

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

Medizinische Klinik II: Schwerpunkt Infektiologie  
(Leiter: Prof. Dr. H.R. Brodt)

**Epidemiologie und Überleben nach Sepsis:  
In vitro resistente Erreger und empirische antimikrobielle Therapie**

**Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin des Fachbereichs Medizin der  
Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Franziska Hildmann  
aus Stuttgart

Frankfurt am Main

2009

Dekan: Prof. Dr. J. Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. H.-R. Brodt

Korreferent: Prof. Dr. V. Kempf

Tag der mündlicher Prüfung: 22. September 2010

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>Patienten und Methode</b>	<b>12</b>
2.1	Ein- und Ausschlusskriterien	12
2.2	Verwendete Definitionen	14
2.3	Einteilung von Begleiterkrankungen bei Patienten mit Sepsis	17
2.4	Erregernachweis und Resistenzuntersuchung	17
2.5	Statistik	20
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>22</b>
3.1	<b>Patienten und Grunderkrankungen</b>	<b>22</b>
3.1.1	Eintrittspforte und Schwere der Sepsis	24
3.1.2	Therapie der Sepsis	25
3.1.3	Überleben nach Sepsis	27
3.2	<b>Sepsiserreger und in vitro Resistenz</b>	<b>28</b>
3.2.1	Häufigkeit resistenter Erreger in Abhängigkeit vom Aquisitionsort der Sepsis	31
3.2.2	Einfluss der in vitro Resistenz auf die antimikrobielle Therapie	32
3.3	<b>Determinanten des Überlebens</b>	<b>36</b>
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>42</b>
4.1	Epidemiologie von Septikämien	43
4.2	Aquisitionsort von Septikämien, Vorkommen resistenter Erreger und empirische Therapie	54
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>58</b>
<b>6</b>	<b>Anhang</b>	<b>60</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>62</b>
<b>8</b>	<b>Summary</b>	<b>72</b>



## Abkürzungsverzeichnis

BAL	bronchial-alveoläre Lavage
BK	Blutkultur
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
EARRS	European Antimicrobial Resistance Surveillance System
ESBL	extended-spectrum $\beta$ -Lactamase produzierende Enterobakterien
G-CSF	granulocyte – colony stimulating factor
GENARS	German Network for Antimicrobial Resistance Surveillance
GRE	Gentamicin resistente Enterokokken
HCA	health-care assoziiert
HR	hazards ratio
KNS	Koagulase-negative Staphylokokken
MRSA	Methicillin resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	Methicillin sensibler <i>Staphylococcus aureus</i>
nonHCA	non health-care assoziiert
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.
-R	resistent
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
VRE	Vancomycin resistente Enterokokken



## 1 Einleitung

Die erste moderne Definition der Sepsis stammt von Hugo Schottmüller aus dem Jahr 1914. Er definiert die Sepsis folgendermaßen: *Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden* [1]. Heute weiß man, dass sich eine Sepsis durch die verschiedenen Interaktionen zwischen zellulären und humoralen Immunpfaden in verschiedenen klinischen Symptomen (z.B. Fieber, Hypotonie, Leukozytose oder Leukopenie, Tachykardie und Tachypnoe) äußern kann [2, 3, 4]. Der Begriff SIRS beschreibt diesen klinischen Symptomenkomplex der auch bei nicht infektiösen Prozessen (z.B. Trauma, akute Pankreatitis) beobachtet werden kann. Ein internationales Komitee definiert 1992 SIRS, Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock mit dem Ziel einheitliche international gültige Definitionen einzuführen (**Tabelle 6-1**) [4, 5].

**Tabelle 6-1 Definition von Bakteriämie, Fungämie, systemisch entzündliches Reaktionssyndrom (SIRS), Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock**

Bakteriämie, Fungämie	Nachweis von Bakterien, Pilzen im Blut
SIRS	Mindestens 2 der folgenden Kriterien: -Fieber: Temperatur >38°C oder <36°C -Tachykardie: Herzfrequenz >90/Min -Tachypnoe: Atemfrequenz: >20/Min oder pCO <sub>2</sub> <32mmHg -Leukozytose: Leukozyten >12000/µl, <4000/µl oder >10% stabkernige Neutrophile
Sepsis	Bakteriämie oder Fungämie <i>plus</i> SIRS
schwere Sepsis	Sepsis <i>plus</i> Organdysfunktion (Kriterien siehe Tabelle 2-2)
septischer Schock	Sepsis <i>plus</i> arterielle Hypotension trotz ausreichender Volumensubstitution -Systolischer Blutdruck <90mmHg oder Blutdruckabfall >40mmHg vom Ausgangswert -Therapie mit Kathecholaminen <i>plus</i> Verminderte Organperfusion -Laktatazidose -Oligurie -septische Enzephalopathie

Nach Bone et al.: International Sepsis Definition Conference; Crit Care Med 1992

Die Inzidenz der Septikämie hat in den letzten 30 Jahren zugenommen [2, 6-9]. In einer retrospektiven Studie aus den USA, stellten Martin et al. eine jährliche Zunahme um 8,7% fest [9]. Weitere, auch aus Europa stammende Studien, können diesen Anstieg in der Inzidenz bestätigen [2, 7, 10, 11].

Zum Ende der siebziger Jahre wurde ein Wechsel von vermehrt gramnegativen zu grampositiven Erregern bei Septikämien beobachtet [8, 10, 12, 13]. Vor allem Staphylokokken, sowohl *Staphylococcus aureus* als auch Koagulase-negative Staphylokokken sowie Enterokokken verursachen diese Häufung an grampositiven Septikämien [7, 14, 15]. Diese sowie Enterobakterien wie *E.coli* sind heute die am häufigsten isolierten Erreger bei Septikämien.

Die Krankenhaussterblichkeit der Sepsis variiert in der Literatur zwischen 16% und 55% [16, 17]. Die Mortalität hat sich in den letzten Jahren trotz Verbesserung antiinfektiver und intensivmedizinischer Therapien nicht wesentlich verändert [8, 18]. Folgende Gründe sind hierzu diskutiert worden: zum einen gibt es bei der steigenden Inzidenz der Sepsis keine mithaltende Verbesserung der Therapie. Zum anderen gibt

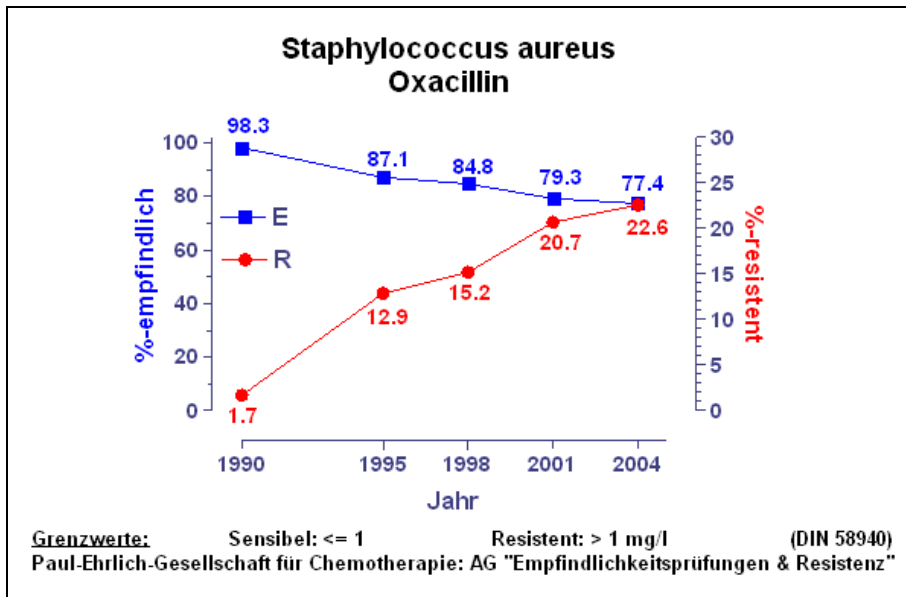


es durch die veränderte Bevölkerungsdemographie mit vermehrt älteren und multimorbiden Patienten zunehmend komplizierte Septikämien [8, 13].

Um diesen Änderungen in der Bevölkerungsdemographie Rechnung zu tragen, wurde 2001 das PIRO (predisposition, insult, response, organ dysfunction) Konzept zur Risikostratifizierung septischer Patienten entwickelt. Dieses beinhaltet die verschiedenen anamnestischen Informationen (u.a. Grunderkrankungen, Erreger, Eintrittspforte der Sepsis, Schweregrad der Sepsis), mit deren Hilfe therapeutische und prognostische Schlüsse gezogen werden sollen [19]. Information zu Resistenzlage des Erregers fehlt in diesem Konzept bisher.

Die Erreger der Septikämien entwickeln laufend neue Resistenzmechanismen [20]. In den letzten 10 Jahren haben sich unter anderem extended-spectrum  $\beta$ -Lactamase produzierende Enterobakterien (ESBL) und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) entwickelt [21]. Diese Entwicklungen sind auf eine Vielzahl von Ursachen zurückzuführen, z.B. auf den zunehmenden Einsatz von Antibiotika in Human- und Veterinärmedizin, der einen enormen Selektionsdruck auf die Empfindlichkeitslage bakterieller Erreger und Pilze ausüben [22-24].

Seit den achtziger Jahren nimmt auch die Häufigkeit der Infektionen mit resistenten Erregern weltweit stetig zu [25, 26]. Dies lässt sich anhand der wichtigsten resistenten Erreger verdeutlichen. Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) wurden Anfang der sechziger Jahre zum ersten Mal beschrieben und sind seit Anfang der achtziger Jahre in Deutschland bekannt [27]. Während 1990 die Häufigkeit der MRSA noch 1,7% betrug, war 2004 der Anteil bei fast 23% **(Abbildung 6-1)** [28].



