wurde. Die primär zielgerichtete antimikrobielle Therapie war bei allen 5 Patient*innen (100%) ABS-adhärenz.

Eine primäre empirische Antibiotikakombination wurde bei 9 Patient*innen (7,6%) dokumentiert. Lediglich bei 3 Patient*innen (33,3%) entsprach diese Therapie ABS-Empfehlungen. Jeweils 3 Patient*innen (33,3%) wurden als nicht-ABS-adhärenz bzw. fraglich ABS-adhärenz ausgewertet. Die primäre Antibiotikatherapie wurde bei 72 Patient*innen (58,5%) im Verlauf der BSI-Episode umgestellt. Bei insgesamt 48 Patient*innen (66,7%) entsprach die Umstellung der Therapie den ABS-Prinzipien. Bei 16 Patient*innen (22,2%) war die Umstellung nicht ABS-adhärenz und bei 8 Patient*innen (11,1%) konnte über die ABS-Konformität nicht entschieden werden. Bei den nicht-ABS-adhärenz behandelten Patient*innen handelte es sich bei 5 Patient*innen (31,3%) um eine Umstellung der Antibiotikatherapie ohne eindeutige Indikation. Bei 9 Patient*innen (56,3%) war die Umstellung der Therapie auf verschiedene Antibiotika nicht nachvollziehbar. Bei 2 Patient*innen (12,5%) wurde die Antibiotikatherapie trotz nachgewiesener Resistenz bzw. fehlender Entfieberung und klinischer Verschlechterung fortgeführt. Davon ist 1 Patient*in verstorben. Bei allen 9 Patient*innen (100%) mit BSI durch SA wurde die primäre Antibiotikatherapie auf eine zielgerichtete Therapie umgestellt (bei 8 Patient*innen auf Flucloxacillin und bei 1 Patient*in auf Cefazolin).

Bei insgesamt 24 Patient*innen (19,5%) entsprach die Therapiedauer der BSI nicht den AGIHO-Leitlinienempfehlungen (Heinz et al., 2017). Davon war die Therapie bei 8 Patient*innen (33,3%) kürzer und bei 16 Patient*innen (66,7%) länger als empfohlen. Bei 9 Patient*innen (7,3%) war eine eindeutige Zuordnung der Therapiedauer bezüglich ABS nicht möglich (fraglich ABS-adhärenz). Die Therapiedauer der übrigen 90 Patient*innen (73,2%) war ABS-adhärenz.

3.5 Sterblichkeit

Im untersuchten Patientenkollektiv wurden 12 Todesfälle (9,7%) im Rahmen der BSI-Episode beobachtet. Hierbei war bei 10 Patient*innen (8,1%) die BSI Todesursache bzw. trug zum Versterben maßgeblich bei. 1 Patient*in (0,8%) verstarb aufgrund eines Progresses der Grunderkrankung und 1 Patient*in (0,8%) ist aufgrund einer SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2)-Infektion verstorben. Bis 60 Tage ab Symptombeginn der BSI-Episode wurden 21 Todesfälle (16,9%) dokumentiert. Den Einfluss verschiedener Parameter auf das Gesamtüberleben stellen die **Tabellen 19 und 20** dar.

Tabelle 19. Einfluss verschiedener Parameter auf die BSI-Episoden-Sterblichkeit sowie 60-Tage-Sterblichkeit.

Dargestellt sind Hazard Ratios (95%-KI) und p-Werte. HR <1 Überlebenswahrscheinlichkeit höher als Referenz, HR ≥1 Überlebenswahrscheinlichkeit niedriger (gleich) als Referenz.

Parameter	BSI-Episoden-Sterblichkeit		60-Tage-Sterblichkeit	
	HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
Geschlecht				
Männlich vs.	Ref.		Ref.	
Weiblich	0,83 (0,08-8,45)	0,87	0,70 (0,28-1,77) (0,05 (0,00-0,56))**	0,46 0,02**
ECOG bei Aufnahme				
0-1 vs.	Ref.		Ref.	
2-3	NA	0,96	2,75 (1,14-6,64)	0,03
Gramfärbung des Erregers				
Grampositiv vs.	Ref.		Ref.	
Gramnegativ	0,60 (0,16-2,24)	0,45	0,70 (0,28-1,77)	0,46
Erreger				
<i>E. coli</i> vs.:	Ref.		Ref.	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NA	0,99	0,56 (0,07-4,52)	0,58
<i>Klebsiella</i> spp.	NA	0,99	NA	0,98
SA	0,98 (0,11-8,74)	0,98	0,54 (0,07-4,41)	0,57
CoNS	1,28 (0,23-6,97)	0,78	1,13 (0,29-4,36)	0,86
<i>Enterococcus</i> spp.	2,83 (0,52-15,47)	0,23	3,63 (0,93-14,11)	0,06
Andere	1,08 (0,24-4,83)	0,92	1,27 (0,43-3,78)	0,67
Therapie	2,03 (0,44-9,25)	0,36	1,26 (0,29-5,43)	0,75
Primäre Antibiotikatherapie				
Einzelsubstanz vs.	Ref.		Ref.	
Kombinationstherapie	2,03 (0,44-9,25)	0,36	1,26 (0,29-5,43)	0,75
Pip/Tazo Monotherapie vs.:	Ref.		Ref.	
Carbapenem Monotherapie	4,83 (1,30-17,98)	0,02	6,18 (2,20-17,37) (19,16 (3,88-94,52))**	<0,01 <0,01**
Andere ^a	NA	0,98	0,710 (0,16-3,12)	0,65
ZVK				
Kein ZVK vs.	Ref.		Ref.	
ZVK	1,25 (0,34-4,63)	0,74	0,67 (0,28-1,62)	0,37
ZVK Entfernung^b				
ZVK belassen vs.	Ref.		Ref.	
ZVK entfernt	0,73 (0,18-2,91)	0,65	1,43 (0,29-7,07)	0,66
ZVK ±Entfernung^b				
Kein ZVK vs.:	Ref.		Ref.	
ZVK entfernt	1,21 (0,20-7,26)	0,83	0,41 (0,10-1,64)	0,21
ZVK belassen	1,60 (0,33-7,70)	0,56	0,90 (0,34-2,40)	0,83
Empfindlichkeit^c				
Ja vs.:	Ref.		Ref.	
Nein	2,53 (0,68-9,34)	0,17	2,12 (0,71-6,30)	0,18
ANZ bei Aufnahme^d				
ANZ >1/nl vs.:	Ref.		Ref.	
ANZ 0,5-1,0/nl	6,89 (1,15-41,33) (17,94 (1,38-232,78))**	0,04 (0,03)**	6,78 (1,62-28,42)	0,01
ANZ <0,5/nl	2,59 (0,52-12,84)	0,24	3,47 (1,06-11,36)	0,04

^aAmpicillin/Sulbactam, Ceftriaxon, Cefprozid, ^bZVK-Entfernung aufgrund BSI, ^cEmpfindlichkeit des Erregers auf primäre Antibiotikatherapie, ^dabsolute Neutrophilenzahl bei Aufnahme.

**signifikant in der multivariaten Analyse.

CoNS – Koagulase-negativer *Staphylococcus* spp., SA – *Staphylococcus aureus*.

Tabelle 20. Zusammenhang zwischen verschiedenen Variablen (während BSI-Episode) und der BSI-Episoden- oder 60-Tage-Sterblichkeit.

Dargestellt sind die Anzahl der Patient*innen (%), p-Werte der univariaten Analyse (Pearson-Chi-Quadrat-Test) und ggf. p-Werte der multivariaten Analyse (binäre logistische Regression).

Parameter	BSI-Episoden-Sterblichkeit n (%)	p-Wert	60-Tage-Sterblichkeit n (%)	p-Wert
CRP max, (mg/L)^a				
<Median	2 (3%)	0,04	9 (18%)	0,45
≥Median	10 (16%)		13 (25%)	
PCT max, (µg/L)^b				
<Median	3 (8%)	0,21	8 (24%)	0,61
≥Median	7 (18%)		9 (30%)	
Kreatinin max, (µmol/L)^c				
<Median	1 (2%)	<0,01	7 (13%)	0,03
≥Median	11 (18%)		15 (31%)	
		(<0,01)**		(<0,01)**
ANZ min^d				
>1/nl	3 (8%)	0,40	6 (19%)	0,24
0,5-1,0/nl	2 (33%)		3 (50%)	
<0,5/nl	4 (10%)		7 (22%)	
Zeit vom Symptombeginn zum ersten Erregernachweis		0,02		0,03
<2 Tage	3 (4%)		10 (15%)	
≥2 Tage	8 (19%)		11 (33%)	
ABS-Konformität				
Ja	7 (9%)	0,22	15 (21%)	0,24
Nein oder fraglich	5 (14%)		7 (22%)	

^amaximale Serumkonzentration von CRP ±3 Tage vom ersten Erregernachweis in der BK, ^bmaximale Serumkonzentration von PCT ±3 Tage vom ersten Erregernachweis in der BK, ^cmaximale Serumkonzentration von Kreatinin ±3 Tage vom ersten Erregernachweis in der BK, ^dminimale absolute Neutrophilenzahl ±3 Tage vom ersten Erregernachweis in der BK.

**signifikant in der multivariaten Analyse.

Ähnlich wie bei der Zeit zur Entfieberung hatten verschiedene Erregertypen (definiert auf Grundlage der Gramfärbung) ebenso wie einzelne Erreger keinen Einfluss auf die BSI-Episoden- bzw. auf die 60-Tage-Sterblichkeit ($p=0,46$; $p=0,53$). Auch gab es keinen signifikanten Unterschied in der Sterblichkeit zwischen Patient*innen, die primär empirisch mit einer Monotherapie behandelt wurden, und jenen, die eine Kombinationstherapie erhielten ($p=0,36$; $p=0,75$) (**Abbildung 11**). Auch das Vorhandensein einer Antibiotikaphylaxe zum Zeitpunkt des Symptombeginns zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die BSI-Episoden- bzw. auf die 60-Tage-Sterblichkeit ($p=0,70$; $p=0,26$). Die Adhärenz zu ABS-Empfehlungen hatte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf die BSI-Episoden- oder 60-Tage-Sterblichkeit ($p=0,22$; $p=0,24$) (**Abbildung 12**).

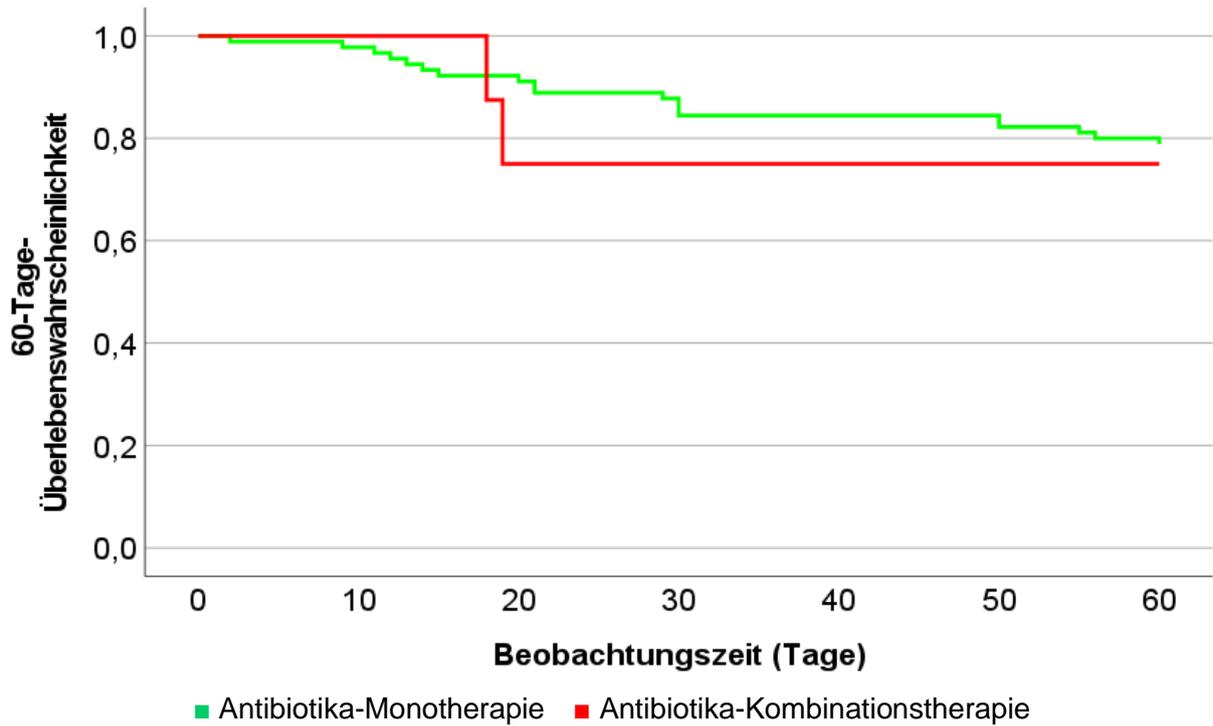


Abbildung 11. 60-Tage-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patient*innen, die primär eine empirische Antibiotika-Monotherapie erhielten, im Vergleich zu Patient*innen, die primär eine empirische Kombinationstherapie erhielten.

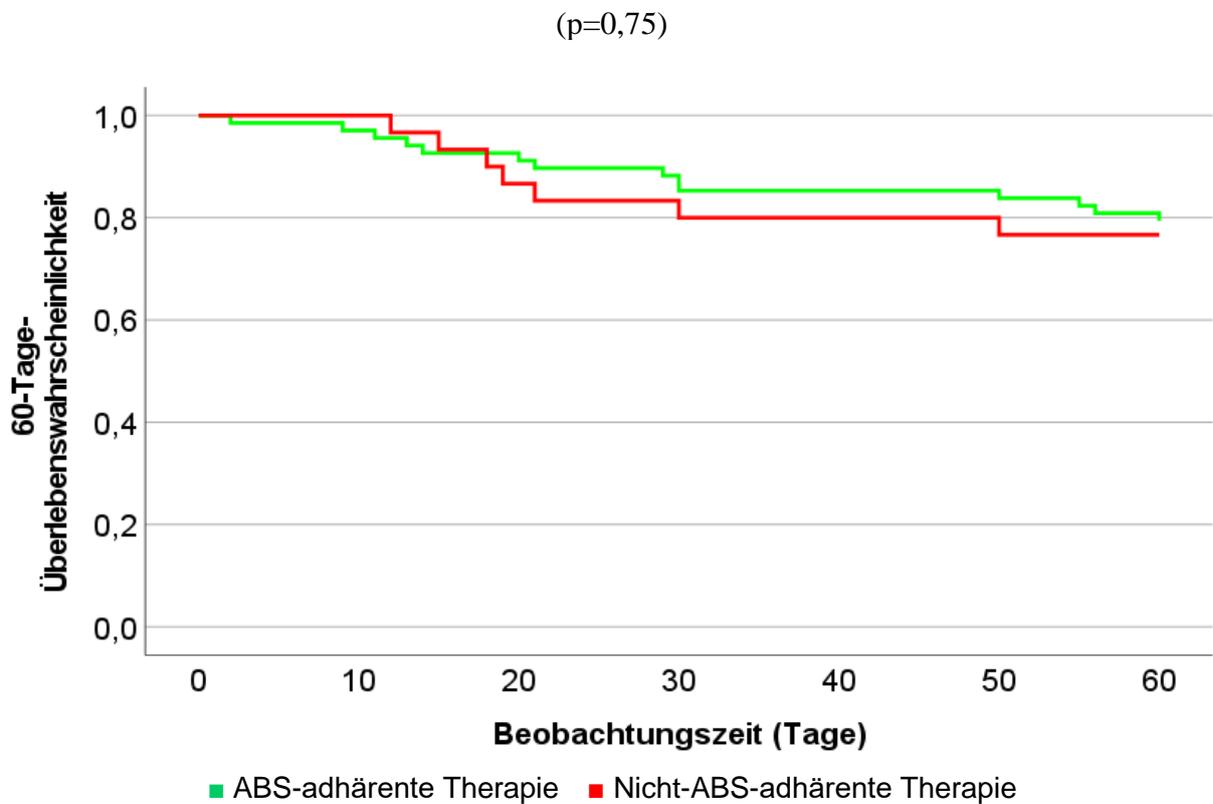


Abbildung 12. 60-Tage-Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der ABS-Adhärenz.

(p=0,80)

Patient*innen, bei denen ein Erregernachweis in der BK erst 2 Tage oder später nach Symptombeginn gelang, zeigten eine signifikant erhöhte BSI-Episoden- sowie 60-Tage-Sterblichkeit ($p=0,02$; $p=0,03$).

Patient*innen, die primär mit Piperacillin/Tazobactam behandelt wurden, zeigten im Vergleich zu Patient*innen, die primär mit einem Carbapenem behandelt wurden, eine statistisch signifikant höhere BSI-Episoden-Überlebenswahrscheinlichkeit (HR 4,83, KI 1,30-17,98; $p=0,02$) sowie 60-Tage-Überlebenswahrscheinlichkeit (HR 6,18, KI 2,20-17,37; $p<0,01$) (**Abbildung 13**).

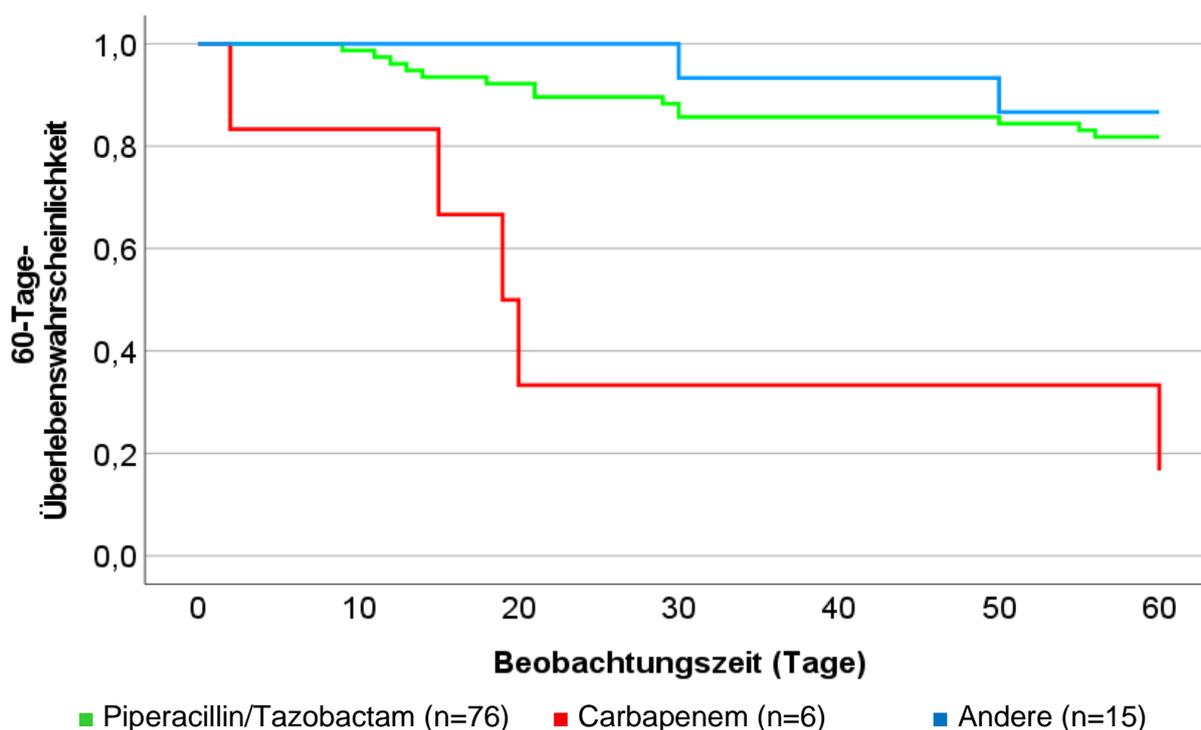


Abbildung 13. 60-Tage-Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Auswahl der primären empirischen Antibiotikatherapie.

($p<0,01$)

Die maximale Serumkonzentration von CRP (± 3 Tage vom ersten Erregernachweis) zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der BSI-Episoden-Sterblichkeit ($p=0,04$) (**Tabelle 20**). Darüber hinaus bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der maximalen Serumkonzentration von Kreatinin (± 3 Tage vom ersten Erregernachweis) und der BSI-Episoden- ($p=0,01$) sowie der 60-Tage-Sterblichkeit ($p=0,03$). Ähnlich zeigte die Schwere der Neutropenie bei Aufnahme einen statistisch signifikanten Einfluss auf die BSI-Episoden- ($p=0,04$) und die 60-Tage-Sterblichkeit ($p=0,01$) (**Abbildung 14**).

In der multivariaten Analyse ergab sich ein statistisch signifikanter Einfluss der Neutropenieschwere bei Aufnahme auf die erhöhte BSI-Episoden-Sterblichkeit (HR 17.94, KI 1.38-232.78; $p=0,03$). Ein männliches Geschlecht und eine primäre Antibiotikatherapie mit einem Carbapenem waren in der multivariaten Analyse mit erhöhter 60-Tage-Sterblichkeit vergesellschaftet ($p=0,02$; $p<0,01$). Auch die maximale Serumkonzentration vom Kreatinin (± 3 Tage vom ersten Erregernachweis) zeigte eine statistisch signifikante Korrelation mit einer erhöhten BSI-Episoden- oder 60-Tage-Sterblichkeit ($p<0,01$; $p<0,01$).

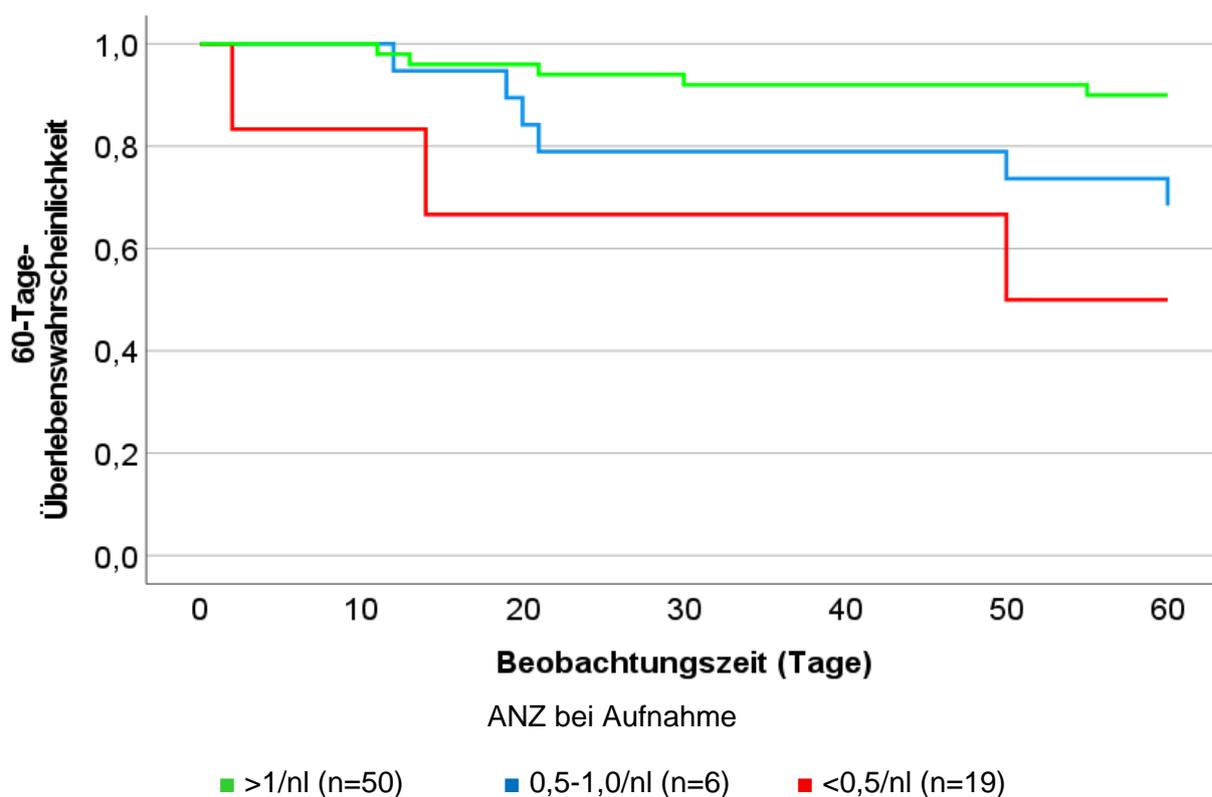


Abbildung 14. 60-Tage-Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von Schwere der Neutropenie bei Aufnahme.

($p=0,02$)

3.6 Charakteristika ZVK-assoziiertes BSI

Eine CRBSI lag bei insgesamt 26 Patient*innen (21,1%) vor, wovon 8 Frauen (30,8%) und 18 Männer (69,2%) waren. Das Alter der Patient*innen bei CRBSI-Diagnose lag zwischen 24 und 84 Jahren, mit einem Medianwert von 64 Jahren. Eine Übersicht über die einzelnen Patient*innen mit CRBSI und deren Charakteristika stellt **Tabelle 21** dar.

Tabelle 21. Charakteristika von Patient*innen mit ZVK-bedingten Infektionen.

Dargestellt sind einzelne Patient*innen.

Patient*innen (Nummer)	Grund- erkrankung	ANZ min. ^a (/nl)	Wahrscheinlichkeit CRBSI ^b (Böll et al., 2021)	Erreger	ZVK entfernt ^c (ja/nein)	Primäre Therapie ^d	Therapiedauer (Tage)	Umstellung ^e	Tod ^f
1	B-NHL	NA*	Definitiv	<i>K. pneumoniae</i>	Ja	Pip/Tazo	13	Nein	Nein
2	B-NHL	NA*	Definitiv	<i>E. coli</i>	Nein	Pip/Tazo	7	Nein	Nein
3	B-NHL	5,1	Definitiv	<i>E. coli</i>	Ja	Pip/Tazo	13	Ja ↑	Nein
4	HL	1,0	Definitiv	<i>S. aureus</i>	Ja	Pip/Tazo	15	Ja ↑	Nein
5	HL	2,9	Definitiv	<i>S. aureus</i>	Ja	Andere	17	Nein	Nein
6	AML	0,0	Definitiv	<i>E. faecium</i>	Ja	Vancomycin	31	Ja ↑	Nein
7	MM	0,0	Definitiv	<i>S. epidermidis</i>	Ja	Pip/Tazo	11	Ja ↑	Nein
8	MM	NA*	Definitiv	<i>S. epidermidis</i>	Ja	Pip/Tazo	6	Nein	Nein
9	AML	0,6	Definitiv	<i>S. haemolyticus</i>	Ja	Pip/Tazo	15	Ja	Ja
10	Magen-Ca	7,3	Definitiv	<i>E. faecalis</i>	Nein	Pip/Tazo	9	Nein	Nein
11	AML	0,1	Definitiv	<i>S. epidermidis</i>	Ja	Pip/Tazo	14	Ja ↑	NA***
12	MM	0,0	Definitiv	<i>S. epidermidis</i>	ja	Pip/Tazo	21	Ja ↓	Nein
13	MM	NA*	Definitiv	<i>S. epidermidis</i>	Ja	Pip/Tazo	10	Ja ↓	Nein
14	Magen-Ca	6,7	Definitiv	<i>S. epidermidis</i>	Ja	Pip/Tazo	14	Ja ↓	Ja
15	B-NHL	NA*	Definitiv	<i>C. albicans</i>	Ja	Carbapenem	7	Ja ↑	Ja
16	AML	0,0	Definitiv	<i>S. epidermidis</i> mit <i>P. auruginosa</i>	Ja	Pip/Tazo	NA**	Ja ↑	NA***
17	MM	NA*	Definitiv	<i>S. epidermidis</i> mit <i>E. coli</i>	Ja	Pip/Tazo	14	Ja ↑	Nein
18	Magen-Ca	3,0	Definitiv	<i>C. krusei</i>	Ja	Pip/Tazo	15	Ja ↑	Nein
19	MDS	0,9	Wahrscheinlich	<i>S. aureus</i>	NA	Vancomycin	17	Ja ↓	Nein
20	B-NHL	2,4	Wahrscheinlich	<i>S. capitis</i>	Ja	Pip/Tazo	7	Ja ↓	Nein
21	AML	2,5	Wahrscheinlich	<i>S. haemolyticus</i>	Ja	Carbapemen	50	Ja ↑	Nein
22	B-NHL	0,2	Wahrscheinlich	<i>S. epidermidis</i>	Ja	Pip/Tazo	16	Ja ↑	NA***
23	MM	0,0	Wahrscheinlich	<i>S. epidermidis</i>	Ja	Pip/Tazo	10	Ja ↑	NA***
24	CML	0,3	Wahrscheinlich	<i>S. capitis</i>	Nein	Pip/Tazo	16	Ja ↑	Nein
25	B-ALL	NA*	Möglich	<i>S. hominis</i>	Nein	Pip/Tazo	9	Ja ↑	Nein
26	Kolon-Ca	NA*	Möglich	<i>S. epidermidis</i>	Nein	Pip/Tazo	9	Ja ↑	Nein

^aminimale absolute Neutrophilenzahl ± 3 Tage vom ersten Erregernachweis in der BK, ^bWahrscheinlichkeit der CRBSI, ^cZVK-Entfernung aufgrund der BSI,

^dprimäre (empirische) Antibiotikatherapie, ^eUmstellung der primären Antibiotikatherapie, ^fTod innerhalb von 60 Tagen nach Symptombeginn der BSI.

AML – akute myeloische Leukämie, HL – Hodgkin-Lymphom, MM – multiples Myelom, NA* – fehlendes Differenzialblutbild, NA** – Patient/Patientin verlegt, NA*** – keine Verlaufsdokumentation zum Tag 60 nach Symptombeginn eruierbar, NHL – Non-Hodgkin-Lymphom, ↑ – Eskalation, ↓ – Deeskalation.

18 Patient*innen (69,2%) erfüllten die Kriterien einer definitiven CRBSI. 6 Patient*innen (23,1%) wurden als wahrscheinliche CRBSI klassifiziert und 2 (7,7%) als mögliche CRBSI, wobei die Einteilung nach Böll et al. (2021) erfolgte.

Die häufigste Grunderkrankung bei Patient*innen mit CRBSI war eine akute Leukämie/MDS (9 Patient*innen, 34,6%), gefolgt von Lymphomen (7 Patient*innen, 26,9%) und MM (6 Patient*innen, 23,1%). Darüber hinaus wurde eine CRBSI bei 4 Patient*innen (15,4%) mit solider Neoplasie diagnostiziert. Insgesamt ergab sich diesbezüglich kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu den anderen BSI ($p=0,84$).

Eine CRBSI wurde bei 19 Patient*innen (73,1%) durch grampositive Erreger und bei 3 Patient*innen (11,5%) durch gramnegative Erreger verursacht.

Bei jeweils 2 Patient*innen (7,7%) konnten in der Blutkultur Pilze oder mehrere grampositive und gramnegative Erreger nachgewiesen werden (**Abbildung 15**).