**Abbildung 6-1 Zeitliche Entwicklung des prozentualen Anteils an MRSA von 1990 bis 2004**

Nach der multizentrisch, prospektiven PEG-Studie 2004 mit Untersuchung klinischer Blutkulturisolate

Über ESBL wurde erstmals Anfang der achtziger Jahre berichtet [29, 30]. Inzwischen gibt die Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) ESBL-Prävalenzen von 5,1% (*E. coli*) bis 12,4% (*Klebsiella oxytoca*) in Blutkulturisolaten an [28]. Bei Gyrasehemmer-resistenten *E. coli* lässt sich ein noch deutlicherer Anstieg feststellen [31]. 2004 liegt der Anteil bereits bei 22% [28]. VRE wurden in der Literatur ebenfalls erstmals 1980 erwähnt und sind zu Beginn des 21. Jahrhunderts auch in deutschen Krankenhäusern zu finden [32]. Nach PEG-Angaben waren 2001 2,7% der *Enterococcus faecium* Vancomycin-resistent, 2004 waren es bereits 13,7% [28]. Auch Pseudomonaden weisen zunehmende Resistenzen auf [33]. Während 1998 nur 10,5% Ciprofloxacin resistent waren, waren es 2004 15,1% [28].

Durch diese Zunahme an resistenten Erregern, gibt es zunehmend häufiger empirisch unwirksame Therapien [34-36]. Die Mehrzahl der Studien zu Therapien bei Sepsis bestätigt, dass eine in vitro inkorrekte Therapie einen negativen Einfluss auf das Überleben dieser Patienten hat [23, 24, 37-42]. Es gibt inzwischen auch klare Hinweise, dass eine frühe gezielte Therapie entscheidend für die Prognose septischer Patienten ist [43]. Diese Information ist bisher jedoch noch nicht in dem PIRO Konzept enthalten.

Infektionen wurden in der Literatur bislang nach deren Aquisitionort in nosokomial- und ambulant-erworben eingeteilt, da sich diese in ihren Patientenkollektiven und

Erregerspektren deutlich voneinander unterschieden [26, 44-47]. Im Laufe der letzten Jahrzehnte wurden jedoch zunehmend auch chronisch kranke Patienten ambulant behandelt. Die Infektionen an denen diese Patienten erkrankten, unterschieden sich in ihren Charakteristika und ihrer Mortalität von Infektionen aus dem rein ambulanten Bereich [48]. Es folgte deshalb eine genauere Aufteilung der ambulant-erworbenen Infektionen in health-care assoziiert (HCA) und nicht health-care assoziiert (nonHCA) [49]. Diese Einteilung erfolgt nach bestimmten vorgegeben Kriterien (**Tabelle 6-2**). Über das Auftreten resistenter Erreger in diesen drei Gruppen ist bisher nicht viel publiziert worden. Es existieren zwar einzelne epidemiologische Arbeiten, es gibt jedoch nur zu einigen Erregergruppen auch Resistenzdaten [50, 51].

Viele der Septikämiestudien sind große, multizentrische Studien zur klinischen Erprobung neuer Antibiotika [52-54]. Sehr oft stammen sie aus dem Ausland. Es wird jedoch stets betont wie wichtig es ist, mikrobiologische Daten zu Erregern und Resistenzlage aus dem eigenen Haus zu kennen [21, 55, 56]. Dadurch und durch anamnestische Informationen unter welchen Bedingungen Patienten an einer Septikämie erkranken, sollte eine bessere Behandlung möglich sein.

Hieraus ergeben sich die folgenden Fragestellungen, die die vorliegende Arbeit zu beantworten sucht.

- Beschreibung der Epidemiologie der Sepsis an der Universitätsklinik Frankfurt a.M.
- Beschreibung des Erregerspektrums und der Häufigkeit des Vorkommens in vitro resistenter Erreger
- Einfluss in vitro resistenter Erreger auf die empirische Therapie und Überleben nach Sepsis
- Auftreten in vitro resistenter Erreger in Abhängigkeit von deren Aquisitionsort und Einfluss auf die empirische Therapie

## 2 Patienten und Methode

### 2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten (n=345) die zwischen dem 01.08.2005 und dem 31.07.2006 am Zentrum der Inneren Medizin des Universitätsklinikums Frankfurt behandelt wurden und bei denen in einer Blutkultur ein Erreger nachgewiesen wurde.

Die Patientendaten wurden mittels eines standardisierten Datenerfassungsbogens aus den Krankenakten und elektronischen Datenbanken extrahiert (s. Anhang).

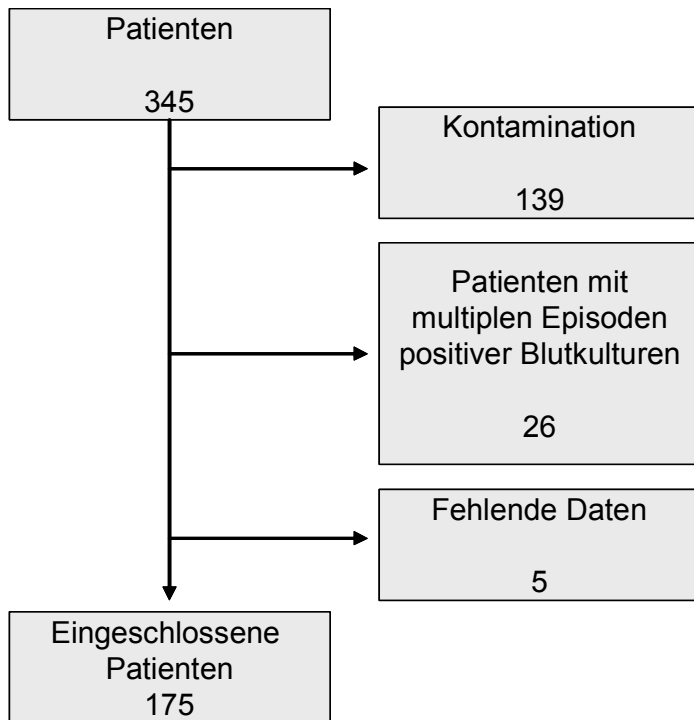
Kriterien und Definitionen wurden vor Beginn des Studienzeitraumes festgelegt.

Die Patienten wurden bis zum Abschluss der stationären Behandlung beobachtet.

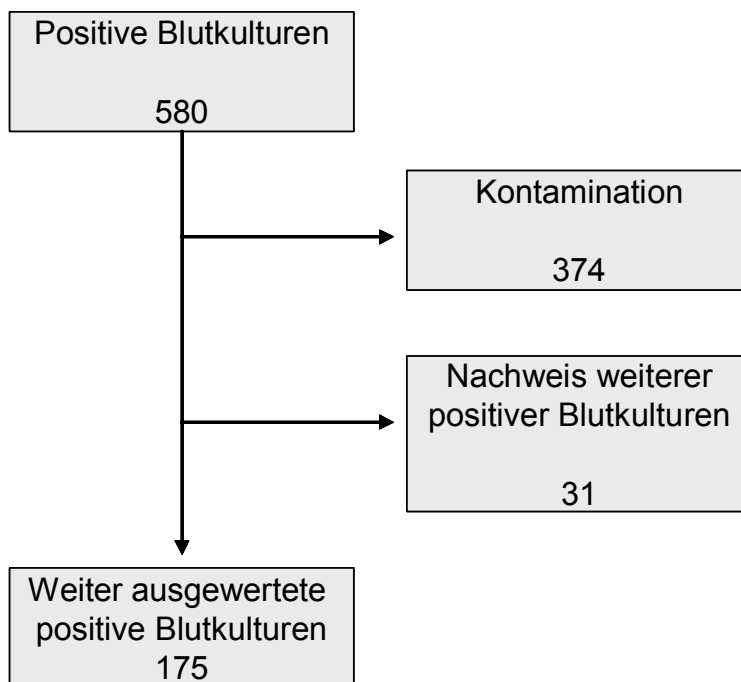
Ausgeschlossen wurden die Patienten, bei denen ein Hautkeim (z.B. Koagulase negative Staphylokokken (KNS)) oder ein ubiquitär vorkommender Sporenbildner (z.B. *Bacillus* spp.) nur einmal in der Blutkultur nachgewiesen werden konnte [57].

Diese Blutkulturen wurden als kontaminiert gewertet (**Abbildung 6-2**).

Es wurde nur die erste Episode einer positiven Blutkultur pro Patient ausgewertet. Folgte weitere positive Blutkulturen bei einem Patienten wurden diese Episoden ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten bei denen die zur Auswertung nötigen Daten nicht vorhanden waren (**Abbildung 6-3**).



**Abbildung 6-2 Ein- und ausgeschlossene Patienten bei 345 Patienten mit positiven Blutkulturen**



**Abbildung 6-3 Ein- und Ausschluss bei 580 positiven Blutkulturen**

## 2.2 Verwendete Definitionen

Septikämie: Erfüllte der Patient mit Nachweis eines Keims in der Blutkultur die Kriterien eines SIRS und/oder erlitt einen septischen Schock, so galt dies als eine Septikämie. Für die Diagnose eines SIRS mussten mindestens zwei der Kriterien zutreffen (**Tabelle 6-1**). Als zusätzlichen Hinweis auf eine entzündliche Antwort auf eine Infektion wurde der Wert des C-reaktiven Proteins (CRP) hinzugezogen. Falls mehr als ein Erreger in der gleichen Blutkultur identifiziert wurde, wurde der virulentere und zur Erkrankung des Patienten passende Erreger als Sepsiserreger angenommen.