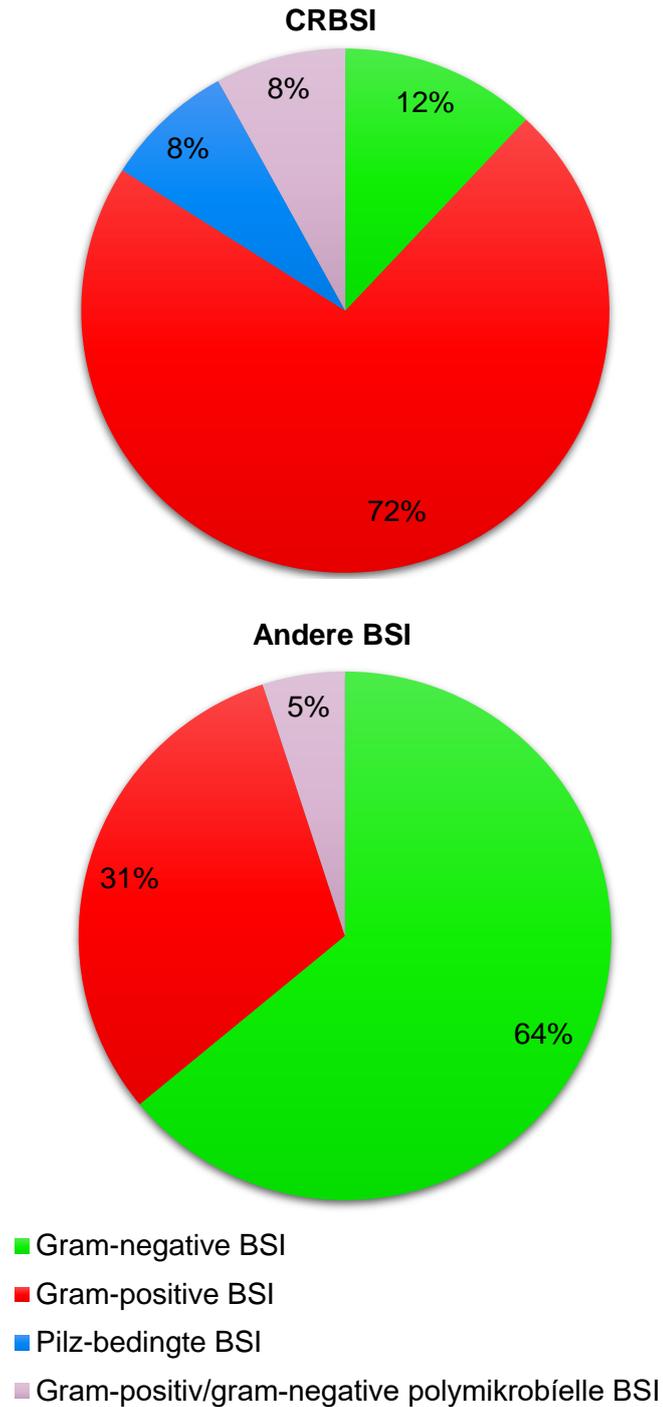
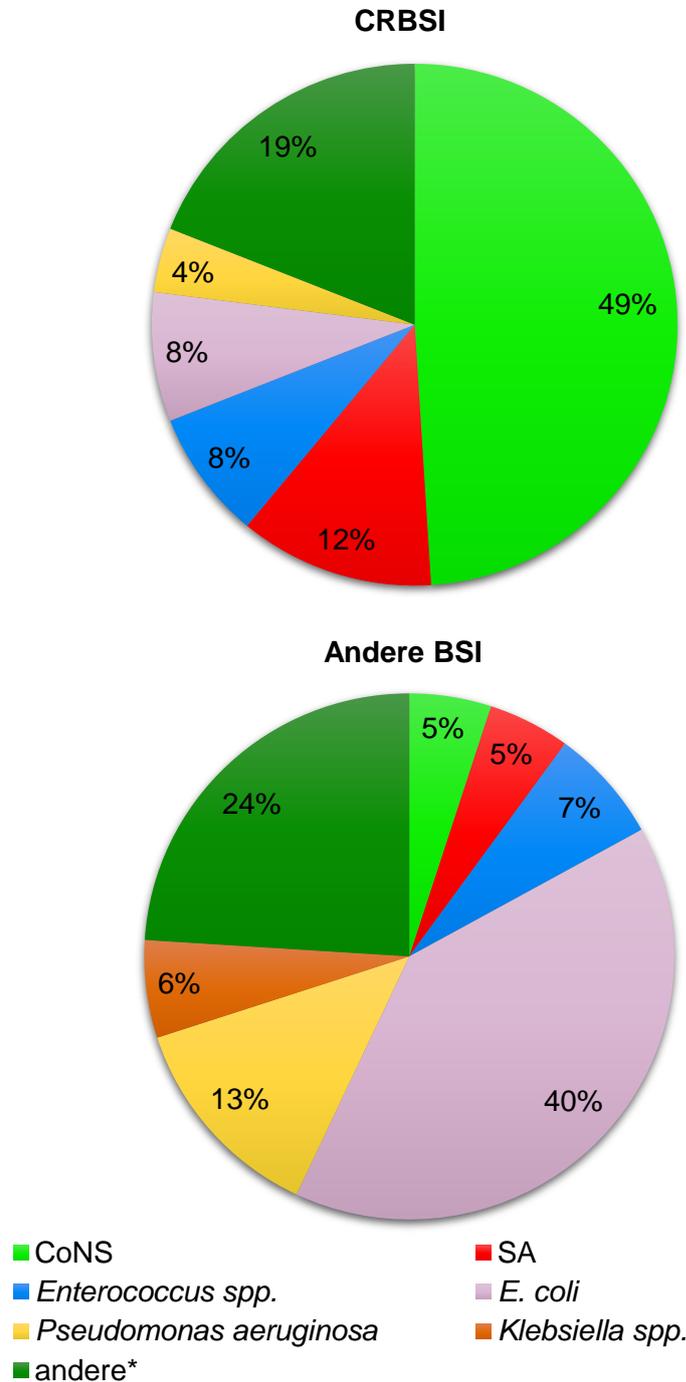


Abbildung 15. Erregertypen bei CRBSI im Vergleich zu BSI, die nicht den Kriterien einer CRBSI entsprachen.

Dargestellt ist der prozentuale Anteil von Patient*innen ($p < 0,01$).

Die häufigsten CRBSI-Erreger waren CoNS (13 Patient*innen, 50,0%), gefolgt von SA (3 Patient*innen, 11,5%), *E. coli* und *Enterococcus* spp. (jeweils 2 Patient*innen, 7,7%). Bei 5

Patient*innen (19,2%) wurde eine CRBSI durch einen anderen Erreger verursacht. Es zeigte sich im Erregerspektrum ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu den anderen BSI ($p < 0,01$) (**Abbildung 16**).



*Andere CRBSI-Erreger: *Candida spp.* (2x), grampositive/gramnegative polymikrobielle BSI: *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus epidermidis*, *E. coli* und *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus gordonii*, *Actinomyces viscosus* und *Staphylococcus epidermidis*.

Abbildung 16. Wichtige Erreger von CRBSI vs. andere BSI.

Dargestellt ist der prozentuale Anteil von Patient*innen ($p < 0,01$).

Die primäre Antibiotikatherapie erfolgte bei 21 Patient*innen (80,8%) mit Piperacillin/Tazobactam. Bei jeweils 2 Patient*innen (7,7%) kam primär ein Carbapenem (Meropenem) und Vancomycin zum Einsatz. Dabei handelte es sich beim primären Einsatz von Vancomycin um eine zielgerichtete Therapie. Auch hier zeigte sich insgesamt kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich mit anderen BSI ($p=0,95$).

Die Therapiedauer der CRBSI betrug im Median 14 Tage (Spanne 6–50 Tage). Im Vergleich mit anderen BSI (Median 10 Tage, 2–50 Tage) war die Therapie tendenziell länger, allerdings nicht statistisch signifikant ($p=0,11$).

Bei insgesamt 20 Patient*innen (76,9%) mit CRBSI wurde der ZVK entfernt, was erwartungsgemäß statistisch signifikant häufiger als bei anderen BSI vorkam (14,4%, $p<0,01$).

Die Therapie der CRBSI war bei 13 Patient*innen (50,0%) ABS-adhärenz und bei 13 (50,0%) Patient*innen (50,0%) nicht oder fraglich ABS-adhärenz. Diesbezüglich zeigte sich im Vergleich mit den anderen BSI ein Trend zu vermehrt fehlender Adhärenz zu ABS-Empfehlungen ($p=0,06$).

Bei der nicht-ABS-adhärenz Therapie handelte es sich bei insgesamt 6 Patient*innen (46,2%) um eine suboptimale Dauer der Antibiotikatherapie (4 Patient*innen zu lange Therapie, 2 Patient*innen zu kurze Therapie). Bei 4 Patient*innen (30,8%) wurde eine nicht indizierte Antibiotikatherapie eingesetzt und bei 2 Patient*innen (15,4%) war die Auswahl der Therapie laut der Dokumentation nicht erklärbar. Bei weiteren 2 Patient*innen (15,4%) konnte aufgrund der Komplexität der Antibiotikatherapie nicht über die ABS-Konformität entschieden werden.

In der Zeit bis zur Entfieberung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen CRBSI und anderen BSI ($p=0,84$). Lediglich 2 Patient*innen (7,7%) mit CRBSI verstarben innerhalb des stationären Aufenthaltes der BSI-Episode (Tag 14 und 15 nach Symptombeginn) und bei beiden Patient*innen war die Todesursache eine CRBSI-assoziierte Sepsis. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der BSI-Episoden- sowie 60-Tage-Sterblichkeit im Vergleich mit anderen BSI ($p=0,14$; $p=0,21$).

3.7 Charakteristika prospektiv erfasster Patient*innen

Es wurden insgesamt 18 Patient*innen prospektiv erfasst. Davon waren 9 Frauen (50,0%) und 9 Männer (50,0%). Das Alter der Patient*innen bei BSI-Diagnose lag zwischen 31 und 85 Jahren, mit einem Medianwert von 64 Jahren. Eine Übersicht über die einzelnen prospektiv erfassten Patient*innen mit BSI und deren Charakteristika stellt **Tabelle 22** dar.

Die häufigste Grunderkrankung bei den prospektiv erfassten Patient*innen war mit 10 Patient*innen (55,6%) eine akute Leukämie/MDS, gefolgt von Lymphomen bei 6 Patient*innen

(33,3%) und soliden Neoplasien bei 2 Patient*innen (11,1%). Insgesamt ergab sich diesbezüglich kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu den retrospektiv erfassten BSI ($p=0,16$). Die primäre Antibiotikatherapie erfolgte bei 14 Patient*innen (77,8%) mit Piperacillin/Tazobactam. Bei 2 Patient*innen (11,1%) kam primär ein Carbapenem und jeweils bei 1 Patienten*in (5,6%) eine Ceftriaxon-Monotherapie und Flucloxacillin-Monotherapie zum Einsatz. Auch hier zeigte sich insgesamt kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu den retrospektiv erfassten BSI ($p=0,89$).

Die Therapiedauer der prospektiv erfassten BSI betrug im Median 9 Tage (Spanne 7–19 Tage). Im Vergleich mit den retrospektiv erfassten BSI (Median 11 Tage, Spanne 2–50 Tage) war die Therapiedauer nicht statistisch signifikant unterschiedlich ($p=0,68$).

Bei insgesamt 5 prospektiv erfassten Patient*innen (27,8%) mit BSI wurde der ZVK aufgrund der BSI entfernt. Bei 9 Patient*innen (50,0%) wurde der ZVK während der BSI-Episode belassen und 4 Patient*innen (22,2%) hatten zum Zeitpunkt der BSI-Diagnose keinen ZVK. Auch hier zeigte sich im Vergleich zu den retrospektiv erfassten Patient*innen kein signifikanter Unterschied ($p=0,91$).

Die Therapie der BSI war bei 16 prospektiv erfassten Patient*innen (88,9%) ABS-adhären und bei lediglich 2 Patient*innen (11,1%) nicht oder fraglich ABS-adhären. Diesbezüglich zeigte sich im Vergleich mit den retrospektiv erfassten BSI ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,03$) (**Abbildung 17**).

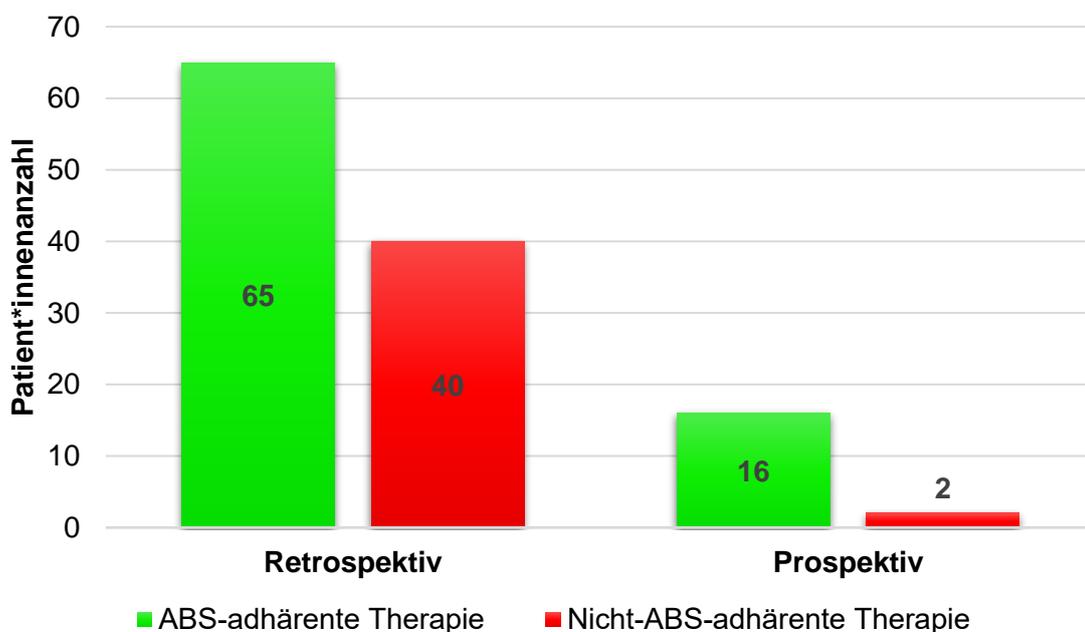


Abbildung 17. Vergleich retrospektiv vs. prospektiv erfasster Patient*innen bezüglich ABS-Konformität.

Dargestellt ist die Anzahl der Patient*innen ($p=0,03$).

Die häufigsten Erreger als BSI-Verursacher in der prospektiven Analyse waren *E. coli* bei 5 (27,8%) Patient*innen, gefolgt von SA und *P. aeruginosa* bei jeweils 3 (16,7%) Patient*innen. Bei 2 Patient*innen (11,1%) wurden *Enterococcus* spp. nachgewiesen. Die übrigen 5 BSI (19,2%) wurden durch verschiedene andere Erreger verursacht. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Erregerspektrum gegenüber den retrospektiv erfassten BSI ($p=0,46$).

Ebenfalls zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Zeit bis zur Entfieberung zwischen prospektiv und retrospektiv erfassten BSI ($p=0,57$).

Insgesamt 6 prospektiv erfasste Patient*innen mit BSI (33,3%) verstarben innerhalb von 60 Tagen nach Symptombeginn. Hiervon verstarben 2 Patient*innen (11,1%) innerhalb des stationären Aufenthaltes der BSI-Episode (Tag 9 und 29 nach Symptombeginn) und bei beiden Patient*innen war die Todesursache eine BSI-assoziierte Sepsis. Bei 1 Patient*in (5,6%) war der Status 60 Tage nach Symptombeginn nicht eruierbar. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der BSI-Episoden- sowie 60-Tage-Sterblichkeit im Vergleich mit retrospektiv erfassten BSI ($p=0,90$; $p=0,12$).

Tabelle 22. Charakteristika prospektiv erfasster Patient*innen mit BSI.

Dargestellt sind einzelne Patient*innen.

Patient*innen (Nummer)	Grund-erkrankung	ANZ min. ^a (/nl)	Erreger	Primäre Therapie ^b	Gesamt Antibiotikatherapie-dauer	Kombination ^c (ja/nein)	Umstellung ^d	ABS-Adhärenz (ja vs. nein) ^e	Tod ^f
1	HL	1,0	SA	Pip/Tazo	15	Nein	Ja ↑	Ja	Nein
2	HL	2,9	SA	Flucloxacillin	17	Nein	Nein	Ja	Nein
3	B-NHL	NA	<i>S. lungdunensis</i>	Pip/Tazo	NA	Nein	Ja ↑	Ja	Ja
4	B-NHL	NA	<i>P. aeruginosa</i>	Pip/Tazo	14	Nein	Ja	Ja	Nein
5	AML	0,0	<i>E. coli</i>	Pip/Tazo	NA	Nein	Ja ↓	Ja	Nein
6	T-ALL	NA	<i>K. aerogenes</i>	Pip/Tazo	NA	Nein	Ja ↑	Ja	Nein
7	T-ALL	3,0	<i>E. coli</i>	Pip/Tazo	16	Nein	Ja	Fraglich	Nein
8	B-NHL	2,4	<i>E. coli</i>	Pip/Tazo	NA	Nein	Nein	Ja	Nein
9	B-NHL	1,2	<i>P. aerogenes</i>	Pip/Tazo	7	Nein	Nein	Ja	Nein
10	Liposarkom	0,0	<i>E. coli</i>	Pip/Tazo	8	Nein	Nein	Ja	Nein
11	AML	0,0	<i>E. coli</i>	Meropenem	9	Nein	Ja ↑	Ja	Ja
12	AML	0,0	<i>Aeromonas</i> spp.	Meropenem	9	Nein	Ja ↑	Ja	Ja
13	SCLC	NA	<i>P. aeruginosa</i>	Pip/Tazo	9	Nein	Nein	Ja	Nein
14	T-NHL	NA	<i>S. Typhimurium</i>	Ceftriaxon	8	Nein	Nein	Ja	Nein
15	B-ALL	3,7	<i>Streptococcus mitis/oralis</i>	Pip/Tazo	8	Nein	Nein	Ja	Ja
16	T-ALL	NA	<i>E. faecium</i>	Pip/Tazo	19	Nein	Ja ↑	Nein	Nein
17	MDS	NA	<i>E. faecium</i>	Pip/Tazo	10	Nein	Ja ↓	Ja	Ja
18	AML	NA	SA	Pip/Tazo	7	Nein	Ja ↑	Ja	Ja, Ja

^aminimale absolute Neutrophilenzahl ± 3 Tage vom ersten Erregernachweis in der BK, ^bPrimäre (empirische) Antibiotikatherapie, ^cPrimäre Antibiotika-Kombinationstherapie, ^dUmstellung der primären Antibiotikatherapie, ^eABS-Konformität der BSI-Therapie, ^fTod innerhalb von 60 Tagen nach Symptombeginn der BSI.

AML – akute myeloische Leukämie, HL – Hodgkin Lymphom, MDS – Myelodysplastisches Syndrom, MM – multiples Myelom, NA – fehlendes Differenzialblutbild, NHL – Non-Hodgkin Lymphom, SA – *Staphylococcus aureus*, SCLC – Kleinzelliges Lungenkarzinom, T-ALL – T-akute lymphatische Leukämie, ↑ – Eskalation, ↓ – Deeskalation.

4 Diskussion

In dieser Arbeit wurden insgesamt 123 BSI-Episoden bei Tumorpatient*innen, die zwischen 2017 und 2021 in der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Carl-Thiem-Klinikums Cottbus stationär behandelt wurden, analysiert. Hierbei wurde ein breites Spektrum von Patienten- und Infektionscharakteristika inkl. der Antibiotikatherapie erfasst. Somit gibt diese Arbeit einen aufschlussreichen Einblick in die aktuelle Epidemiologie von BSI bei Tumorpatient*innen an einem Krankenhaus der Maximalversorgung sowie in die Standardtherapie der BSI im klinischen Alltag. Ein Schwerpunkt dieser Arbeit war die Adhärenz zu ABS-Empfehlungen.

BSI sind nach Infektionen des Respirationstraktes die zweithäufigsten Infektionen bei Tumorpatient*innen und stellen damit weiterhin ein wesentliches medizinisches Problem dar (Maschmeyer and Rolston, 2014).

4.1 Patientencharakteristika

Die untersuchte Kohorte umfasste etwas mehr Männer als Frauen (69 vs. 54 Patient*innen). Dies könnte darauf hindeuten, dass eine BSI mit etwas höherer Wahrscheinlichkeit bei Männern als bei Frauen auftritt.

Das mediane Alter der hier analysierten Patient*innen mit BSI betrug 69 Jahre (Spanne 24–95 Jahre) und war damit höher als in anderen untersuchten Patientenkohorten mit BSI (Ghosh et al., 2021). In der untersuchten Kohorte betrug das mediane Alter von Tumorpatient*innen mit einer soliden Neoplasie 64 Jahre (Spanne 41–79 Jahre) und mit einer hämatologischen Neoplasie 70 Jahre (Spanne 34–95 Jahre). Dies widerspricht Beobachtungen in anderen Analysen zur BSI bei Tumorpatient*innen, in denen das mediane Alter von Tumorpatient*innen mit solider Neoplasie insgesamt höher war als bei Tumorpatient*innen mit einer hämatologischen Neoplasie (Gudiol et al., 2016).

Ein ähnliches Spektrum von Tumorerkrankungen wie in der vorliegenden Arbeit (60,4% hämatologische Neoplasien, 39,6% solide Neoplasien) zeigten Raad et al. (2007) in ihrer prospektiven Analyse von Tumorpatient*innen mit BSI. Demgegenüber zeigten Islas-Munoz et al. (2018) in einer prospektiven Beobachtungsstudie von Tumorpatient*innen mit BSI aus Mexiko einen deutlich höheren Anteil an Patient*innen mit soliden (60,3%) als mit hämatologischen Neoplasien (39,7%) (Islas-Munoz et al., 2018). Diese Diskrepanz ist am ehesten auf die regionalen Unterschiede in der Tumorpatientenversorgung sowie den Spezialisierungsgrad der jeweiligen Institution zurückzuführen.

Die meisten Patient*innen in dieser Analyse erhielten in den letzten 4 Wochen vor der BSI-Diagnose eine systemische Therapie (79,7%). Bei 75,6% Patient*innen handelte es sich um eine

klassische Chemotherapie. Eine alleinige zielgerichtete Therapie spielte eher eine untergeordnete Rolle (4,1% der Patient*innen). Die Chemotherapie stellt sowohl durch die knochenmarktoxische Wirkung als auch durch eine Schädigung der physiologischen Barrieren einen bedeutsamen Risikofaktor für die Entwicklung von infektiösen Komplikationen dar (Maschmeyer and Rolston, 2014). Bei 66,7% der Patient*innen lag zum Zeitpunkt der BSI-Diagnose eine Erstdiagnose oder eine Progression der Tumorerkrankung vor. Lediglich bei 8,1% der Patient*innen handelte es sich um eine stabile Erkrankung oder eine Teilremission der Tumorerkrankung. Bei den übrigen Patient*innen (24,4%) lag der Remissionsstatus nicht vor. Eine aktive Tumorerkrankung – z. B. bei Erstdiagnose oder im Falle einer Progression – gehört zu den bekannten Risikofaktoren einer Infektion (Maschmeyer and Rolston, 2014). Bei der Notwendigkeit einer systemischen Therapie steigt das Risiko für das Auftreten von Infektionen weiter an.

4.2 Epidemiologie

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen den Trend einer Verschiebung von BSI bei Tumorpatient*innen von grampositiven zu gramnegativen Erregern (Gudiol et al., 2013b). Ähnliche Ergebnisse zeigte auch eine retrospektive Analyse von 317 BSI-Episoden bei Tumorpatient*innen aus Dänemark. Hierbei zeigten sich gramnegative Erreger in 52,4% und grampositive Erreger bei 45,6% der BSI (Andersen et al., 2019). Die häufigsten Erreger in dieser Arbeit fasst die **Tabelle 6** zusammen. Auch diese Beobachtungen korrespondieren sehr gut mit der Studie von Gudiol et al. (2013). BSI-Episoden in dieser Arbeit wurden in 25,1% der Fälle durch *E. coli*, in 17,7% durch CoNS und in 8,1% durch *Pseudomonas aeruginosa* verursacht. SA und *Enterococcus* spp. wurden in 5% bzw. 9,2% der BSI-Episoden nachgewiesen (Gudiol et al., 2013b). Allerdings weist das Erregerspektrum von BSI bei Tumorpatient*innen starke regionale sowie interinstitutionelle Unterschiede auf (Andersen et al., 2019).

4.3 Erregertypen

Zunächst wurden in dieser Studie Patientencharakteristika in Abhängigkeit vom Erregertyp der BSI untersucht (**Tabelle 7**). Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen grampositiven, gramnegativen, grampositiven/gramnegativen polymikrobiellen BSI sowie pilzbedingten BSI. Auch typische Risikofaktoren für BSI wie eine vorausgegangene BSI, Vorhandensein eines ZVK, eine vorausgegangene HSZT usw. zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Erregertyp (**Tabelle 12**). Da die Anzahl pilzbedingter bzw. grampositiver/gramnegativer polymikrobieller BSI in dieser Arbeit niedrig war, wurden diese zwei Gruppen teilweise von den Analysen ausgeschlossen. Patientencharakteristika unterschieden sich ebenfalls nicht, wenn grampositive vs. gramnegative BSI direkt verglichen wurden. Des

Weiteren wurde ein möglicher Zusammenhang verschiedener Laborparameter mit dem Erregertyp der BSI untersucht (**Tabellen 8–11**). Hierbei konnten drei Parameter identifiziert werden, die bei einer gramnegativen BSI einen signifikant höheren Medianwert aufwiesen als bei einer grampositiven BSI: die maximalen Serumkonzentrationen von PCT, CRP und Kreatinin. Darüber hinaus war das CRP max/PCT max-Verhältnis bei der gramnegativen BSI signifikant niedriger als bei der grampositiven BSI. Weitere Laborparameter oder Patientencharakteristika wie ANZ bei Aufnahme und während der BSI-Episode, Geschlecht, Alter, Grunderkrankung usw. unterschieden sich auf Grundlage der Gramfärbung nicht zwischen den vier Gruppen. Es liegen nur wenige publizierte Untersuchungen zum Verlauf dieser Laborparameter bei BSI vor. Sfetsiori et al. (2021) beschrieben in einer retrospektiven Untersuchung zu BSI bei pädiatrischen Tumorpatient*innen, dass gramnegative im Vergleich zu grampositiven BSI signifikant häufiger bei Mädchen sowie Patient*innen mit vorausgegangener BSI oder hämatologischer Neoplasie (im Vergleich mit soliden Neoplasien) auftraten. Die Arbeitsgruppe konnte zudem einen signifikanten Zusammenhang zwischen der minimalen Anzahl von Leukozyten und Neutrophilen sowie der maximalen CRP-Serumkonzentration und dem Auftreten einer gramnegativen BSI aufzeigen. Dieser Zusammenhang wurde in dieser Arbeit lediglich bei der maximalen CRP-Serumkonzentration bestätigt (Sfetsiori et al., 2021). Die Diskrepanz der o. g. Beobachtungen könnte auf Unterschiede zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patient*innen sowie regionale Besonderheiten des Keimpektrums zurückzuführen sein.

4.4 Risikofaktoren

Zu den typischen Risikofaktoren für die Entwicklung einer BSI bei Tumorpatient*innen gehören eine Neutropenie, das Vorhandensein eines ZVK sowie eine antineoplastische Therapie (insbesondere klassische Chemotherapie) in den letzten 4 Wochen (Gustinetti and Mikulska, 2016). Auch in dieser Arbeit war mindestens einer dieser Risikofaktoren bei mehr als 75% der Patient*innen mit BSI vorhanden. 96 Patient*innen (78,1%) waren zum Beginn der BSI-Episoden neutropen. Bei 97 Patient*innen (78,9%) war ein ZVK zum Zeitpunkt der BSI-Diagnose *in situ*. Insgesamt 93 Patient*innen (75,6%) erhielten eine Chemotherapie in den letzten 4 Wochen vor dem Auftreten der BSI (**Tabelle 12**).

Die hier untersuchten Risikofaktoren für das Auftreten einer BSI zeigten in dieser Studie keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Erregertyp auf Grundlage der Gramfärbung.

4.5 Antimikrobielle Therapie

Die primäre Antibiotikatherapie der BSI entspricht in der klinischen Praxis in der Regel einer empirischen Therapie von FUO bzw. einer FN mit CDI (z. B. Pneumonie), da es meist einige Tage

ab Infektionsbeginn dauert, bis ein Erregernachweis in der BK gelingt (Median 1 Tag, Spanne 0–17 Tage in vorliegender Arbeit). In dieser Untersuchung wurde die initiale Antibiotikatherapie in der BSI-Episode bei 118 Patient*innen (96,0%) als empirische Therapie eingeleitet. Lediglich 5 Patient*innen (4,0%) wurden primär zielgerichtet behandelt. Hierbei handelte es sich bei 4 Patient*innen (80,0%) um eine grampositive BSI. Die empirische Therapie bei Tumorpatient*innen mit FUO erfolgt nach entsprechenden Leitlinien risikoadaptiert (Freifeld et al., 2011, Flowers et al., 2013, Heinz et al., 2017).

Bei Patient*innen mit Hochrisiko-FN (z. B. erwartete Neutropeniedauer ≥ 8 Tage, MASCC-Score < 21 usw.) sollte empirisch in erster Linie ein *Pseudomonas*-aktives Betalaktam-Antibiotikum (z. B. Piperacillin/Tazobactam oder Meropenem) zum Einsatz kommen (Heinz et al., 2017) (**Tabelle 2**). In der hier untersuchten Kohorte umfasste die primäre empirische Therapie vor Erregernachweis in der BK überwiegend Piperacillin/Tazobactam (97 Patient*innen, 82,2%) oder Meropenem (10 Patient*innen, 8,5%). Bei 11 Patient*innen (9,3%) kamen primär empirisch andere Antibiotika (z. B. Ampicillin/Sulbactam, Fluorchinolone oder Cephalosporine) zum Einsatz (**Tabelle 14**). Somit zeigte sich in der Auswahl der primären empirischen Therapie vor Erregernachweis in der BK eine insgesamt sehr gute Adhärenz zur AGIHO/DGHO-Leitlinie (Heinz et al., 2017).

Die mediane gesamte antibiotische Therapiedauer (d. h. empirische und zielgerichtete Therapie) der BSI-Episode betrug in vorliegender Analyse 10 Tage (grampositive BSI: 11 Tage vs. gramnegative BSI: 10 Tage, $p > 0,05$). Die Antibiotikatherapie wurde nach Entfieberung im Median 6 Tage (grampositive BSI: 7 Tage vs. gramnegative BSI: 5 Tage, $p > 0,05$) fortgeführt (**Tabelle 14**). Nach Empfehlungen der aktuellen AGIHO/DGHO-Leitlinie ist es möglich, die empirische Antibiotikatherapie von FUO bei klinisch stabilen, nicht neutropenen Patient*innen 48 Stunden nach Entfieberung zu beenden (Heinz et al., 2017). Bei anhaltender Neutropenie sollte die antibiotische Therapie bis 7 Tage nach Entfieberung fortgeführt werden. Bei MDI wie z. B. BSI sollte die Auswahl sowie Dauer der antiinfektiven Therapie den mikrobiologischen und epidemiologischen Charakteristika des jeweiligen Erregers angepasst werden (Gustinetti and Mikulska, 2016) (**Tabelle 3**). Insgesamt scheint die mediane Therapiedauer der BSI in dieser Studie im Vergleich mit den o. g. Empfehlungen länger. Die Adhärenz zur optimalen Therapiedauer der antibiotischen Therapie wird im Folgenden im Detail diskutiert.

In dieser Analyse waren die BSI-Erreger bei insgesamt 105 Patient*innen (85,4%) auf die primäre Antibiotikatherapie empfindlich. Bei 18 Patient*innen (14,6%) waren die Erreger intermediär (1 Patient*in) oder nichtempfindlich (17 Patient*innen). Hierbei waren 11 Erreger (61,1%) grampositiv (7 Patient*innen mit CoNS und 4 Patient*innen mit *Enterococcus* spp.). Lediglich bei

3 Patient*innen (16,7%) waren die primär resistenten BSI-Erreger gramnegativ. Hierbei handelte es sich um *E. coli* (2 Patient*innen) und *Klebsiella* spp. (1 Patient*in). CoNS war bei 7 von 17 Patient*innen (41,1%) resistent auf Piperacillin/Tazobactam. *Enterococcus* spp. zeigten bei 4 von 9 Patient*innen mit BSI (44,4%) eine Piperacillin/Tazobactam-Resistenz (**Tabelle 13**). Todeschini et al. (2006) und Singh et al. (2016) kamen in ihren Analysen zu ähnlichen Ergebnissen. Hier lag eine Beta-Lactam-Resistenz bei je ca. 50% der nachgewiesenen *Enterococcus* spp. sowie CoNS vor (Todeschini et al., 2006, Singh et al., 2016).

Eine Resistenz gegen die primäre Antibiotikatherapie (in 13,7% gegen die empirische Therapie und bei keinem/keiner Patient*in gegen die zielgerichtete Therapie) war bei gramnegativen Erregern in dieser Arbeit signifikant ($p < 0,01$) seltener als bei grampositiver BSI. Der Anteil gramnegativer Erreger mit Piperacillin/Tazobactam-Resistenz wies in bereits publizierten Studien ausgeprägte geographische Unterschiede auf und variierte zwischen 11% und 70% (Gudiol et al., 2013b, Gustinetti and Mikulska, 2016).