Immunsuppression: Ein Patient wurde als immunsupprimiert bezeichnet, wenn er HIV infiziert war, auf Grund einer malignen Grunderkrankung in den letzten 6 Monaten eine Chemotherapie erhalten hatte, oder auf Grund einer Organtransplantation oder anderer Erkrankung eine medikamentöse immunsuppressive Therapie erhielt [58].

Neutropenie: Eine Neutropenie bestand wenn weniger als 500 neutrophile Granulozyten oder weniger als 1000 Gesamtleukozyten pro  $\mu\text{l}$  im peripheren Blut waren.

Nosokomial, health-care assoziiert (HCA), non health-care assoziiert (nonHCA): Um den Aquisitionsort des Erregers als nosokomial-, HCA- oder nonHCA-erworben zu klassifizieren, wurden die Definitionen der American Thoracic Society übernommen (**Tabelle 6-2**) [58]. Hierzu wurden folgende Modifikationen für HCA-erworben vorgenommen: die antibiotische Therapie musste nur in den letzten 30 Tagen verabreicht worden sein und Information zu mit resistenten Erregern infizierten Familienmitgliedern wurden nicht mit einbezogen.

**Tabelle 6-2 Definition von nosokomial-, HCA- und nonHCA-erworbener Infektion**

nosokomial erworbene Infektion	Erregernachweis aus Material das mehr als 48 Stunden nach stationärer Aufnahme entnommen wurde
nicht nosokomial erworbene Infektionen	nicht nosokomiale Infektion
- health-care assoziiert (HCA)	<p><i>plus</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stationärer Krankenhausaufenthalt länger als 2 Tage innerhalb der letzten 90 Tage</li> <li>- wohnhaft in Pflegeeinrichtung</li> <li>- in den letzten 30 Tage <ul style="list-style-type: none"> <li>- iv. Antibiotikatherapie</li> <li>- antineoplastische Chemotherapie</li> <li>- chronische Dialyse</li> <li>- ambulante Wundversorgung</li> </ul> </li> </ul> <p><i>oder</i></p>
- non health-care assoziiert (nonHCA)	Kriterien für HCA nicht zutreffend

Modifiziert nach: American Thoracic Society: Am J Respir Crit Care Med (2005); 171:388-416.

Eintrittspforte: Als Eintrittspforte für die Sepsis wurde das Organsystem (Lunge, Haut, Gastrointestinaltrakt, Urogenitaltrakt, ZNS) angenommen, das klinische oder laborchemische Zeichen einer Organinfektion zum Zeitpunkt der Sepsisdiagnose zeigte. Als zusätzliche Evidenz für die Eintrittspforte wurde der gleichzeitige Nachweis eines pathogenen Erregers in Blutkulturen sowie zeitgleich aus Materialien des klinisch infizierten Organsystems gewertet. Bei Fehlen dieser Kriterien wurde die Septikämie als primäre Septikämie klassifiziert [57].

Die Eintrittspforten wurden weiter in hochrisiko Quellen (Respirationstrakt, Abdomen), intermediärrisiko Quellen (primäre Bakteriämie) und niedrigrisiko Quellen (Urogenitaltrakt, Fremdkörper, Haut-/Weichteilinfektion) eingeteilt [59].

Schweregrad der Sepsis: Der Schweregrad der Sepsis wurde anhand der Kriterien der internationalen Sepsis Definitionskonferenz eingeteilt (**Tabelle 6-1, Tabelle 6-3**). Von diesen Kriterien wurde die Druck-adjustierte Herzfrequenz (PAR) sowie die Ratio  $pO_2/FiO_2$  nicht benutzt, da diese Daten nicht bei allen Patienten vorlagen.

**Tabelle 6-3      Organdysfunktionsparameter zur Diagnose einer schweren Sepsis**

Organsystem und Parameter	Organdysfunktion
renales System Kreatinin (Serum) (mg/dl)	>1,13
hepatisches System Bilirubin (Serum) (mg/dl)	>1,17
hämatologisches System Thrombozyten (1000/ $\mu$ l)	$\leq$ 120
neurologisches System Glasgow Coma Scale (GCS)	<15

Modifiziert nach Marshall et al.: Crit Care Med 1995

#### Antibiotische Therapie:

Die empirische Therapie war das Antibiotikum das als Erstes bei klinischem Verdacht auf eine Sepsis und nach Abnahme einer Blutkultur verabreicht wurde.

Die gezielte Therapie war die antibiotische Therapie die der Patient nach Eingang des mikrobiologischen Befundes mit Antibiogramm erhielt.

Eine Kombinationstherapie war die Gabe von mehreren Antibiotika zusammen als empirische oder gezielte Therapie.

Eine antibiotische Therapie wurde als korrekte Therapie gewertet, wenn der Patient zur Therapie der Sepsis ein Antibiotikum erhielt, das nach Antibiogramm in vitro aktiv war. Die Dauer bis zur in vitro aktiven Therapie war die Zeit zwischen Blutkulturabnahme und Verabreichung des korrekten Antibiotikums [60].

Mortalität: Als Endpunkt der Studie wurde die Krankenhausmortalität nach 30 Tagen gewählt. Am Tag 30 nach Abnahme der Blutkultur wurde jeder Patient entweder als Überlebender oder als Verstorbener klassifiziert und alle überlebenden Patienten dann zensiert.



### 2.3 Einteilung von Begleiterkrankungen bei Patienten mit Sepsis

Die Grunderkrankungen der Patienten wurden in folgende Kategorien eingeteilt: chronisch obstruktive Lungenkrankheit (COPD), Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz (NYHA II-IV), HIV Infektion, Hypertonie, Leberzirrhose, Leukämie, Niereninsuffizienz, Organtransplantation, solide Neoplasie und Sonstige.

Um die Schweregrade der Grunderkrankungen vergleichbar zu machen, wurden die Grunderkrankungen zum Zeitpunkt der Blutkulturabnahme nach dem Charlson Comorbidity Index gewichtet (**Tabelle 6-4**).

**Tabelle 6-4 Gewichteter Komorbiditätsindex zur Quantifizierung von Begleiterkrankungen**

Gewicht der Erkrankungen	Erkrankungen
1	Myokardinfarkt Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) periphere Gefäßerkrankung zerebrovaskuläre Gefäßerkrankung Demenz chronische Lungenerkrankung rheumatologische Erkrankung Ulzera leichte chronische Lebererkrankung Diabetes mellitus
2	Hemiplegie mittelschwere bis schwere Nierenerkrankung Diabetes mit Komplikationen solider Tumor Leukämie Lymphome
3	mittelschwere bis schwere Lebererkrankung
6	metastasierter solider Tumor AIDS

Nach Charlson et al.: J Chron Dis 1987

### 2.4 Erregernachweis und Resistenzuntersuchung

Die Blutkulturen wurden 7 Tage im Bactecsystem bebrütet. Bei Nachweis von Wachstum in der Blutkultur wurde ein Grampräparat angefertigt und das Resultat dem behandelnden Arzt mitgeteilt. Gleichzeitig wurden aerobe- und anaerobe Subkulturen auf bakteriologischen- oder bei Nachweis von Hefen mykologischen Standardnährmedien angelegt. Eine erste in vitro Resistenztestung ohne definierte Einsaatmenge wurde zum gleichen Zeitpunkt angelegt und am Folgetag dem behandelnden Arzt mitgeteilt.

Nach Wachstum der Erreger auf Festnährmedien wurden sie mittels biochemischer und morphologischer Standardtechniken identifiziert.

Ebenfalls nach Wachstum auf Festnährmedien wurde die in vitro Resistenztestung mittels Agardiffusion (nach DIN) inklusive MHK-Bestimmung (Etest) durchgeführt. Die Erreger wurden in empfindlich und resistent eingeteilt. Erreger mit nur intermediärer Empfindlichkeit gegen das Indikatorantibiotikum wurden ebenfalls als resistent gewertet.

Der § 23 des Infektionsschutzgesetzes wurde als Leitlinie zur Festlegung der wichtigsten Resistenzgruppen herangezogen. In Tabelle 6-5 sind die Erreger und Indikatorantibiotika aufgelistet. Erreger die gegen mehr als eine dieser Indikatorantibiotika resistent waren, wurden als ‚multiresistent‘ klassifiziert [61].

Methicillinresistenz bei Isolaten von *S.aureus* wurde durch Wachstum auf methicillinhaltigen Standardnährmedien (Konzentration von Oxacillin 6mg/l) nachgewiesen. Vancomycinresistenz wurde durch Wachstum von Enterokokken auf Vancomycinhaltigen Nährmedien (Konzentration von Vancomycin 8mg/l) nachgewiesen. Gentamicin high-level Resistenz wurde mittels Inhibition durch Plättchen mit 200µg Gentamicin bestimmt. Auf die Produktion von Breitspektrumbetalaktamasen wurde mittels Agardiffusion nach Vorgaben der CLSI gescreent. Bei verdächtigen Isolaten wurde ein Bestätigungstest (Etest) durchgeführt der die Abschwächung der in vitro Resistenz durch einen Betalaktamaseinhibitor prüft.

**Tabelle 6-5 Erreger mit besonderen Resistenzen nach § 23 des Infektionsschutzgesetzes**

Erreger	Indikatorantibiotikum	Abkürzung
<i>S.aureus</i>	Oxacillin Vancomycin, Teicoplanin Gentamicin Chinolon Gruppe IV Quinupristin/Dalfopristin Linezolid	MRSA
<i>E.faecium, E.faecalis</i>	Vancomycin, Teicoplanin Gentamicin high level Quinupristin/Dalfopristin (nur <i>E.faecium</i> )	VRE GRE
<i>E.coli</i> <i>Klebsiella</i> spp.	Cefotaxim, Ceftazidim Chinolon Gruppe II Amikacin Cefoxitin Piperacillin/Tazobactam Imipenem/Meropenem	ESBL Gyrasehemmerresistenz
<i>Enterobacter cloacae</i> <i>Citrobacter</i> spp. <i>Serratia marcescens</i>	Imipenem/Meropenem Chinolon Gruppe II Amikacin	
<i>Ps.aeruginosa</i> <i>A.baumannii</i>	Imipenem/Meropenem Chinolon Gruppe II Amikacin Ceftazidim Piperacillin/Tazobactam	
<i>S.maltophilia</i>	Chinolon Gruppe II Amikacin Ceftazidim Piperacillin/Tazobactam Cotrimoxazol	
<i>S.pneumoniae</i>	Penicillin (Oxacillin) Cefotaxim Erythromycin  Vancomycin Erythromycin Chinolon Gruppe IV	
<i>Candida</i> spp.	Fluconazol	

Modifiziert nach Bundesgesundheitsblatt (2000); 43:887-90

## 2.5 Statistik

Die Verteilung stetiger Parameter wurde mittels Median, Tief- und Höchstwerten dargestellt, bei Häufigkeiten Anzahl und Prozent.

Unterschiede in Häufigkeiten wurden mittels Chi<sup>2</sup> oder Fischers exaktem Test in Epi Info<sup>TM</sup> untersucht. Für kontinuierliche Werte wurde der nichtparametrische Wilcoxon-Test in JMP<sup>®</sup> angewendet.

Überlebensanalysen wurden mit der Methode von Kaplan-Meier in JMP<sup>®</sup> durchgeführt. Der Beobachtungszeitraum begann bei Abnahme der Blutkultur und endete mit dem Tod. Patienten die die Erkrankung überlebten, wurden bei Entlassung aus dem Krankenhaus oder 30 Tage nach Abnahme der Blutkultur zensiert.

Die Assoziation von Patientenfaktoren mit dem Überleben wurde mittels Überlebenskurven und log-Rank Test untersucht. Hazards ratios und 95% Konfidenzintervalle wurden dargestellt um die Stärke der Assoziation zu beschreiben.

Um eine unabhängige Assoziation mit dem Überleben zu prüfen wurden Faktoren die in univariaten Analysen signifikant mit dem Überleben assoziiert waren und plausibel waren in ein multivariates Cox Modell überführt.

Unterschiede in Gruppen wurden als signifikant angenommen bei Nachweis eines  $p < 0.05$  in einem zweiseitigem Test.



## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patienten und Grunderkrankungen

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes, wurden 175 Patienten mit 175 positiven Blutkulturen ausgewertet. Demographische Charakteristika der Patienten sind in Tabelle 6-6 zusammengefasst.

Das mittlere Alter der Patienten lag bei 59 Jahren (Spannbreite 18 – 88 Jahre). Es waren mehr männliche Patienten (n=105;60%) als weibliche Patienten (n=70;40%) betroffen.

Ein Drittel der Patienten (n=58;33%) hatte eine hämatologische Grunderkrankung. Ebenfalls häufig waren solide Neoplasien (n=24;14%), kardiale Erkrankungen (n=24;14%), Organtransplantationen (n=19;11%) und Leberzirrhose (n=17;10%). Nur 2% der Patienten (n=3;2%) hatte keine Grunderkrankung. Der mediane Charlson Score zur Gewichtung der Schwere der Grunderkrankungen betrug 2 (Spannbreite 0-13).

Zum Zeitpunkt der Blutkulturentnahme, befand sich ein Viertel der 175 Patienten in der Neutropenie (n=44;25%). Bei der Mehrzahl dieser Patienten kam es im Beobachtungsintervall zu einer Knochenmarksregeneration (n=32;73%). Fast alle neutropenen Patienten hatten als Grunderkrankungen eine Leukämie (n=40;91%). Es kamen bei den neutropenen Patienten jedoch auch Leberzirrhose (n=1;2%), HIV (n=2;5%) und solide Neoplasien (n=1;2%) als Grundleiden vor.

Die mittlere stationäre Aufenthaltsdauer der Patienten betrug 19 Tage (1-78 Tage). Die Aufenthaltsdauer vor Auftreten der Sepsis war 2 Tage (0-66 Tage) und Aufenthaltsdauer nach Auftreten der Sepsis 14 Tage (1-30 Tage).

Knapp die Hälfte der Patienten hatte eine nosokomial-erworbene Septikämie (n=83;47%). Die verbleibenden Patienten hatten etwas häufiger eine HCA-erworbene,(n=53;30%) als eine nonHCA-erworbene Septikämie (n=39;22%). Von den 83 Patienten mit nosokomial-erworbener Septikämie, erkrankte die Mehrzahl auf Normalstationen (n=66;80%) und weniger Patienten während eines Intensivstationaufenthalts (n=17;20%). Ein Viertel der Patienten wurde im Verlauf der Septikämie intensivpflichtig (n=46;25%).

**Tabelle 6-6 Demographische Charakteristika von 175 Patienten mit Erregernachweis in Blutkulturen**

<b>Alter<sup>1</sup></b>	59 (18-88)
<b>Geschlecht m/w<sup>2</sup></b>	105/70 (60/40)
<b>Grunderkrankung<sup>2</sup></b>	
Leukämie	58 (33)
solide Neoplasie	24 (14)
kardiale Erkrankungen <sup>3</sup>	24 (14)
Organtransplantation	19 (11)
chron. Lebererkrankungen	17 (10)
sonstige <sup>4</sup>	33 (19)
<b>Neutropen bei BK-entnahme<sup>2</sup></b>	44 (25)
davon Knochenmarksregeneration	32 (73)
<b>Aufenthaltsdauer<sup>5</sup></b>	
gesamt	19 (1-78)
vor Blutkultur	2 (0-66)
nach Blutkultur	14 (1-30)
<b>Erworben<sup>2</sup></b>	
nosokomial	83 (47)
davon ICU erworben	17 (20)
HCA	53 (30)
nonHCA	39 (22)
<b>Eintrittspforte<sup>2</sup></b>	
Respirationstrakt	31 (18)
Urogenitaltrakt	30 (17)
Abdomen	26 (15)
Fremdkörper	14 (8)
Haut	7 (4)
primäre Bakteriämie	67 (38)
<b>Schweregrad der Sepsis<sup>2</sup></b>	
Sepsis	120 (69)
schwere Sepsis	26 (15)
septischer Schock	29 (17)
<b>antimikrobielle Therapie<sup>2</sup></b>	
empirisch korrekt	128 (74)
im Verlauf korrekt	29 (17)
nie korrekt	16 (9)
<b>Krankenhausmortalität<sup>2</sup></b>	39 (22)

<sup>1</sup> Median (Höchst- und Tiefstwert)

<sup>2</sup> Anzahl (%)

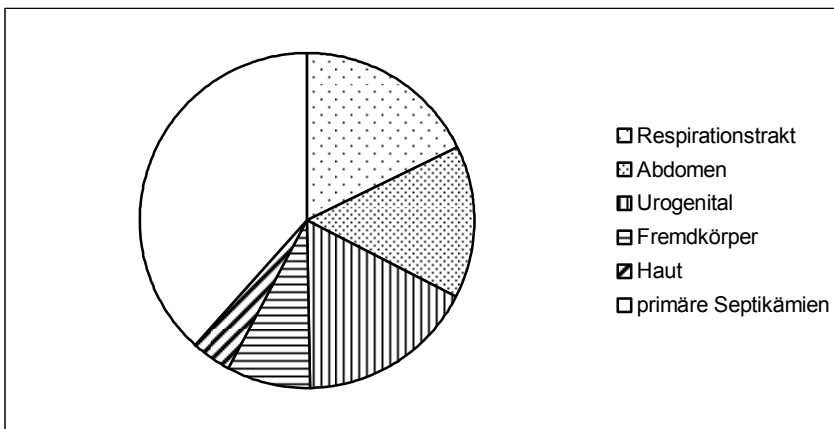
<sup>3</sup> kardiale Erkrankungen: arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz (NYHA II-IV)

<sup>4</sup> Niereninsuffizienz, HIV-Infektion, COPD, chronische Gastrointestinalerkrankungen (M. Crohn, chronisch intestinale Pseudoobstruktion, Kurzdarmsyndrom, Divertikulose, Refluxkrankheit), neurologische Erkrankungen (Multiinfarktsyndrom, Querschnittssyndrom, Epilepsie), keine Grunderkrankung

<sup>5</sup> Tage (min-max)

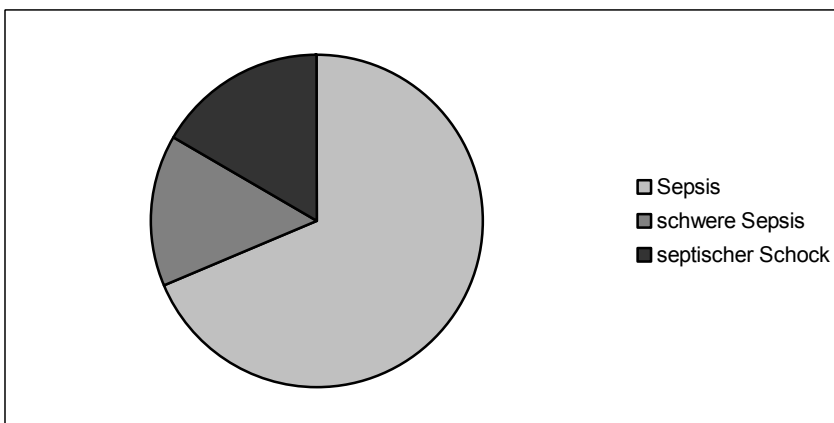
### 3.1.1 Eintrittspforte und Schwere der Sepsis

Eintrittspforten konnten in der Mehrzahl der Fälle identifiziert werden (n=108;62%). Bei den übrigen nicht-identifizierten Eintrittspforten handelte es sich somit um primäre Septikämien (n=67;38%). Die häufigsten Eintrittspforten waren der Respirationstrakt (n=31;18%), der Urogenitaltrakt (n=30;17%), das Abdomen (n=26;15%) sowie Fremdkörper (n=14;8%) (**Tabelle 6-6**). Somit waren jeweils ca. ein Drittel der Eintrittspforten hochrisiko Eintrittspforten (n=57;33%), intermediärrisiko Eintrittspforten (n=67;38%) und niedrigrisiko Eintrittspforten (n=51;29%) (**Abbildung 6-4**).