Bei insgesamt 63 Patient*innen (51,2%) wurde die primäre Antibiotikatherapie eskaliert. Als Grund für eine Therapieeskalation wurden eine fehlende Entfieberung (19 Patient*innen), eine klinische Verschlechterung (7 Patient*innen) und eine Sepsis (9 Patient*innen) dokumentiert. Bei 26 Patient*innen erfolgte eine Anpassung der Antibiotikatherapie im Rahmen einer mikrobiologischen Beratung (Institut für Mikrobiologie) nach Erhalt des BK-Ergebnisses. Bei 51 Patient*innen (41,5%) wurde die primäre Antibiotikatherapie ohne Änderung bis zur Therapiebeendigung fortgeführt. Lediglich bei 6 Patient*innen (4,9%) wurde die Antibiotikatherapie im Verlauf der BSI-Episode deeskaliert (z. B. von einem Carbapenem auf ein Fluorchinolon oder von Piperacillin/Tazobactam auf Amoxicillin). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen BSI durch verschiedene Erregertypen (grampositiv vs. gramnegativ) bzw. unterschiedliche Spezies zeigten sich diesbezüglich nicht (**Tabelle 15**). Insgesamt entsprechen die o. g. Charakteristika der Antibiotikatherapie und deren Umstellung in dieser Analyse überwiegend der sog. Eskalationsstrategie. Hierbei erfolgt die primäre (meist empirische) Antibiotikatherapie mit einem *Pseudomonas*-aktiven Betalaktam-Antibiotikum (z. B. Piperacillin/Tazobactam) als Einzelsubstanz und wird nach Bedarf, z. B. bei klinischer Verschlechterung oder Auftreten einer Sepsis, erweitert und/oder umgestellt (Averbuch et al., 2013, Gustinetti and Mikulska, 2016, Schmidt-Hieber et al., 2019a).

In dieser Arbeit wurde die primäre Antibiotikatherapie bei insgesamt 27 Patient*innen (22,0%) um Vancomycin ergänzt. Vancomycin kam statistisch signifikant häufiger zum Einsatz bei grampositiven BSI (16 Patient*innen, 33%) als bei gramnegativen BSI (6 Patient*innen, 9%) ($p < 0,01$). Eine Hinzunahme von Fluorchinolonen zur primären Antibiotikatherapie wurde bei 17

Patient*innen erfasst (13,8%). Es zeigte sich diesbezüglich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen BSI durch verschiedene Erregertypen (**Tabelle 15**).

4.6 Zeit bis zur Entfieberung

In dieser Studie betrug die Zeit bis zur Entfieberung im Median 3 Tage (Spanne 1–30 Tage). In einer vergleichbaren Arbeit aus Griechenland zu BSI bei Tumorpatient*innen wurde eine Zeit bis zur Entfieberung von 4,7 Tage (Mittelwert) dokumentiert (Samonis et al., 2013).

Es zeigte sich zwischen den Geschlechtern kein signifikanter Unterschied in der Zeit bis zur Entfieberung. Diese Beobachtung korrespondiert mit den Ergebnissen bereits publizierter Studien zu BSI (Gudiol et al., 2013b, Ghosh et al., 2021).

Verschiedene mikrobiologische Charakteristika (z. B. Erregertyp oder verschiedene Erreger) sowie die Auswahl der primären Antibiotikatherapie (inkl. Vergleich einer Monotherapie vs. einer primären Kombinationstherapie) zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Zeit bis zur Entfieberung. Auch das Vorhandensein bzw. die Entfernung eines ZVK hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Zeit bis zur Entfieberung. Tendenziell schien das Vorliegen einer Adhärenz zur ABS-Empfehlung bei der Antibiotikatherapie (im Vergleich zu einer nicht-ABS-adhärenten Therapie) einen positiven Einfluss auf die Zeit bis zur Entfieberung zu haben (Median 3 vs. 4 Tage). Dieser Unterschied könnte möglicherweise auf die Auswahl der primären Antibiotikatherapie bei Patient*innen, die ABS-adhärenent behandelt wurden, zurückzuführen sein. Erwartungsgemäß führte eine *in vitro*-Resistenz des ursächlichen BSI-Erregers zu einer Verlängerung der medianen Zeit bis zur Entfieberung (5 Tage vs. 3 bei *in vitro*-empfindlichen Erregern). Ähnliche Beobachtungen machten bereits andere Forschergruppen (Kim et al., 2013). Zudem hatte das Vorliegen einer Neutropenie (ANZ <0,5/nl vs. ANZ 0,5-1,0/nl vs. ANZ >1,0/nl) zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme und ± 3 Tage ab dem ersten Erregernachweis in der BK eine Verlängerung der Zeit bis zur Entfieberung zur Folge (Median 4 Tage vs. 4 Tage vs. 3 Tage, $p=0,03$; Median 3 Tage vs. 7 Tage vs. 2 Tage, $p=0,01$) (**Tabelle 16**). Der Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von CRP und PCT und der Zeit bis zur Entfieberung war nicht statistisch signifikant ($p=0,10$; $p=0,36$) (**Tabelle 17**). Zu diesem Thema liegen bei Tumorpatient*innen mit BSI nur wenige prospektive Daten vor. In verschiedenen Arbeiten mit anderen Patientenkollektiven zeigte sich die fallende Serumkonzentration von CRP als Prädiktor für eine rasche Entfieberung (McCarthy et al., 1980, Manian, 1995).

Das Vorliegen einer Neutropenie ist ein typischer Risikofaktor für das Auftreten von Infektionen bei Tumorpatient*innen und könnte zudem ein möglicher Prädiktor für eine erhöhte Sterblichkeit

von Tumorpatient*innen mit BSI sein (Gustinetti and Mikulska, 2016, Schmidt-Hieber et al., 2017, Schmidt-Hieber et al., 2018, Schmidt-Hieber et al., 2019a).

Zudem unterschied sich, wie oben dargestellt, die Zeit bis zur Entfieberung nicht signifikant zwischen Patient*innen, die primär mit einem Carbapenem behandelt wurden, und Patient*innen, die primär mit Piperacillin/Tazobactam therapiert wurden ($p=0,50$). Die Hinzunahme von Vancomycin zeigte in dieser Analyse keinen signifikanten Einfluss auf die Zeit bis zur Entfieberung ($p=0,32$) (**Tabelle 16**).

4.7 Adhärenz zu ABS-Empfehlungen

Die Beurteilung der ABS-Konformität der Antibiotikatherapie der BSI erfolgte in Anlehnung an die aktuellen Leitlinien der AGIHO/DGHO zur Behandlung der febrilen Neutropenie sowie der Sepsis (Heinz et al., 2017, Kochanek et al., 2019). Hierbei wurde auf drei Kernpunkte der Antibiotikatherapie fokussiert: die Auswahl der primären Antibiotikatherapie, die Umstellung (bzw. fehlende Umstellung) der Antibiotikatherapie und die Dauer der Antibiotikatherapie.

Die Antibiotikatherapie entsprach in dieser Analyse bei insgesamt 81 Patient*innen (65,9%) Empfehlungen der o. g. Leitlinien. 32 Patient*innen (26,0%) verletzten die Therapieempfehlung mindestens in einem Kernpunkt der Antibiotikatherapie. Bei 10 Patient*innen (8,1%) konnte über die Adhärenz zu o. g. Leitlinienempfehlungen nicht sicher entschieden werden. Es handelte sich dabei in der Regel um hochkomplexe Therapiestrategien der Antibiotikatherapie, die bei komplizierten Verläufen mit begleitenden schwerwiegenden Komplikationen zum Einsatz kamen, sodass ein adäquater Vergleich mit Leitlinienempfehlung nicht möglich war.

Zunächst wurde der Zusammenhang zwischen verschiedenen Patientencharakteristika mit dem Vorliegen einer ABS-Konformität der Antibiotikatherapie überprüft. Hierbei ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

Des Weiteren wurden die einzelnen Kernpunkte der Antibiotikatherapie analysiert und auf Konformität mit o. g. Leitlinien überprüft. Die Auswahl der geeigneten primären Antibiotikatherapie gehört zu den wichtigsten Schritten einer erfolgreichen antiinfektiven Therapie und stellt somit eine große Herausforderung dar. Die Leitlinie zur empirischen Therapie der Hochrisiko-FN empfiehlt primär empirisch den Einsatz eines *Pseudomonas*-aktiven Betalaktam-Antibiotikums. In der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Carl-Thiem-Klinikums Cottbus handelt es sich hierbei in der Regel um Piperacillin/Tazobactam (Heinz et al., 2017). Dieses Antibiotikum wurde in dieser Arbeit bei insgesamt 97 Patient*innen (82,2%) primär empirisch eingesetzt. Entsprechend wurde diese Therapieauswahl bei allen Patient*innen als ABS-adhärenz gewertet. Mögliche Alternativen der primären empirischen Antibiotikatherapie stellen

nach o. g. Leitlinie Carbapeneme dar (in dieser Studie lediglich Meropenem). Meropenem kam insgesamt bei 9 Patient*innen (7,6%) primär empirisch zum Einsatz. Bei 7 dieser Patient*innen (5,9%) wurde der Einsatz als ABS-adhärenz gewertet. Es handelte sich hierbei in Regel um eine Reinfektion bzw. ein Rezidiv einer BSI oder um eine besonders schwere Infektion. Bei 2 Patient*innen (1,7%) war die Auswahl der empirischen Therapie mit Meropenem nicht begründet. Die übrigen Patient*innen (12 Patient*innen) wurden primär empirisch mit anderen Substanzen (z. B. Ampicillin/Sulbactam, Fluorchinolon, Flucloxacillin oder Ceftazidim) behandelt. 5 Patient*innen wurden primär zielgerichtet therapiert. In beiden Gruppen konnte keine eindeutige Verletzung von ABS-Empfehlungen festgestellt werden.

Eine primäre empirische Antibiotikakombination wird in der aktuellen AGIHO/DGHO-Leitlinie nicht allgemein empfohlen. Eine Ausnahme stellen Institutionen mit erhöhter Inzidenz von MDR-Erregern dar. Hier könnte z. B. eine Kombination mit einem Aminoglykosid erfolgen. Zusätzlich könnten Patient*innen mit schwerer Mukositis, bekannter Infektion der Weichteilorgane oder vorbekannter MRSA-Kolonisation z. B. mit einer Vancomycin-Antibiotika-Kombination behandelt werden (Heinz et al., 2017). In dieser Arbeit wurde eine primäre Antibiotikakombination bei 9 Patient*innen (7,6%) dokumentiert. Hiervon war lediglich bei 3 Patient*innen der Einsatz einer primären Antibiotikakombination begründet. Es handelte sich dabei um eine Kombination von Piperacillin/Tazobactam mit Metronidazol beim Verdacht auf eine intraabdominale Infektion, die Kombination von einem Carbapenem mit einem Makrolid bei schwerer Infektion und Verdacht auf Pneumonie und die Kombination von Piperacillin/Tazobactam und Flucloxacillin beim Verdacht auf das Vorliegen einer SA-Infektion. Bei weiteren 3 Patient*innen war die Beurteilung hinsichtlich ABS-Adhärenz zur Leitlinienempfehlung nicht eindeutig möglich. Die übrigen 3 Patient*innen hatten eine primäre Antibiotikakombination ohne Übereinstimmung mit o. g. Leitlinienempfehlungen erhalten. Es handelte sich um einen nichtbegründeten Einsatz der Antibiotikakombination.

Nach Empfehlungen der AGIHO/DGHO-Leitlinie sollte die primäre antimikrobielle empirische Therapie bei einem Erregernachweis in der BK auf eine zielgerichtete Therapie deeskaliert werden (Heinz et al., 2017). Zudem kann eine Umstellung der empirischen Therapie bei Fieberpersistenz >96 Stunden erwogen werden. Allerdings sprechen publizierte Daten sowie Leitlinien verschiedener Fachgesellschaften dafür, die antiinfektive Therapie bei persistierendem Fieber nicht prinzipiell zu ändern, sofern der/die Patient*in klinisch stabil ist. Allerdings sollte eine erneute mikrobiologische Diagnostik bei fehlender Entfieberung stets angestrebt werden (Cometta et al., 2003, Averbuch et al., 2013, Heinz et al., 2017).

Ein typisches Beispiel für die Therapiedeeskalation auf eine zielgerichtete Therapie ist die Umstellung der Antibiotikatherapie bei BSI durch SA auf ein penicillinasefestes β -Lactam-Antibiotikum – z. B. Flucloxacillin oder alternativ Cefazolin. In dieser Arbeit erfolgte die entsprechende Umstellung bei allen 9 Patient*innen mit BSI durch SA.

Erhöhte Entzündungsparameter (z. B. CRP oder PCT) allein begründen keine Umstellung der Antibiotikatherapie. Eine Umstellung bzw. Eskalation der empirischen Antibiotikatherapie wird bei Fieberpersistenz in Verbindung mit einer klinischen Verschlechterung, klinischer Instabilität oder Sepsis empfohlen (Heinz et al., 2017). In dieser Arbeit wurde die primäre Antibiotikatherapie bei insgesamt 72 Patient*innen (58,5%) umgestellt. Wie bereits erwähnt, wurde lediglich bei 6 Patient*innen (5,1%) die empirische Therapie deeskaliert. Bei 16 Patient*innen (13,5%) war nach meiner Beurteilung die Therapieumstellung (bzw. Nichtumstellung) nicht ABS- bzw. leitlinienadhärent. Hierbei handelte es sich um eine nicht nachvollziehbare oder fehlende Umstellungsindikation (14 Patient*innen) oder Fortführung der Antibiotikatherapie trotz mikrobiologischen Nachweises einer Antibiotikaresistenz (1 Patient*in) und Fortführung der bisherigen antimikrobiellen Therapie trotz Fieberpersistenz und klinischer Verschlechterung (1 Patient*in).

Die Dauer der empirischen Antibiotikatherapie nach Entfieberung wird bereits seit Jahren in verschiedenen Leitlinien diskutiert (Aguilar-Guisado et al., 2017). Die ADIHO/DGHO-Leitlinie empfiehlt bei FUO oder FN im Falle einer persistierenden Neutropenie eine Fortführung der Antibiotikatherapie für mindestens 7 Tage nach Entfieberung – klinische Stabilität und Freiheit von Infektionszeichen vorausgesetzt. Steigen die ANZ auf $>0,5/\text{nl}$ an, kann die Therapie bereits 2 Tage nach der Entfieberung beendet werden. Die empfohlene Therapiedauer der BSI variiert dann in Abhängigkeit vom nachgewiesenen Erreger (**Tabelle 5**). In dieser Arbeit wurde bei insgesamt 24 Patient*innen (19,5%) die Therapiedauer als nicht ABS-adhärent bewertet. Hiervon wurde die empfohlene Therapiedauer bei 16 Patient*innen (66,7%) überschritten. Bei 8 Patient*innen (33,3%) war im Gegenteil die Therapie kürzer als in der Leitlinie empfohlen.

4.8 Sterblichkeit

Die BSI-Sterblichkeit hat in den letzten 50 Jahren wesentlich abgenommen. Während in den siebziger Jahren die BSI-Sterblichkeit von Tumorpatient*innen noch mehr als 25% betrug, ist sie in den letzten Jahren auf $<10\%$ gesunken (Gustinetti and Mikulska, 2016). In Zentren mit einer erhöhten Inzidenz von MDR-Erregern wurde allerdings ein erneuter Anstieg der BSI-Sterblichkeit bei Tumorpatient*innen beobachtet (Amit et al., 2015, Gudiol et al., 2017).

In dieser Arbeit ergab sich zwischen den Geschlechtern kein signifikanter Unterschied in der BSI-Episoden-Sterblichkeit. In der multivariaten Analyse zeigte sich allerdings eine signifikante Korrelation zwischen einem männlichen Geschlecht und einer erhöhten 60-Tage-Sterblichkeit. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine retrospektive Analyse aus Finnland, Schweden und Kanada, in der die 30-Tage-Sterblichkeit bei *E. coli*-BSI untersucht wurde (MacKinnon et al., 2021).

Gramnegative BSI sind in der Regel im Vergleich mit grampositiven BSI mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert (Klustersky et al., 2007, Treacarichi et al., 2015). Darüber hinaus zeigen sich deutliche Unterschiede in der Sterblichkeit zwischen verschiedenen Erregern. Während eine BSI durch CoNS mit einer relativ guten Prognose vergesellschaftet ist (Sterblichkeit ca. 4%), zeigte eine MRSA-BSI eine Sterblichkeit von bis zu >40% (Mahajan et al., 2012, Gustinetti and Mikulska, 2016).

In dieser Arbeit wurden insgesamt 10 Todesfälle im Rahmen einer BSI-Episode beobachtet, entsprechend einer Sterblichkeit von 8,1%. Die 60-Tage-Sterblichkeit betrug in dieser Arbeit 16,9%. Im Gegensatz zu anderen Studien zeigte sich dabei kein Unterschied zwischen BSI durch grampositive vs. gramnegative Erreger (60-Tage-Sterblichkeit: 23,8% vs. 17,3%; $p=0,44$) sowie verschiedene Erreger-Spezies (Klustersky et al., 2007, Mahajan et al., 2012, Treacarichi et al., 2015, Gustinetti and Mikulska, 2016).

Auch das Vorliegen einer Adhärenz zu ABS-Empfehlungen (vs. Abweichungen von ABS-Empfehlungen) zeigte in der vorliegenden Analyse keinen signifikanten Einfluss auf die BSI-Episoden- oder 60-Tage-Sterblichkeit. Wie bereits diskutiert, handelte es sich bei der nicht-ABS-adhärenten Therapie in dieser Arbeit überwiegend (81,3%) um eine unbegründete Eskalation der Antibiotikatherapie oder um eine Überschreitung der empfohlenen Therapiedauer. Hieraus resultierte zwar kein relevanter Nachteil für den einzelnen/die einzelne Patienten*in, jedoch erhöht eine unangemessen breite oder fortgeführte Antibiotikatherapie das Risiko für die Entwicklung antimikrobieller Resistenzen.

Je später nach Symptombeginn ein Erreger in der BK identifiziert wurde, desto höher war in dieser Kohorte die BSI-Episoden- sowie die 60-Tage-Sterblichkeit ($p=0,02$; $0,03$). Hierfür könnte sowohl die verzögerte Durchführung einer adäquaten Diagnostik als auch eine verspätete Anpassung der Antibiotikatherapie ursächlich sein. Vergleichbare prospektive Daten liegen bei Tumorpatient*innen mit BSI nicht vor.

Patient*innen, die in dieser Analyse primär mit Meropenem behandelt wurden, zeigten im Vergleich zu Patient*innen, die primär mit Piperacillin/Tazobactam behandelt wurden, eine signifikant erhöhte BSI-Episoden- (HR 4,83, KI 1,30–17,98; $p=0,02$) sowie 60-Tage-Sterblichkeit (HR 6,18, KI 2,20–17,37; $p<0,01$). Patient*innen, bei denen als primäre Antibiotikatherapie ein

Carbapenem zum Einsatz kam, waren tendenziell in einem schlechteren Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2 33,3% vs. 29,3%) und hatten signifikant häufiger eine BSI in der Vorgeschichte (70,0% vs. 21,6%; $p < 0,01$). Diese Faktoren sind unabhängig von der BSI-Therapie mit einer erhöhten Sterblichkeit vergesellschaftet (Huang et al., 2017).

Die Entzündungsparameter CRP, PCT sowie die ANZ gehören zu den bekannten prognostischen Markern einer Infektion. Insbesondere korrelierte eine Serumkonzentration von CRP und PCT in publizierten Analysen mit einer erhöhten Sterblichkeit (Lin et al., 2010, Leli et al., 2015, Zhang et al., 2020). Dieser Zusammenhang konnte in dieser Arbeit bestätigt werden. Darüber hinaus korrelierte die maximale Serumkonzentration von Kreatinin während der BSI-Episode negativ mit der Überlebenschance.

4.9 ZVK-assoziierte Infektionen

ZVK-assoziierte Infektionen stellen bei Tumorpatient*innen ein wesentliches Problem dar (Schmidt-Hieber et al., 2017, Schmidt-Hieber et al., 2019a). Bei Patient*innen mit aktiver Tumorerkrankung ist die Anlage eines ZVK häufig unvermeidbar. Gleichzeitig weisen Tumorpatient*innen aufgrund der Grunderkrankung und/oder aufgrund der Tumorthherapie eine Immunschwäche auf. In der Literatur wird die Inzidenz von ZVK-assoziierten Infektionen bei Tumorpatient*innen mit etwa 0,5–10/1000 ZVK-Tagen angegeben (Schmidt-Hieber et al., 2017, Schmidt-Hieber et al., 2018, Schalk et al., 2020). In Abhängigkeit vom Vorliegen verschiedener Risikofaktoren (Komorbiditäten, Erreger usw.) verlaufen ZVK-assoziierte Infektionen bei 12–40% der Tumorpatient*innen tödlich (Böll et al., 2021). Die Klassifikation verschiedener Formen von ZVK-assoziierten Infektionen ist in Kap. 1 beschrieben und in **Tabelle 4** dargestellt.

In dieser Arbeit wurde bei insgesamt 26 Patient*innen (21,1%) mit einer BSI die Definition einer CRBSI erfüllt (18 Patient*innen definitive, 6 Patient*innen wahrscheinliche, 2 Patient*innen mögliche CRBSI) (**Tabelle 21**). Es konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Spektrums von Tumorerkrankungen bei CRBSI gegenüber anderen Formen von BSI festgestellt werden. Das entspricht bereits publizierten Beobachtungen (Baier et al., 2020). Auch die Analyse verschiedener Patienten- und Infektionscharakteristika (z. B. Alter, Laborparameter) ergab keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zwischen CRBSI und anderen BSI.

Das Verhältnis von grampositiven zu gramnegativen Erregern war bei CRBSI im Vergleich zu anderen BSI deutlich höher (6,33 vs. 0,48, $p < 0,01$) (**Abbildung 15**). Die häufigsten Erreger bei CRBSI stellte die **Abbildung 16** dar. Schalk et al. (2020) wiesen in ihrer Analyse von 335 CRBSI 275 grampositive und 32 gramnegative Erreger nach (Verhältnis von grampositiven zu

gramnegativen Erregern: 8,59). Damit stimmt das Erregerspektrum in dieser Arbeit sehr gut mit demjenigen in dieser großen Registeranalyse überein (Schalk et al., 2020).

Die Auswahl der primären empirischen Antibiotikatherapie unterschied sich in vorliegender Arbeit nicht zwischen CRBSI und anderen BSI (Piperacillin/Tazobactam 80,8% vs. 78,4%; $p=0,73$). Jedoch erfolgte bei CRBSI signifikant häufiger einer Umstellung der Antibiotikatherapie (80,8% vs. 52,6; $p=0,01$), zudem wurde häufiger Vancomycin hinzugenommen als bei anderen BSI (46,2% vs. 15,5%; $p<0,01$).

Die Gesamtdauer der Antibiotikatherapie betrug in dieser Arbeit bei CRBSI im Median 14 Tage, wobei die Therapie nach Entfieberung im Median 8 Tage fortgesetzt wurde. Hiermit war die Therapiedauer nach Entfieberung bei CRBSI signifikant länger als bei anderen BSI (8 Tage vs. 5 Tage; $p=0,02$).

Die Therapie von CRBSI war in dieser Studie bei 13 Patient*innen (50,0%) fraglich oder nicht ABS-adhärenz. Eine fehlende oder fragliche Adhärenz zu ABS-Empfehlungen war damit bei CRBSI tendenziell häufiger als bei anderen BSI (50,0% vs. 29,9%; $p=0,06$). Hierbei handelte es sich insbesondere um eine nicht optimale Dauer der Antibiotikatherapie, wobei diese sowohl zu kurz (2 Patient*innen) als auch zu lange war (4 Patient*innen). Möglicherweise ist die verminderte Adhärenz zu entsprechenden Leitlinienempfehlungen auf die Komplexität bei der Behandlung von Tumorpatient*innen mit CRBSI zurückzuführen.

In dieser Arbeit verlief die CRBSI lediglich bei 2 Patient*innen (7,7%) tödlich. Im Vergleich mit bereits publizierten Voruntersuchungen war die Sterblichkeit damit in dieser Analyse niedriger (Baier et al., 2020).

4.10 Charakteristika prospektiv erfasster Patient*innen

Neben 105 Tumorpatient*innen, die retrospektiv analysiert wurden, wurden 18 Patient*innen mit BSI prospektiv untersucht (**Tabelle 22**). Wichtige Patient*innen- und Infektionscharakteristika unterschieden sich nicht signifikant zwischen prospektiv und retrospektiv erfassten Patient*innen. Auch die primäre Antibiotikatherapie, einschließlich ihrer Therapiedauer, war zwischen beiden Kohorten vergleichbar. Das Erregerspektrum der prospektiv erfassten BSI entsprach den retrospektiv erfassten BSI.

Die Therapie der BSI wurde bei insgesamt 16 prospektiv erfassten Patient*innen (88,9%) als ABS-adhärenz gewertet. Hiermit lag bei prospektiv erfassten Patient*innen signifikant häufiger eine Adhärenz zu ABS-Empfehlungen vor als bei retrospektiv erfassten (61,9%, $p=0,03$). Möglicherweise hatte in vorliegender Beobachtungsstudie die Sensibilisierung des Personals für die ABS-Thematik einen positiven Einfluss auf deren Umsetzung. Trotz der Verbesserung der

ABS-Konformität ergab sich zwischen beiden Kohorten kein signifikanter Unterschied in der Zeit bis zur Entfieberung sowie in der BSI-Episoden- und 60-Tagen-Sterblichkeit.

4.11 Limitationen der Untersuchung

Eine wesentliche Limitation dieser Arbeit stellt das überwiegend retrospektive Setting der Studie dar. Zudem wurden in dieser Arbeit lediglich Patient*innen eingeschlossen, die im Verlauf der BSI auf der hämatologischen Normalstation behandelt wurden. Tumorpatient*innen, bei denen auf einer Intensiv- oder Intermediate-Care-Station (IMC) eine BSI auftrat, wurden in vorliegender Analyse nicht berücksichtigt. Im Carl-Thiem-Klinikum Cottbus wird ein großer Anteil der Patient*innen mit soliden Neoplasien auf anderen internistischen Stationen (Gastroenterologie, Pneumologie) behandelt und somit ist die Aussagekraft der vorliegenden Untersuchung bezüglich solider Neoplasien limitiert.

Darüber hinaus schränkte die SARS-CoV-2-Pandemie und die daraus resultierende Anpassung der stationären Versorgungsstruktur hämatologischer Patient*innen die prospektive Erfassung von BSI ein.

5 Zusammenfassung

Es wurde eine teils retrospektive, teils prospektive Untersuchung zur Erfassung von BSI bei Tumorpatient*innen durchgeführt. Wesentliche Ziele der Untersuchung waren die Erfassung des Keimspektrums von BSI, die Evaluation von Zusammenhängen mit wichtigen Patienten- und Infektionscharakteristika sowie die Bestimmung der Adhärenz der Antibiotikatherapie zu publizierten ABS-Empfehlungen.

Zusammenfassend lässt diese Untersuchung folgende Schlussfolgerungen zu.

- 1) Es zeigte sich ein Überwiegen von gramnegativen Erregern gegenüber grampositiven Erregern als Verursacher der BSI. In Übereinstimmung mit publizierten Studien waren die häufigsten BSI-Erreger in dieser Arbeit *E. coli*, gefolgt von CoNS, *Pseudomonas aeruginosa*, SA und *Enterococcus* spp.
- 2) Wichtige Patientencharakteristika wie Alter oder die zugrunde liegende Neoplasie zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Zeit bis zur Entfieberung oder auf die Sterblichkeit. Von den erfassten Laborparametern war lediglich die ANZ bei Aufnahme mit einer verlängerten Zeit bis zur Entfieberung sowie mit einer erhöhten Sterblichkeit vergesellschaftet. Darüber hinaus zeigten die maximalen Serumkonzentrationen von CRP, PCT und Kreatinin einen signifikanten Zusammenhang mit einer erhöhten Sterblichkeit.
- 3) Verschiedene Erregertypen, definiert auf Grundlage der Gramfärbung, sowie einzelne BSI-Erreger-Spezies hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Zeit bis zur Entfieberung sowie die Sterblichkeit.
- 4) Patient*innen, die primär mit einem Carbapenem behandelt wurden, wiesen eine statistisch signifikant höhere Sterblichkeit auf als Patient*innen, die primär eine Nicht-Carbapenem-Antibiotikatherapie (meist Piperacillin/Tazobactam) erhielten. Auf die Zeit bis zur Entfieberung hatte die Auswahl der primären Antibiotikatherapie keinen Einfluss.
- 5) Eine primäre Antibiotikakombination kam insgesamt selten (9 Patient*innen) zum Einsatz und es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Zeit bis zur Entfieberung und in der Sterblichkeit im Vergleich mit einer primären Antibiotika-Monotherapie.
- 6) In dieser Arbeit zeigte die Adhärenz zu den Prinzipien der ABS keinen signifikanten Einfluss auf die Zeit bis zur Entfieberung sowie auf die Sterblichkeit.

Da es sich um eine explorative Arbeit handelt, müssen die Resultate durch weitere unabhängige Analysen bestätigt werden.

Es ergeben sich aus den o. g. Ergebnissen dieser Arbeit mehrere Forschungsthemen für nachfolgende wissenschaftliche Arbeiten. Da sich das Erregerspektrum der BSI im Laufe der Zeit ständig verändert, besteht diesbezüglich weiterhin Bedarf an regelmäßigen epidemiologischen multizentrischen Analysen. Um Patient*innen mit einem erhöhten Risiko, an einer BSI zu versterben, zuverlässig zu identifizieren und ggf. die Therapiestrategie entsprechend anzupassen, sind weitere hochwertige prospektive Analysen, die sich mit typischen Risikofaktoren beschäftigen, erforderlich. Zuletzt stellt die weitere Optimierung der Antibiotikatherapie im Hinblick auf die Prognose der BSI wie auch im Hinblick auf ABS-Grundsätze in der Zeit der zunehmenden Antibiotikaresistenz eine Herausforderung dar. Weitere randomisierte kontrollierte Analysen sind deshalb erforderlich.

Literaturverzeichnis

- AGUILAR-GUISADO, M., ESPIGADO, I., MARTÍN-PEÑA, A., GUDIOL, C., ROYO-CEBRECOS, C., FALANTES, J., VÁZQUEZ-LÓPEZ, L., MONTERO, M. I., ROSSO-FERNÁNDEZ, C., LA LUZ MARTINO, M. D., PARODY, R., GONZÁLEZ-CAMPOS, J., GARZÓN-LÓPEZ, S., CALDERÓN-CABRERA, C., BARBA, P., RODRÍGUEZ, N., ROVIRA, M., MONTERO-MATEOS, E., CARRATALÁ, J., PÉREZ-SIMÓN, J. A. & CISNEROS, J. M. 2017. Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. *The Lancet. Haematology*, 4, e573-e583.
- AMIT, S., MISHALI, H., KOTLOVSKY, T., SCHWABER, M. J. & CARMELI, Y. 2015. Bloodstream infections among carriers of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: etiology, incidence and predictors. *Clinical Microbiology and Infection*, 21, 30-34.
- ANDERSEN, M. A., MOSER, C. E., LUNDGREN, J. & NIEMANN, C. U. 2019. Epidemiology of bloodstream infections in patients with chronic lymphocytic leukemia: a longitudinal nation-wide cohort study. *Leukemia*, 33, 662–670.
- AVERBUCH, D., ORASCH, C., CORDONNIER, C., LIVERMORE, D. M., MIKULSKA, M., VISCOLI, C., GYSSENS, I. C., KERN, W. V., KLYASOVA, G., MARCHETTI, O., ENGELHARD, D. & AKOVA, M. 2013. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*, 98, 1826–1835.
- AVINO, L. J., NAYLOR, S. M. & ROECKER, A. M. 2016. Pneumocystis jirovecii Pneumonia in the Non-HIV-Infected Population. *The Annals of pharmacotherapy*, 50, 673–679.
- BAIER, C., LINKE, L., EDER, M., SCHWAB, F., CHABERNY, I. F., VONBERG, R.-P. & EBADI, E. 2020. Incidence, risk factors and healthcare costs of central line-associated nosocomial bloodstream infections in hematologic and oncologic patients. *PloS one*, 15, e0227772.
- BARLAM, T. F., COSGROVE, S. E., ABBO, L. M., MACDOUGALL, C., SCHUETZ, A. N., SEPTIMUS, E. J., SRINIVASAN, A., DELLIT, T. H., FALCK-YTTER, Y. T., FISHMAN, N. O., HAMILTON, C. W., JENKINS, T. C., LIPSETT, P. A., MALANI, P. N., MAY, L. S., MORAN, G. J., NEUHAUSER, M. M., NEWLAND, J. G., OHL, C. A., SAMORE, M. H., SEO, S. K. & TRIVEDI, K. K. 2016. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 62, e51-77.
- BOCHUD, P. Y., EGGIMAN, P., CALANDRA, T., VAN MELLE, G., SAGHAFI, L. & FRANCIOLI, P. 1994. Bacteremia due to viridans streptococcus in neutropenic patients with cancer: clinical spectrum and risk factors. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 18, 25–31.