**Abbildung 6-4** Eintrittspforten der 175 positiven Blutkulturen (hochrisiko: gepunktet; niedrigrisiko: gestrichelt)

Von den 175 Patienten, lag zu fast gleichen Anteilen eine schwere Sepsis (n=26;15%) und ein septischer Schock vor (n=29;17%) (**Abbildung 6-5**).



**Abbildung 6-5** Schweregrad der Sepsis bei 175 Patienten mit positiver Blutkultur



### 3.1.2 Therapie der Sepsis

In Tabelle 6-7 ist eine Übersicht der am häufigsten zur empirischen Therapie verwendeten Antibiotika/Antimykotika.

**Tabelle 6-7 Empirische Therapie bei 175 Patienten mit Erregernachweis in der Blutkultur**

<b>Monotherapie<sup>1</sup></b>	<b>137 (78)</b>
Imipenem/Cilastatin	75 (43)
Piperacillin/Tazobactam	13 (7)
Ceftriaxon	10 (6)
Ciprofloxacin	8 (5)
Vancomycin	6 (3)
Levofloxacin	5 (3)
Ceftazidim	2 (1)
Sonstige Monotherapie <sup>2</sup>	18 (10)
<b>Kombinationstherapie<sup>1</sup></b>	<b>36 (21)</b>
β-Lactam + Glykopeptid	12 (7)
β-Lactam + Aminoglykosid	5 (3)
β-Lactam + β-Lactam	2 (1)
Sonstige Kombinationen <sup>3</sup>	17 (10)
<b>Keine Therapie<sup>1</sup></b>	<b>2 (1)</b>

<sup>1</sup>Anzahl (%)

<sup>2</sup>sonstige Monotherapie: Amikacin, Amphotericin, Cefuroxim, Clindamycin, Gentamicin, Linezolid, Metronidazol, Teicoplanin, Tigecyclin, Fluconazol, Voriconazol

<sup>3</sup>sonstige Kombinationen: 2-fach und 3-fach Kombinationen die nicht in die anderen Gruppen passen

Die Mehrzahl der Episoden wurde empirisch mit einer Monotherapie behandelt (n=137;78%). Die häufigsten Monotherapien waren Imipenem (n=75;43%), Piperacillin/Tazobactam (n=13;7%) und Ceftriaxon (n=10;6%).

Vancomycin mono wurde nur bei klinisch stabilen Patienten verabreicht, bei denen ein bestehender iv. Zugang als Eintrittspforte der Sepsis vermutet wurde. In zwei Fällen wurden keine Antibiotika gegeben, da in einem Fall der Patient sehr schnell verstarb und im anderen Fall lediglich eine Port-Explantation vorgenommen wurde.

Eine Kombinationstherapie wurde für ein Fünftel der Patienten gewählt (n=36;21%). Hierbei wurde am häufigsten ein  $\beta$ -Lactam mit einem Glykopeptid zusammen verabreicht (n=12;7%).

Bei nonHCA-erworbener Septikämie entschieden sich die behandelnden Ärzte in einem Drittel der Episoden für eine Kombinationstherapie (n=12;31%). Diese Kombinationen waren  $\beta$ -Laktam mit Gyrasehemmer (n=1), zwei  $\beta$ -Laktame (n=2), Metronidazol mit Gyrasehemmer (n=2),  $\beta$ -Laktam mit Aminoglykosid (n=2),  $\beta$ -Laktam mit Glykopeptid (n=3) und sonstige Kombinationen (n=2). Bei HCA- und nosokomial-erworbenen Septikämien wurden nur in einem Fünftel der Episoden mit einer Kombinationstherapie behandelt (HCA: n=9;17% bzw. nosokomial: n=15;18%) **(Tabelle 6-8)**.

**Tabelle 6-8 Anteil an empirischer Mono- oder Kombinationstherapie je nach nosokomial-, HCA- oder nonHCA-erworben**

	Monotherapie (%)	Kombinationstherapie (%)
nosokomial	67 (82)	15 (18)
HCA	43 (83)	9 (17)
nonHCA	27 (69)	12 (31)

Im Beobachtungszeitraum erhielt die Mehrzahl der Patienten mit der empirischen Therapie eine in vitro wirksame Therapie (n=128;74%) **(Tabelle 6-6)**. Bei knapp einem weiteren Fünftel der Patienten war die gezielte Therapie im Verlauf in vitro aktiv (n=29;17%). Davon waren nach Erhalt der Kulturergebnisse nach 48h insgesamt 83% der Therapien in vitro aktiv (n=143;83%), nach 72h insgesamt 85% (n=146;85%) und nach > 72h 88% (n=152;88%). Bei 5 Fällen der im Verlauf in vitro aktiven gezielten Therapien konnte der genaue Zeitpunkt der Umstellung nicht festgestellt werden. Insgesamt war dann bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten die empirische und/oder gezielte Therapie in vitro aktiv (n=157;91%). Bei

knapp einem Zehntel der Patienten wurde somit nie eine in vitro aktive Therapie gegeben (n=16;9%) (**Tabelle 6-9**). Der Median bis zum Erhalt einer in vitro aktiven Therapie betrug 2 Tage.

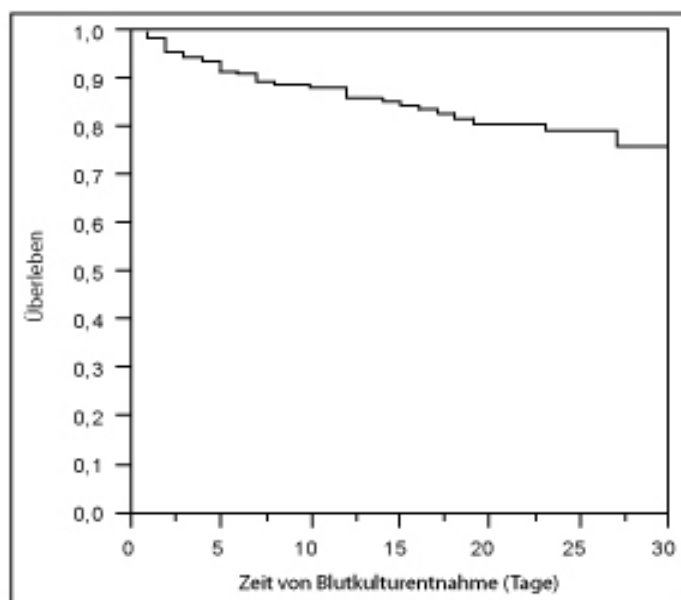
**Tabelle 6-9 Häufigkeit der in vitro aktiven empirischen und gezielten Therapie bei 173 Septikämien mit bekannter antibiotischen Therapie**

empirische Therapie in vitro aktiv <sup>1</sup>	128 (74)
gezielte Therapie in vitro aktiv <sup>1</sup>	29 (17)
innerhalb 48h	+ 15
innerhalb 72h	+ 3
nach 72h	+ 6
ohne Zeitangabe	+ 5
nie in vitro aktiv <sup>1</sup>	16 (9)

<sup>1</sup> Anzahl (%)

### 3.1.3 Überleben nach Sepsis

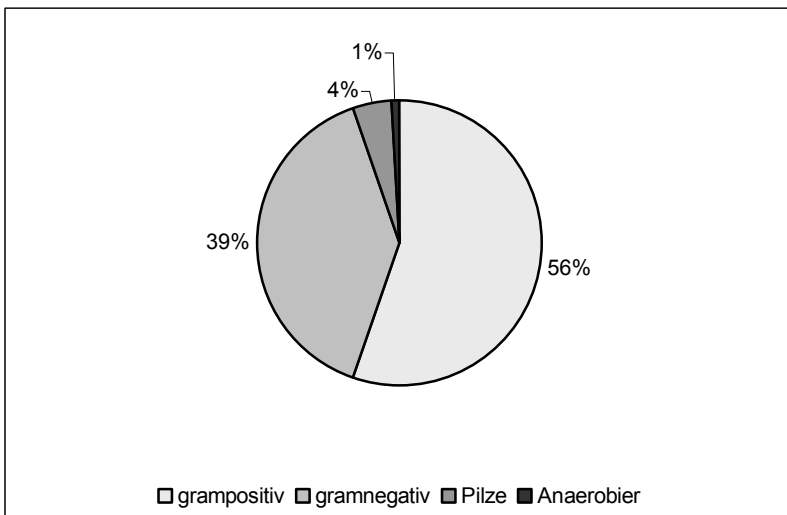
Im Beobachtungszeitraum überlebten über dreiviertel der Patienten (n=136;78%) und knapp ein Viertel der Patienten verstarb (n=39;22%) (**Abbildung 6-6**).