- BÖLL, B., SCHALK, E., BUCHHEIDT, D., HASENKAMP, J., KIEHL, M., KIDERLEN, T. R., KOCHANEK, M., KOLDEHOFF, M., KOSTREWA, P., CLABEN, A. Y., MELLINGHOFF, S. C., METZNER, B., PENACK, O., RUHNKE, M., VEHRESCHILD, M. J. G. T., WEISSINGER, F., WOLF, H.-H., KARTHAUS, M. & HENTRICH, M. 2021. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2020 updated guidelines on diagnosis, management, and prevention by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of hematology*, 100, 239–259.
- BORER, A., SAIDEL-ODES, L., RIESENBERG, K., ESKIRA, S., PELED, N., NATIV, R., SCHLAEFFER, F. & SHERF, M. 2009. Attributable mortality rate for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 30, 972-6.
- BOSSAER, J. B., HALL, P. D. & GARRETT-MAYER, E. 2010. Incidence of vancomycin-resistant enterococci (VRE) infection in high-risk febrile neutropenic patients colonized with VRE. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 19, 231–237.
- BOUZA, E., ALVARADO, N., ALCALÁ, L., PÉREZ, M. J., RINCÓN, C. & MUÑOZ, P. 2007. A randomized and prospective study of 3 procedures for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection without catheter withdrawal. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 44, 820–826.
- CARMONA-BAYONAS, A., JIMENEZ-FONSECA, P., CASTRO, E. M. D., MATA, E., BIOSCA, M., CUSTODIO, A., ESPINOSA, J., VÁZQUEZ, E. G., HENAO, F. & LA AYALA DE PEÑA, F. 2019. SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018). *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, 21, 75–86.
- COMETTA, A., KERN, W. V., DE BOCK, R., PAESMANS, M., VANDENBERGH, M., CROKAERT, F., ENGELHARD, D., MARCHETTI, O., AKAN, H., SKOUTELIS, A., KORTEN, V., VANDERCAM, M., GAYA, H., PADMOS, A., KLASTERSKY, J., ZINNER, S., GLAUSER, M. P., CALANDRA, T., VISCOLI, C. & INTERNATIONAL ANTIMICROBIAL THERAPY GROUP OF THE EUROPEAN ORGANIZATION FOR RESEARCH TREATMENT OF, C. 2003. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis*, 37, 382-9.
- CORDONNIER, C., PAUTAS, C., MAURY, S., VEKHOFF, A., FARHAT, H., SUAREZ, F., DHEDIN, N., ISNARD, F., ADES, L., KUHNOWSKI, F., FOULET, F., KUENTZ, M., MAISON, P., BRETAGNE, S. & SCHWARZINGER, M. 2009. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*, 48, 1042-51.
- COSGROVE, S. E., SAKOULAS, G., PERENCEVICH, E. N., SCHWABER, M. J., KARCHMER, A. W. & CARMELI, Y. 2003. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 36, 53-9.

- CRAWFORD, J., DALE, D. C. & LYMAN, G. H. 2004. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer*, 100, 228–237.
- DELLIT, T. H., OWENS, R. C., MCGOWAN, J. E., GERDING, D. N., WEINSTEIN, R. A., BURKE, J. P., HUSKINS, W. C., PATERSON, D. L., FISHMAN, N. O., CARPENTER, C. F., BRENNAN, P. J., BILLETER, M. & HOOTON, T. M. 2007. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 44, 159–177.
- DORON, S. & DAVIDSON, L. E. 2011. Antimicrobial stewardship. *Mayo Clinic proceedings*, 86, 1113–1123.
- EL ZAKHEM, A., CHAFTARI, A.-M., BAHU, R., EL HELOU, G., SHELBURNE, S., JIANG, Y., HACHEM, R. & RAAD, I. 2014. Central line-associated bloodstream infections caused by *Staphylococcus aureus* in cancer patients: Clinical outcome and management. *Annals of medicine*, 46, 163–168.
- FLOWERS, C. R., SEIDENFELD, J., BOW, E. J., KARTEN, C., GLEASON, C., HAWLEY, D. K., KUDERER, N. M., LANGSTON, A. A., MARR, K. A., ROLSTON, K. V. I. & RAMSEY, S. D. 2013. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 31, 794–810.
- FOWLER, V. G., SANDERS, L. L., SEXTON, D. J., KONG, L., MARR, K. A., GOPAL, A. K., GOTTLIEB, G., MCCLELLAND, R. S. & COREY, G. R. 1998. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 27, 478–486.
- FREIFELD, A. G., BOW, E. J., SEPKOWITZ, K. A., BOECKH, M. J., ITO, J. I., MULLEN, C. A., RAAD, I. I., ROLSTON, K. V., YOUNG, J.-A. H. & WINGARD, J. R. 2011. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 52, e56-93.
- FRIEDMAN, N. D., TEMKIN, E. & CARMELI, Y. 2016. The negative impact of antibiotic resistance. *Clin Microbiol Infect*, 22, 416-22.
- GHOSH, S., CHAKRABORTY, M., SAMANTA, S., SINHA, N., SAHA, S., CHATTOPADHYAY, A., ROY, S. S. & BHATTACHARYYA, M. 2021. Analysis of blood stream infections, antibiograms and clinical outcomes in haematological patients with febrile neutropenia: data from a tertiary care haematology institute in India. *Annals of hematology*, 100, 395–403.
- GOOSSENS, H., FERECHE, M., VANDER STICHELE, R. & ELSEVIERS, M. 2005. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet (London, England)*, 365, 579–587.

- GUDIOL, C., AGUADO, J. M. & CARRATALA, J. 2016. Bloodstream infections in patients with solid tumors. *Virulence*, 7, 298-308.
- GUDIOL, C., AYATS, J., CAMOEZ, M., DOMÍNGUEZ, M. Á., GARCÍA-VIDAL, C., BODRO, M., ARDANUY, C., OBED, M., ARNAN, M., ANTONIO, M. & CARRATALÀ, J. 2013a. Increase in bloodstream infection due to vancomycin-susceptible *Enterococcus faecium* in cancer patients: risk factors, molecular epidemiology and outcomes. *PloS one*, 8, e74734.
- GUDIOL, C., BODRO, M., SIMONETTI, A., TUBAU, F., GONZÁLEZ-BARCA, E., CISNAL, M., DOMINGO-DOMENECH, E., JIMÉNEZ, L. & CARRATALÀ, J. 2013b. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 19, 474-479.
- GUDIOL, C. & CARRATALÀ, J. 2014. Antibiotic resistance in cancer patients. *Expert review of anti-infective therapy*, 12, 1003-1016.
- GUDIOL, C., ROYO-CEBRECOS, C., TEBE, C., ABDALA, E., AKOVA, M., ÁLVAREZ, R., LA MAESTRO-DE CALLE, G., CANO, A., CERVERA, C., CLEMENTE, W. T., MARTÍN-DÁVILA, P., FREIFELD, A., GÓMEZ, L., GOTTLIEB, T., GURGUÍ, M., HERRERA, F., MANZUR, A., MASCHMEYER, G., MEIJE, Y., MONTEJO, M., PEGHIN, M., RODRÍGUEZ-BAÑO, J., RUIZ-CAMPS, I., SUKIENNIK, T. C. & CARRATALÀ, J. 2017. Clinical efficacy of β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations for the treatment of bloodstream infection due to extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in haematological patients with neutropaenia: a study protocol for a retrospective observational study (BICAR). *BMJ open*, 7, e013268.
- GUERRERO-DEL-CUETO, F., IBANES-GUTIÉRREZ, C., VELÁZQUEZ-ACOSTA, C., CORNEJO-JUÁREZ, P. & VILAR-COMPTE, D. 2018. Microbiology and clinical characteristics of viridans group streptococci in patients with cancer. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, 22, 323-327.
- GUSTINETTI, G. & MIKULSKA, M. 2016. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update. *Virulence*, 7, 280-297.
- HARRIS, P. N. A., TAMBYAH, P. A., LYE, D. C., MO, Y., LEE, T. H., YILMAZ, M., ALENAZI, T. H., ARABI, Y., FALCONE, M., BASSETTI, M., RIGHI, E., ROGERS, B. A., KANJ, S., BHALLY, H., IREDELL, J., MENDELSON, M., BOYLES, T. H., LOOKE, D., MIYAKIS, S., WALLS, G., AL KHAMIS, M., ZIKRI, A., CROWE, A., INGRAM, P., DANEMAN, N., GRIFFIN, P., ATHAN, E., LORENC, P., BAKER, P., ROBERTS, L., BEATSON, S. A., PELEG, A. Y., HARRIS-BROWN, T. & PATERSON, D. L. 2018. Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 320, 984-994.

- HEINZ, W. J., BUCHHEIDT, D., CHRISTOPEIT, M., LILIENFELD-TOAL, M. V., CORNELLY, O. A., EINSELE, H., KARTHAUS, M., LINK, H., MAHLBERG, R., NEUMANN, S., OSTERMANN, H., PENACK, O., RUHNKE, M., SANDHERR, M., SCHIEL, X., VEHRESCHILD, J. J., WEISSINGER, F. & MASCHMEYER, G. 2017. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of hematology*, 96, 1775–1792.
- HENTRICH, M., SCHALK, E., SCHMIDT-HIEBER, M., CHABERNY, I., MOUSSET, S., BUCHHEIDT, D., RUHNKE, M., PENACK, O., SALWENDER, H., WOLF, H.-H., CHRISTOPEIT, M., NEUMANN, S., MASCHMEYER, G. & KARTHAUS, M. 2014. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2012 updated guidelines on diagnosis, management and prevention by the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 25, 936–947.
- HOLLAND, T., FOWLER, V. G. & SHELBURNE, S. A. 2014. Invasive gram-positive bacterial infection in cancer patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 59 Suppl 5, S331-4.
- HUANG, C. T., LIU, C. J., KO, P. S., LIU, H. T., YU, Y. B., HSIAO, L. T., GAU, J. P., TZENG, C. H., CHIOU, T. J., LIU, J. H., YANG, M. H., HUANG, L. J. & LIU, C. Y. 2017. Risk factors and characteristics of blood stream infections in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *BMC Infect Dis*, 17, 33.
- HUGHES, W. T., ARMSTRONG, D., BODEY, G. P., BOW, E. J., BROWN, A. E., CALANDRA, T., FELD, R., PIZZO, P. A., ROLSTON, K. V. I., SHENEP, J. L. & YOUNG, L. S. 2002. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 34, 730–751.
- CHRISTOPEIT, M., SCHMIDT-HIEBER, M., SPRUTE, R., BUCHHEIDT, D., HENTRICH, M., KARTHAUS, M., PENACK, O., RUHNKE, M., WEISSINGER, F., CORNELLY, O. A. & MASCHMEYER, G. 2021. Prophylaxis, diagnosis and therapy of infections in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation. 2020 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of hematology*, 100, 321–336.
- ISLAS-MUNOZ, B., VOLKOW-FERNANDEZ, P., IBANES-GUTIERREZ, C., VILLAMAR- RAMIREZ, A., VILAR-COMPTE, D. & CORNEJO-JUAREZ, P. 2018. Bloodstream infections in cancer patients. Risk factors associated with mortality. *Int J Infect Dis*, 71, 59-64.
- JOSEPH, J. & RODVOLD, K. A. 2008. The role of carbapenems in the treatment of severe nosocomial respiratory tract infections. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 9, 561–575.

- KIM, S. H., KWON, J. C., CHOI, S. M., LEE, D. G., PARK, S. H., CHOI, J. H., YOO, J. H., CHO, B. S., EOM, K. S., KIM, Y. J., KIM, H. J., LEE, S., MIN, C. K., CHO, S. G., KIM, D. W., LEE, J. W. & MIN, W. S. 2013. Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae bacteremia in patients with neutropenic fever: factors associated with extended-spectrum beta-lactamase production and its impact on outcome. *Ann Hematol*, 92, 533-41.
- KLASTERSKY, J., AMEYE, L., MAERTENS, J., GEORGALA, A., MUANZA, F., AOUN, M., FERRANT, A., RAPOPORT, B., ROLSTON, K. & PAESMANS, M. 2007. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *International journal of antimicrobial agents*, 30 Suppl 1, S51-9.
- KLASTERSKY, J., PAESMANS, M., RUBENSTEIN, E. B., BOYER, M., ELTING, L., FELD, R., GALLAGHER, J., HERRSTEDT, J., RAPOPORT, B., ROLSTON, K. & TALCOTT, J. 2000. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 18, 3038–3051.
- KOCHANEK, M., SCHALK, E., BERGWELT-BAILDON, M. V., BEUTEL, G., BUCHHEIDT, D., HENTRICH, M., HENZE, L., KIEHL, M., LIEBREGTS, T., LILIENFELD-TOAL, M. V., CLASSEN, A., MELLINGHOFF, S., PENACK, O., PIEPEL, C. & BÖLL, B. 2019. Management of sepsis in neutropenic cancer patients: 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and Intensive Care Working Party (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of hematology*, 98, 1051–1069.
- LEE, A., MIRRETT, S., RELLER, L. B. & WEINSTEIN, M. P. 2007. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *Journal of clinical microbiology*, 45, 3546–3548.
- LEGRAND, M., MAX, A., PEIGNE, V., MARIOTTE, E., CANET, E., DEBRUMETZ, A., LEMIALE, V., SEGUIN, A., DARMON, M., SCHLEMMER, B. & AZOULAY, E. 2012. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Critical care medicine*, 40, 43–49.
- LELI, C., FERRANTI, M., MORETTI, A., AL DHAHAB, Z. S., CENCI, E. & MENCACCI, A. 2015. Procalcitonin Levels in Gram-Positive, Gram-Negative, and Fungal Bloodstream Infections. *Disease Markers*, 2015.
- LI, Y., KLIPPEL, Z., SHIH, X., REINER, M., WANG, H. & PAGE, J. H. 2016. Relationship between severity and duration of chemotherapy-induced neutropenia and risk of infection among patients with nonmyeloid malignancies. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 24, 4377–4383.
- LIN, J. N., LAI, C. H., CHEN, Y. H., CHANG, L. L., LU, P. L., TSAI, S. S., LIN, H. L. & LIN, H. H. 2010. Characteristics and Outcomes of Polymicrobial Bloodstream Infections in the Emergency Department: A Matched Case-control Study. *Academic Emergency Medicine*, 17, 1072-1079.

- LINK, H., MASCHMEYER, G., MEYER, P., HIDDEMANN, W., STILLE, W., HELMERKING, M. & ADAM, D. 1994. Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. Study Group of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy. *Annals of hematology*, 69, 231–243.
- LO MENZO, S., LA MARTIRE, G., CECCARELLI, G. & VENDITTI, M. 2015. New Insight on Epidemiology and Management of Bacterial Bloodstream Infection in Patients with Hematological Malignancies. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 7, e2015044.
- MACKINNON, M. C., MCEWEN, S. A., PEARL, D. L., LYYTIKAINEN, O., JACOBSSON, G., COLLIGNON, P., GREGSON, D. B., VALIQUETTE, L. & LAUPLAND, K. B. 2021. Mortality in Escherichia coli bloodstream infections: a multinational population-based cohort study. *BMC Infect Dis*, 21, 606.
- MAHAJAN, S. N., SHAH, J. N., HACHEM, R., TVERDEK, F., ADACHI, J. A., MULANOVICH, V., ROLSTON, K. V., RAAD, I. I. & CHEMALY, R. F. 2012. Characteristics and outcomes of methicillin-resistant staphylococcus aureus bloodstream infections in patients with cancer treated with vancomycin: 9-year experience at a comprehensive cancer center. *The oncologist*, 17, 1329–1336.
- MANDELL, G. L. & DOUGLAS, R. G. 2015. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Eighth edition ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders.
- MANIAN, F. A. 1995. A Prospective-Study of Daily Measurement of C-Reactive Protein in Serum of Adults with Neutropenia. *Clinical Infectious Diseases*, 21, 114–121.
- MASCHMEYER, G. 2006. The changing epidemiology of invasive fungal infections: new threats. *International journal of antimicrobial agents*, 27 Suppl 1, 3–6.
- MASCHMEYER, G., CARRATALÀ, J., BUCHHEIDT, D., HAMPRECHT, A., HEUSSEL, C. P., KAHL, C., LORENZ, J., NEUMANN, S., RIEGER, C., RUHNKE, M., SALWENDER, H., SCHMIDT-HIEBER, M. & AZOULAY, E. 2015. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients (allogeneic SCT excluded): updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 26, 21–33.
- MASCHMEYER, G. & ROLSTON, K. V. I. (eds.) 2014. *Infections in hematology*, Heidelberg: Springer.
- MATAR, M. J., SAFDAR, A. & ROLSTON, K. V. I. 2006. Relationship of colonization with vancomycin-resistant enterococci and risk of systemic infection in patients with cancer. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 42, 1506–1507.
- MCCARTHY, P. L., TOMASSO, L. & DOLAN, T. F., JR. 1980. Predicting fever response of children with pneumonia treated with antibiotics. *Clin Pediatr (Phila)*, 19, 753–60.