**Abbildung 6-6 Kaplan-Meier Kurve des Gesamtüberleben bei den 175 Patienten mit positiver Blutkultur**

### 3.2 Sepsiserreger und in vitro Resistenz

Es wurden bei etwas über der Hälfte der Episoden grampositive Erreger (n=97;56%) identifiziert. Gram-negative Erreger kamen etwas seltener vor (n=69;39%); Pilze (n=7;4%) und Anaerobier (n=2;1%) noch seltener (**Abbildung 6-7**).



**Abbildung 6-7** Verteilung der grampositiven, gramnegativen Erreger, Pilze und Anaerobier bei 175 Patienten mit positiver Blutkultur

Die drei häufigsten grampositiven Erreger waren *Staphylococcus aureus* (n=27;15%), Enterokokken (n=32;18%) und KNS (n=16;9%). Unter den Enterokokken war *Enterococcus faecium* (n=21;66%) doppelt so häufig wie *Enterococcus faecalis* (n=11;34%). Streptokokken, mit den vergrünenden Streptokokken (n=10;6%),  $\beta$ -hämolisierenden Streptokokken (n=6;3%) sowie *Streptococcus pneumoniae* (n=5;3%) kamen seltener vor (**Tabelle 6-10**).

Von den gramnegativen Bakterien wurden Enterobakterien deutlich häufiger (n=60;34%) isoliert als Nonfermenter (n=9;5%). Bei einem Viertel der Patienten mit positiver Blutkultur, war *E. coli* (n=44;25%) isoliert worden. Dieser war somit der häufigste Erreger überhaupt. *Klebsiella* spp. und *Pseudomonas aeruginosa* wurden jeweils bei 4% der Patienten isoliert (n=7;4%).

Pilze wurden selten nachgewiesen (n=7;4%), davon waren alle Hefepilze.

Anaerobier wurden noch seltener nachgewiesen (n=2;1%), davon waren alle *Bacteroides* spp..

Bei wenigen Patienten wurden Mischinfektionen mit verschiedenen Erregern nachgewiesen (n=21;12%).

**Tabelle 6-10 Erreger bei 175 positiven Blutkulturen**

Erreger	Anzahl (%)
<b>Grampositiv</b>	<b>97 (56)</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	27 (15)
<i>Enterococcus faecium</i>	21 (12)
KNS	16 (9)
andere Enterokokken	11 (6)
vergrünende Streptokokken	10 (6)
β-hämolsierende Streptokokken	6 (3)
Pneumokokken	5 (3)
sonstige grampositiv <sup>1</sup>	1 (<1)
<b>Gramnegativ</b>	<b>69 (39)</b>
<i>Escherichia coli</i>	44 (25)
sonstige Enterobakterien	9 (5)
<i>Klebsiella</i> spp.	7 (4)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7 (4)
sonstige Nonfermenter <sup>2</sup>	2 (1)
<b>Pilze</b>	<b>7 (4)</b>
<i>Candida albicans</i>	3 (2)
<i>Candida glabrata</i>	2 (1)
sonstige Hefen <sup>3</sup>	2 (1)
<b>Anaerobier</b>	<b>2 (1)</b>
<i>Bacteroides</i> spp.	2 (1)

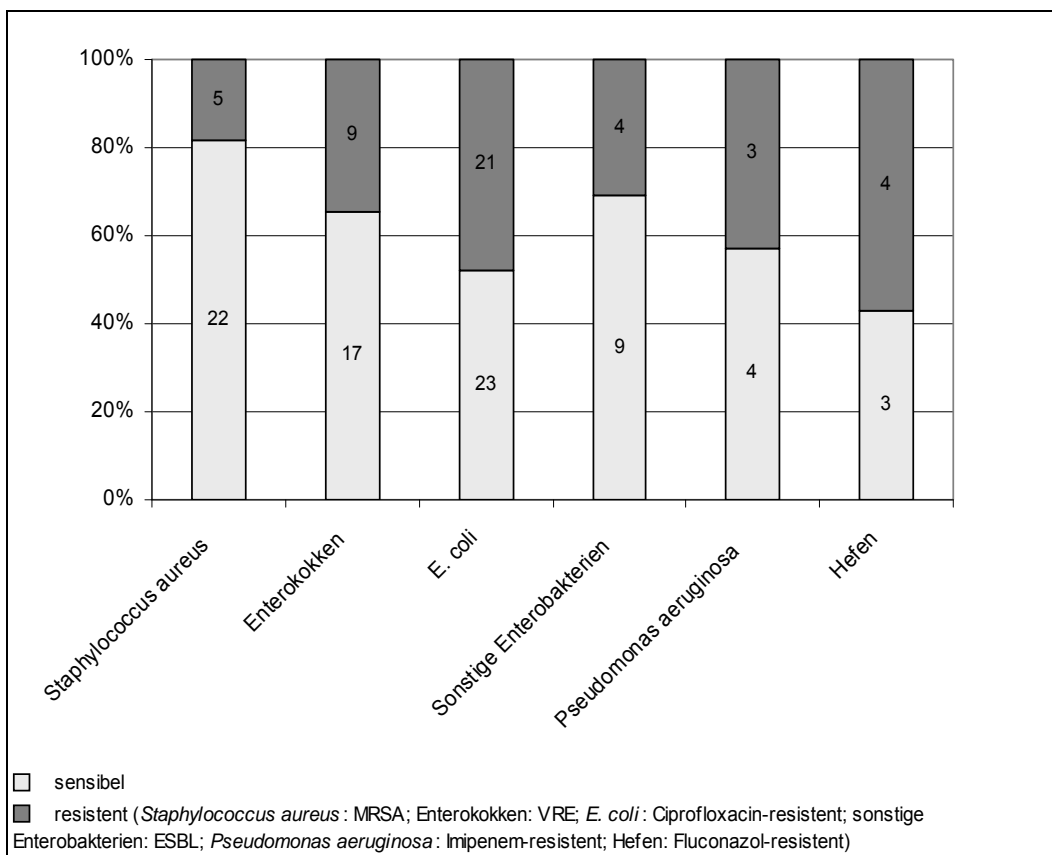
<sup>1</sup> sonstige grampositiv: *Bacillus* spp.

<sup>2</sup> sonstige Nonfermenter: andere Pseudomonaden, *Stenotrophomonas maltophilia*

<sup>3</sup> sonstige Hefen: *Candida tropicalis*, *Geotrichum* spp.

Bei über einem Drittel der Sepsisepisoden waren Erreger mit Resistenz gegen ein entsprechendes Indikatorantibiotikum nachweisbar (n=65;35%). Ciprofloxacin-resistente *E. coli* wurden insgesamt am häufigsten isoliert (n=21;32%). VRE (n=9;14%) sowie Gentamicin high-level resistente Enterokokken (n=6;9%) wurden ebenfalls häufig isoliert. MRSA (n=5;8%), ESBL (n=4;6%) und Fluconazol-resistente Hefen (n=4;6%) wurde eher seltener isoliert. Resistente Pneumokokken und

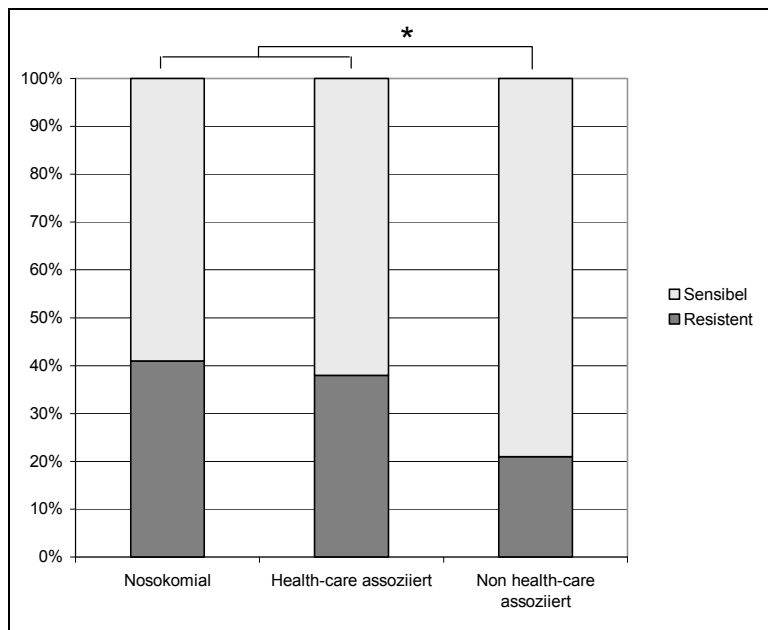
resistente *Pseudomonas aeruginosa* waren bei jeweils 5% der Patienten isoliert worden (n=3;5%) (**Abbildung 6-8**). Unter *Staphylococcus aureus* waren fast ein Fünftel MRSA (n=5;18%). Von den Enterokokken waren knapp die Hälfte resistent (n=15;47%), davon 60% VRE (n=9;60%) und 40% Gyrasehemmer high-level resistent (n=6;40%). Von den *E.coli* waren ebenfalls fast die Hälfte resistent (n=21;48%), davon alle Ciprofloxacin-resistent. Es gab in dem Untersuchungszeitraum keine *E.coli* mit ESBL-Resistenz. Bei den sonstigen Enterobakterien waren auch fast die Hälfte der Isolate resistent (n=7;44%), davon waren mehr ESBL (n=4;57%) als Ciprofloxacin-resistent (n=3;43%). Von den Pneumokokken waren über die Hälfte resistent (n=3;60%), davon alle Makrolid-resistent. Von den sonstigen Streptokokken waren wenige Isolate resistent (n=2;13%), davon ebenfalls alle Makrolid-resistent. *Pseudomonas aeruginosa* waren in knapp der Hälfte resistent (n=3;43%), davon alle Imipenem-resistent. Das eine Isolat an *Stenotrophomonas maltophilia* war multiresistent (n=1;100%). Bei Hefen waren über die Hälfte resistent (n=4;57%), davon alle Fluconazol-resistent (**Abbildung 6-8**).



## Abbildung 6-8 Anteil in vitro resistenter Stämme bei häufigen Sepsiserregern

### 3.2.1 Häufigkeit resistenter Erreger in Abhängigkeit vom Aquisitionsort der Sepsis

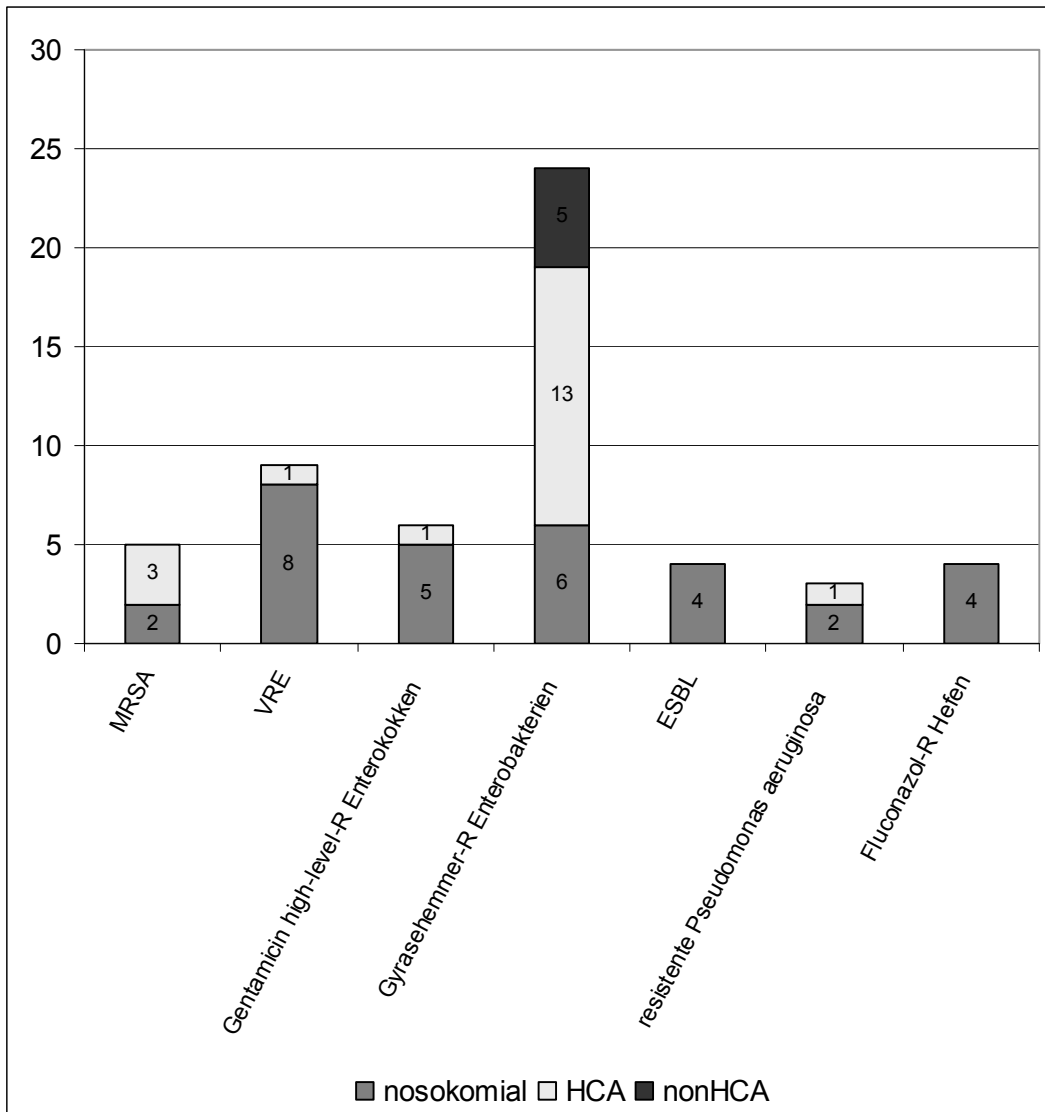
Resistente Erreger waren signifikant seltener bei nonHCA-erworbener Septikämie zu finden als bei nosokomial- oder HCA-erworbener Septikämie (21% vs. 41% oder 38%;  $p=0,03$ ) (**Abbildung 6-9**).



**Abbildung 6-9 Häufigkeit der in vitro resistenten und sensiblen Erreger je nach Aquisitionsort der Septikämie; \* $p=0,03$**

Bei nosokomial-erworbener Septikämie konnten alle resistenten Erreger isoliert werden. Die 4 ESBL und 4 Fluconazol-resistenten Hefen konnten nur bei nosokomial-erworbenen Infektionen isoliert werden. Bei nonHCA-erworbener Septikämie hingegen konnten nur Makrolid-resistente Pneumokokken ( $n=2;66\%$ ), sonstige resistente Streptokokken ( $n=1;50\%$ ) sowie Gyrasehemmer-resistente Enterobakterien ( $n=5;23\%$ ) isoliert werden. Mit bestimmten resistenten Erregern (MRSA, VRE, Gentamicin high-level resistente Enterokokken, ESBL, resistente Nonfermenter und resistente Hefen) war in diesem Patientenkollektiv somit nicht zu rechnen. Bei nosokomialen Septikämien war hingegen mit anderen Erregern (resistente Pneumokokken und sonstige Streptokokken, Gyrasehemmer-resistente

Enterobakterien) eher nicht zu rechnen. Die HCA-erworbenen Infektionen nahmen eine Mittelstellung an Häufigkeit resistenter Erreger ein (**Abbildung 6-10**).

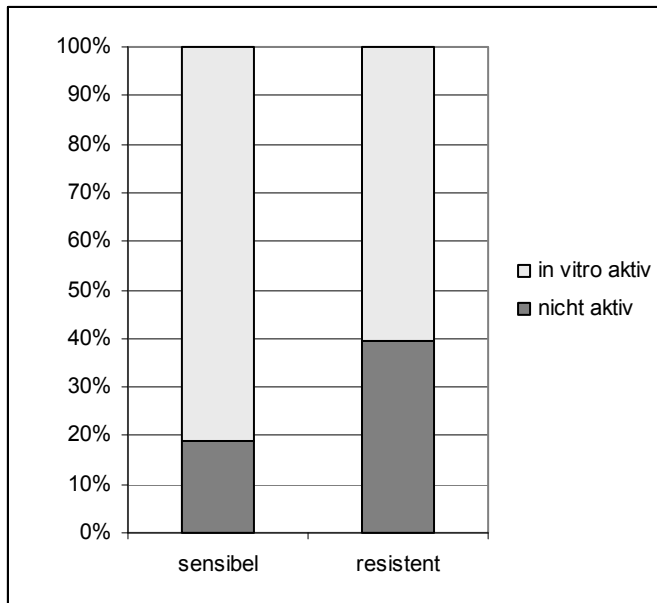


**Abbildung 6-10** Anzahl der wichtigsten resistenten Erreger bei nosokomial-, HCA- und nonHCA-erworbenen Septikämien

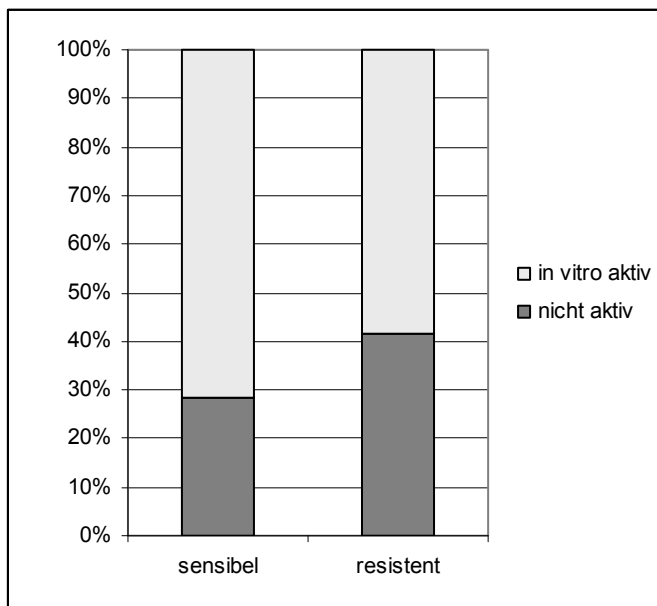
### 3.2.2 Einfluss der in vitro Resistenz auf die antimikrobielle Therapie

Bei Nachweis sensibler Erreger war die empirische Therapie signifikant häufiger in vitro aktiv als bei Nachweis resistenter Erreger (81% vs. 62%;  $p=0,004$ ) (**Abbildung 6-11**). Die Resistenzlage der Erreger hatte aber auf die gezielte Therapie keinen Einfluss (**Abbildung 6-12**).



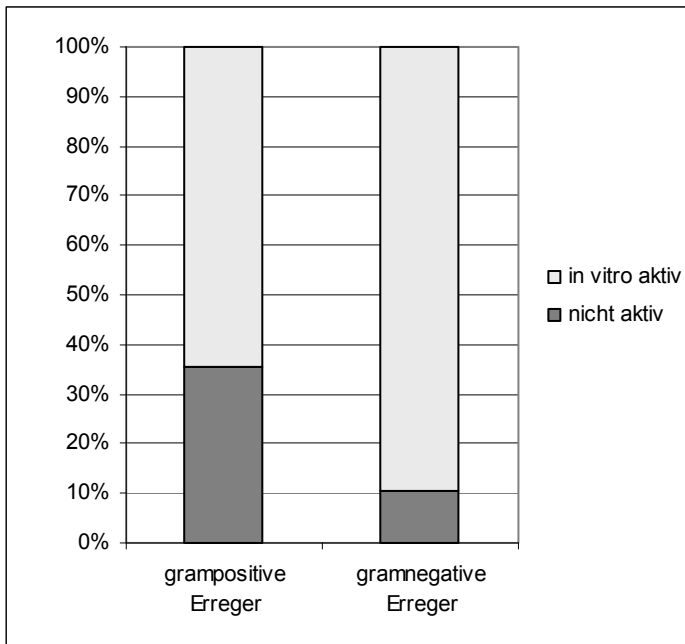


**Abbildung 6-11** Prozentualer Anteil in vitro aktiv bzw. inaktiver empirischer Therapie bei sensiblen und resistenten Erregern;  $p=0,004$



**Abbildung 6-12** Prozentualer Anteil in vitro aktiv bzw. inaktiver gezielter Therapie bei sensiblen und resistenten Erregern;  $p=n.s.$

Gramnegative Erreger wurden insgesamt signifikant häufiger mit einer empirisch in vitro aktiven Therapie behandelt als grampositive Erreger (90% vs. 65%;  $p=0,0002$ ) (**Abbildung 6-13**).



**Abbildung 6-13 Anteil in vitro inaktiver Therapien bei grampositiv und gramnegativen Erregern;  $p=0,0002$**

MRSA waren die einzigen resistenten Erreger die signifikant häufiger empirisch eine inaktive Therapie erhielten als die sensiblen Isolate (60% vs. 0%;  $p=0,003$ ). Auffallend bei den grampositiven Erregern war, dass Enterokokken, unabhängig von deren Resistenzlage, sehr häufig mit einer in vitro inaktiven empirischen Therapie behandelt wurden ( $n=21;68\%$ ) (**Tabelle 3-6**).

Bei den gramnegativen Keimen waren es vor allem Nonfermenter ( $n=4;57\%$ ), auch unabhängig von Resistenzlage, die eine empirisch in vitro inaktive Therapie erhielten.

Unter den Pilzen waren alle *Candida albicans* Isolate sensibel. Diese wurden in einem Drittel der Fälle mit einer empirisch inaktiven Therapie behandelt ( $n=1;33\%$ ), d.h. dieses Isolat wurde empirisch nicht antimykotisch behandelt. In der non-*Candida albicans* Gruppe waren alle Isolate resistent. Bei diesen wurde in dreiviertel der Fälle eine empirisch inaktive Therapie verabreicht ( $n=3;75\%$ ), davon in zwei Fällen auf Grund einer Resistenz und in einem Fall wurde empirisch kein Antimykotikum verabreicht (**Tabelle 3-6**).

**Tabelle 6-11 Häufigkeit der empirisch verabreichten, in vitro aktiven Therapien, bei 171 Septikämieepisodes (ohne Anaerobier) die mit einer antibiotischen Therapie behandelt wurden**

Erreger	empirische Therapie in vitro aktiv (%)	empirische Therapie in vitro nicht aktiv (%)
<b>grampositiv Gesamt</b>	<b>62 (65)</b>	<b>34 (35)</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (n=27)		
MSSA	22 (100)	0
MRSA	2 (40)	3 (60)
KNS	7 (47)	8 (53)
<i>E. faecium</i> (n=21)		
sensibel	1 (13)	7 (87)
VRE	1 (11)	8 (89)
GRE	2 (50)	2 (50)
<i>E. faecalis</i> (n=10)		
sensibel	5 (63)	3 (37)
GRE	1 (50)	1 (50)
<b>gramnegativ Gesamt</b>	<b>61 (90)</b>	<b>7 (10)</b>
<i>E. coli</i> (n=44)		
sensibel	23 (100)	0
Gyrasehemmer-R	19 (90)	2 (10)
Sonstige Enterobakterien (n=16)		
sensibel	8 (89)	1 (11)
Gyrasehemmer-R	3 (100)	0
ESBL	4 (100)	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=6)		
sensibel	3 (75)	1 (25)
Imipenem-R	0	1 (100)
Multi-R	0	1 (100)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (n=1)		
Multi-R	0	1 (100)
<b>Pilze Gesamt</b>	<b>3 (43)</b>	<b>4 (57)</b>
<i>Candida albicans</i> (n=3)		
sensibel	2 (67)	1 (33)
Sonstige Hefen (n=4)		
Fluconazol-R	1 (25)	3 (75)

### **3.3 Determinanten des Überlebens**

Überlebende Patienten waren signifikant älter als verstorbene Patienten (61 vs. 55 Jahre;  $p=0,04$ ). Das Geschlecht der Patienten war hingegen nicht signifikant mit einem letalen Ausgang assoziiert.

Bei kardialer Grunderkrankung verstarben mehr Patienten als bei anderen Grunderkrankungen ( $p=0,05$ ). Überlebende Patienten waren mittels gewichtetem Charlson Score kränker als verstorbene Patienten (2,5 bzw. 2,0). Auch bei Analyse verschiedener Subgruppen des Charlson Scores (<3 vs. >3 und 0 vs. 1-2 vs. 3-4 vs. >5), hatte der Schweregrad der Grunderkrankung keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Eine bestehende Neutropenie zum Zeitpunkt der Blutkulturentnahme, zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Die weitere Subgruppenanalyse der neutropenen Patienten zeigte aber, dass Patienten mit Knochenmarksregeneration signifikant seltener verstarben als Patienten bei denen keine Regeneration statt fand (100% vs. 8%;  $p<0,0001$ ).

**Tabelle 6-12 Faktoren die mit dem Überleben nach Diagnose einer Sepsis assoziiert sind**

	überlebt n=136 (78%)	verstorben n=39 (22%)	p-Wert
<b>Alter<sup>1</sup></b>	61	55	0,04
<b>Geschlecht<sup>2</sup></b>			
männlich	77 (73)	28 (27)	n.s.
weiblich	59 (84)	11 (16)	
<b>Grunderkrankung<sup>2</sup></b>			
Leukämie	47 (81)	11 (19)	0,05
solide Neoplasie	17 (71)	7 (29)	
kardiale Erkrankungen	12 (50)	12 (50)	
Organtransplantation	17 (89)	2 (11)	
chron. Lebererkrankung	15 (88)	2 (12)	
sonstige	28 (85)	5 (15)	
<b>Schwere der Grunderkrankung (Charlson Score)<sup>2</sup></b>			
< 3	68 (76)	21 (24)	n.s.
> 3	68 (79)	18 (21)	
Median	2,5	2	n.s.
<b>Neutropenie bei BK-Entnahme<sup>2</sup></b>			
Ja	35 (80)	9 (20)	n.s.
Nein	101 (77)	30 (23)	
<b>Knochenmarksregeneration<sup>2</sup></b>			
Ja	34 (94)	2 (8)	< 0,0001
Nein	0 (0)	8 (100)	
<b>Endokarditis<sup>2</sup></b>			
Ja	8 (62)	5 (38)	n.s.
Nein	128 (79)	34 (21)	
<b>Aufenthaltsdauer<sup>3</sup></b>			
Gesamt	21,5	12	0,05
vor Blutkultur	1	2	n.s.
nach Blutkultur	16	6	0,05
<b>Erworben<sup>2</sup></b>			
nosokomial	57 (69)	26 (31)	0,007
HCA	43 (81)	10 (19)	
nonHCA	36 (92)	3 (8)	
<b>Intensivstation erworben<sup>2</sup></b>			
Ja	15 (68)	7 (32)	n.s.
Nein	121 (79)	32 (21)	
<b>Eintrittspforte<sup>2</sup></b>			
hohes Risiko	36 (63)	21 (37)	0,002
niedriges Risiko	100 (85)	18 (15)	

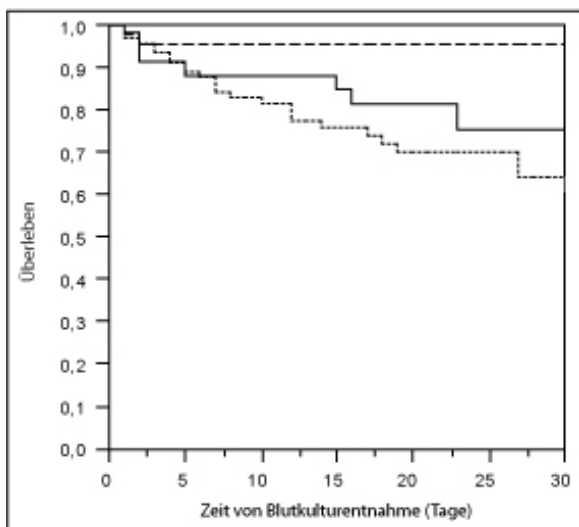
<b>Schweregrad der Sepsis<sup>2</sup></b>			
Sepsis	111 (93)	9 (7)	
schwere Sepsis	15 (58)	11 (42)	
septischer Schock	10 (34)	19 (66)	<0,0001
<b>resistenter Erreger<sup>2</sup></b>			
Ja	47 (76)	15 (24)	
Nein	89 (79)	24 (21)	n.s.
<b>Therapie<sup>2</sup></b>			
empirisch in vitro aktiv	105 (81)	25 (19)	0,09
gezielt (im Verlauf) in vitro aktiv	24 (83)	5 (17)	
gezielt nie in vitro aktiv	7 (44)	9 (56)	0,002

<sup>1</sup> Median (Jahren)

<sup>2</sup> Anzahl (%)

<sup>3</sup> Median (Tagen)