- MELLINGHOFF, S. C., CORNELLY, O. A. & JUNG, N. 2018. Essentials in Candida bloodstream infection. *Infection*, 46, 897–899.
- NG, T. M., KHONG, W. X., HARRIS, P. N. A., DE, P. P., CHOW, A., TAMBYAH, P. A. & LYE, D. C. 2016. Empiric Piperacillin-Tazobactam versus Carbapenems in the Treatment of Bacteraemia Due to Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *PloS one*, 11, e0153696.
- OKEN, M. M., CREECH, R. H., TORMEY, D. C., HORTON, J., DAVIS, T. E., MCFADDEN, E. T. & CARBONE, P. P. 1982. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 5, 649-55.
- PATEL, G., HUPRIKAR, S., FACTOR, S. H., JENKINS, S. G. & CALFEE, D. P. 2008. Outcomes of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 29, 1099-106.
- PATERSON, D. L. 2006. The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 42 Suppl 2, S90-5.
- PERDIKOURI, E. I. A., ARVANITI, K., LATHYRIS, D., APOSTOLIDOU KIOUTI, F., SISKOU, E., HAIDICH, A. B. & PAPANDREOU, C. 2019. Infections Due to Multidrug-Resistant Bacteria in Oncological Patients: Insights from a Five-Year Epidemiological and Clinical Analysis. *Microorganisms*, 7.
- RAAD, I., HACHEM, R., HANNA, H., BAHNA, P., CHATZINIKOLAOU, I., FANG, X., JIANG, Y., CHEMALY, R. F. & ROLSTON, K. 2007. Sources and outcome of bloodstream infections in cancer patients: the role of central venous catheters. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 26, 549-56.
- RAAD, I., HANNA, H. A., ALAKECH, B., CHATZINIKOLAOU, I., JOHNSON, M. M. & TARRAND, J. 2004. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Annals of internal medicine*, 140, 18–25.
- RAAD, I. & CHAFTARI, A.-M. 2014. Advances in prevention and management of central line-associated bloodstream infections in patients with cancer. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 59 Suppl 5, S340-3.
- RABENSTEINER, J., THEILER, G., DUETTMANN, W., ZOLLNER-SCHWETZ, I., HOENIGL, M., VALENTIN, T., LEITNER, E., LUXNER, J., GRISOLD, A., VALENTIN, A., NEUMEISTER, P. & KRAUSE, R. 2015. Detection of central venous catheter-related bloodstream infections in haematooncological patients. *European journal of clinical investigation*, 45, 824–832.
- RADOCHA, J., PATEROVÁ, P., ZAVŘELOVÁ, A., VÍŠEK, B., GABALEC, F., ŽEMLIČKOVÁ, H. & ŽÁK, P. 2018. Viridans group streptococci bloodstream infections in neutropenic adult patients with hematologic malignancy: Single center experience. *Folia microbiologica*, 63, 141–146.

- REBOLI, A. C., ROTSTEIN, C., PAPPAS, P. G., CHAPMAN, S. W., KETT, D. H., KUMAR, D., BETTS, R., WIBLE, M., GOLDSTEIN, B. P., SCHRANZ, J., KRAUSE, D. S. & WALSH, T. J. 2007. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *The New England journal of medicine*, 356, 2472–2482.
- RIVAS-RUIZ, R., VILLASIS-KEEVER, M., MIRANDA-NOVALES, G., CASTELÁN-MARTÍNEZ, O. D. & RIVAS-CONTRERAS, S. 2019. Outpatient treatment for people with cancer who develop a low-risk febrile neutropaenic event. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3, CD009031.
- RUHNKE, M., CORNELLY, O. A., SCHMIDT-HIEBER, M., ALAKEL, N., BOELL, B., BUCHHEIDT, D., CHRISTOPEIT, M., HASENKAMP, J., HEINZ, W. J., HENTRICH, M., KARTHAUS, M., KOLDEHOFF, M., MASCHMEYER, G., PANSE, J., PENACK, O., SCHLEICHER, J., TESCHNER, D., ULLMANN, A. J., VEHRÉSCHILD, M., LILIENFELD-TOAL, M. V., WEISSINGER, F. & SCHWARTZ, S. 2020. Treatment of invasive fungal diseases in cancer patients-Revised 2019 Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Mycoses*, 63, 653–682.
- SAFDAR, A. & ROLSTON, K. V. I. 2006. Vancomycin tolerance, a potential mechanism for refractory gram-positive bacteremia observational study in patients with cancer. *Cancer*, 106, 1815–1820.
- SAMONIS, G., VARDAKAS, K. Z., MARAKI, S., TANSARLI, G. S., DIMOPOULOU, D., KOFTERIDIS, D. P., ANDRIANAKI, A. M. & FALAGAS, M. E. 2013. A prospective study of characteristics and outcomes of bacteremia in patients with solid organ or hematologic malignancies. *Support Care Cancer*, 21, 2521-6.
- SFETSIORI, A. E., DOGANIS, D., DOUDOULAKAKIS, A., SPYRIDIS, N., POURTSIDIS, A., SERVITZOGLOU, M., NIKITA, M., PAPACHRISTIDOU, S., MAGKOU, E., DANA, H., LEBESSI, E., KOSMIDIS, H., BAKA, M. & TSOLIA, M. 2021. Predictive Factors for Gram-negative Versus Gram-positive Bloodstream Infections in Children With Cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*.
- SHELBURNE, S. A., LASKY, R. E., SAHASRABHOJANE, P., TARRAND, J. T. & ROLSTON, K. V. I. 2014. Development and validation of a clinical model to predict the presence of β -lactam resistance in viridans group streptococci causing bacteremia in neutropenic cancer patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 59, 223–230.
- SHIBER, S., YAHAV, D., AVNI, T., LEIBOVICI, L. & PAUL, M. 2015. β -Lactam/ β -lactamase inhibitors versus carbapenems for the treatment of sepsis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 70, 41–47.
- SCHALK, E., TESCHNER, D., HENTRICH, M., BOLL, B., PANSE, J., SCHMIDT-HIEBER, M., VEHRÉSCHILD, M. & BIEHL, L. M. 2020. Central venous catheter-related bloodstream infections in patients with hematological malignancies: Comparison of data from a clinical registry and a randomized controlled trial. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 41, 254-256.

- SCHMIDT-HIEBER, TESCHNER, D., MASCHMEYER, G. & SCHALK, E. 2019a. Management of febrile neutropenia in the perspective of antimicrobial de-escalation and discontinuation. *Expert review of anti-infective therapy*, 17, 983–995.
- SCHMIDT-HIEBER, M., CHRISTOPEIT, M. E. J. & SCHALK, E. 2017. Infektionen bei Patienten mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen. *Notfall + Rettungsmedizin*, 206-2015.
- SCHMIDT-HIEBER, M., LABOPIN, M., BEELEN, D., VOLIN, L., EHNINGER, G., FINKE, J., SOCIÉ, G., SCHWERDTFEGER, R., KRÖGER, N., GANSER, A., NIEDERWIESER, D., POLGE, E., BLAU, I. W. & MOHTY, M. 2013. CMV serostatus still has an important prognostic impact in de novo acute leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation: a report from the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Blood*, 122, 3359–3364.
- SCHMIDT-HIEBER, M., SILLING, G., SCHALK, E., HEINZ, W. J., PANSE, J. P., PENACK, O., CHRISTOPEIT, M. E. J., BUCHHEIDT, D., MEYDING-LAMADÉ, U., HÄHNEL, S., WOLF, H. H., RUHNKE, M., SCHWARTZ, S. & MASCHMEYER, G. 2016. *CNS infections in patients with hematological disorders (including allogeneic stem-cell transplantation): Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO)* [Online]. [Accessed].
- SCHMIDT-HIEBER, M., TESCHNER, D., MASCHMEYER, G. & SCHALK, E. 2019b. Management of febrile neutropenia in the perspective of antimicrobial de-escalation and discontinuation. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 17, 983-995.
- SCHMIDT-HIEBER, M., TESCHNER, D. & SCHALK, E. 2018. Febrile Neutropenie: Risikofaktoren, Prophylaxe und Algorithmen zur antimikrobiellen Therapie. *Journal Onkologie : Zeitschrift für onkologische Fortbildung*, 18, 25–33.
- SCHMIDT-HIEBER, M., TRIDELLO, G., LJUNGMAN, P., MIKULSKA, M., KNELANGE, N., BLAISE, D., SOCIÉ, G., VOLIN, L., BLIJLEVENS, N., FEGUEUX, N., YAKOUB-AGHA, I., FORCADE, E., MAERTENS, J., CHEVALLIER, P., PASSWEG, J., CORNELISSEN, J., RUSSELL, N., CRADDOCK, C., BOURHIS, J. H., MARCHAND, T., REMÉNYI, P., CAHN, J. Y., MICHALLET, M., MONTOTO, S., KRÖGER, N., GLAß, B. & STYCZYNSKI, J. 2019c. The prognostic impact of the cytomegalovirus serostatus in patients with chronic hematological malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a report from the Infectious Diseases Working Party of EBMT. *Annals of hematology*, 98, 1755–1763.
- SCHMIDT-HIEBER, M. T., DANIEL; SCHALK, ENRICO 2018. Febrile Neutropenie. Risikofaktoren, Prophylaxe und Algorithmen zur antimikrobiellen Therapie. *Journal Onkologie : Zeitschrift für onkologische Fortbildung*, 15-33.
- SINGH, S., DHAWAN, B., KAPIL, A., KABRA, S. K., SURI, A., SREENIVAS, V. & DAS, B. K. 2016. Coagulase-negative staphylococci causing blood stream infection at an Indian tertiary care hospital: Prevalence, antimicrobial resistance and molecular characterisation. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 34, 500-505.

- STEINBACH, W. J., MARR, K. A., ANAISSIE, E. J., AZIE, N., QUAN, S.-P., MEIER-KRIESCHE, H.-U., APEWOKIN, S. & HORN, D. L. 2012. Clinical epidemiology of 960 patients with invasive aspergillosis from the PATH Alliance registry. *The Journal of infection*, 65, 453–464.
- TAMMA, P. D., COSGROVE, S. E. & MARAGAKIS, L. L. 2012. Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. *Clinical microbiology reviews*, 25, 450–470.
- TAPLITZ, R. A., KENNEDY, E. B., BOW, E. J., CREWS, J., GLEASON, C., HAWLEY, D. K., LANGSTON, A. A., NASTOUPIL, L. J., RAJOTTE, M., ROLSTON, K., STRASFELD, L. & FLOWERS, C. R. 2018. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 36, 1443–1453.
- TEH, B. W., HARRISON, S. J., SLAVIN, M. A. & WORTH, L. J. 2017. Epidemiology of bloodstream infections in patients with myeloma receiving current era therapy. *European journal of haematology*, 98, 149–153.
- TODESCHINI, G., TECCHIO, C., BORGHERO, C., D'EMILIO, A., PEGORARO, E., DE LALLA, F., BENEDETTI, P., SPOLAORE, P. & PELLIZZER, G. 2006. Association between Enterococcus bacteraemia and death in neutropenic patients with haematological malignancies. *Journal of Infection*, 53, 266–273.
- TRECARICHI, E. M., PAGANO, L., CANDONI, A., PASTORE, D., CATTANEO, C., FANCI, R., NOSARI, A., CAIRA, M., SPADEA, A., BUSCA, A., VIANELLI, N., TUMBARELLO, M. & HEMABIS REGISTRY-SEIFEM GROUP, I. 2015. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey. *Clin Microbiol Infect*, 21, 337–43.
- WADE, J. C. 2006. Viral infections in patients with hematological malignancies. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 368–374.
- WEISS, K., BLAIS, R., FORTIN, A., LANTIN, S. & GAUDET, M. 2011. Impact of a multipronged education strategy on antibiotic prescribing in Quebec, Canada. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 53, 433–439.
- WESTLING, K., JULANDER, I., LJUNGMAN, P., HEIMDAHL, A., THALME, A. & NORD, C. E. 2004. Reduced susceptibility to penicillin of viridans group streptococci in the oral cavity of patients with haematological disease. *Clin Microbiol Infect*, 10, 899–903.
- YADEGARYNIA, D., TARRAND, J., RAAD, I. & ROLSTON, K. 2003. Current spectrum of bacterial infections in patients with cancer. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 37, 1144–1145.

- ZAKHOUR, R., CHAFTARI, A.-M. & RAAD, I. I. 2016. Catheter-related infections in patients with haematological malignancies: novel preventive and therapeutic strategies. *The Lancet. Infectious diseases*, 16, e241-e250.
- ZHANG, S., ZHANG, X., YU, W., LIN, Z. & CHEN, D. 2020. Infection biomarkers in assisting the judgement of blood stream infection and patient prognosis: a retrospective study incorporating principal components analysis. *Ann Transl Med*, 8, 1581.
- ZINNER, S. H. 1999. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 29, 490–494.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jiri Rejthar, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Eigenschaften und antimikrobielle Therapie von Blutstrominfektionen bei Tumorpatient*innen unter besonderer Berücksichtigung von Antibiotic Stewardship (Characteristics and antimicrobial therapy of bloodstream infections in tumor patients with special reference to antibiotic stewardship) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Martin Schmidt-Hieber und Frau Priv.-Doz. Dr. med. Heidrun Peltroche für die hervorragende Betreuung bei der Durchführung der gesamten Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Maximilian Desole und Herrn Dr. med. Pierre Kremer bedanken, die mich im Rahmen der Bearbeitung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich mich zudem bei Herrn Chefarzt Dr. med. Michael Prediger bedanken, der mich zur Durchführung der Doktorarbeit bewegte und mich während der gesamten Zeit unterstützt hat.

Des Weiteren spreche ich Frau Dipl. Math. Andrea Stroux meinen Dank für die Beratung bei der statistischen Auswertung aus.

Besonders danken möchte ich meiner Frau Michaela für die enorme Unterstützung und die vielen lieben Worte während der Erarbeitung meiner Dissertation.

Meinen Eltern und meiner ganzen Familie danke ich für ihre Geduld und moralische Unterstützung während der Arbeit an dieser Dissertation.



Name, Vorname: Rejthar, Jiri

Emailadresse: jiri.rejthar@charite.de

Matrikelnummer: 9151018

PromotionsbetreuerIn: PD Dr. med. Martin

Schmidt-Hieber

Promotionsinstitution/ Klinik: Carl-Thiem

Klinikum Cottbus

Bescheinigung-Statistik

Hiermit bescheinige ich, dass Herr Rejthar, Jiri innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu ihrem Promotionsvorhaben „Eigenschaften und antimikrobielle Therapie von Blutstrominfektionen bei Tumorpatient*innen unter besonderer Berücksichtigung von Antibiotic Stewardship“ wahrgenommen hat.

Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 07.09.2021
- Termin 2: 01.11.2021
- Termin 3: 15.12.2021
- Termin 4: 01.03.2022

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Empfehlung zur adäquaten Deskription des Patientenkollektivs je nach Art und Verteilung der Variablen.
- Empfehlungen zur korrekten Anwendung geeigneter statistischer Tests in Abhängigkeit von den Fragestellungen (Chi-Quadrat-Test, t-Tests bzw. Mann-Whitney-/Wilcoxon-Test, Kruskal-Wallis-Test; ANOVA, MANOVA).
- Empfehlung zur Durchführung der Überlebensanalyse mittels COX-Regression und Kaplan-Meier Kurve.

-
- Beratung hinsichtlich der multivariaten Analysen.
 - Hinweise zur Interpretation der Ergebnisse.
 - Klarstellung, dass sich um eine retrospektive Studie mit explorativem Charakter handelt und die p-Werte entsprechend keinen konfirmatorischen Charakter haben und somit keine Adjustierung bzgl. multiplen Testens (z. B. Bonferroni-Korrektur) vorgenommen wird.
 - Erläuterung, dass die in dieser explorativen Arbeit gefundenen Resultate durch weitere unabhängige Studien bestätigt werden müssen.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum:

Name des Beraters/ der Beraterin:



Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel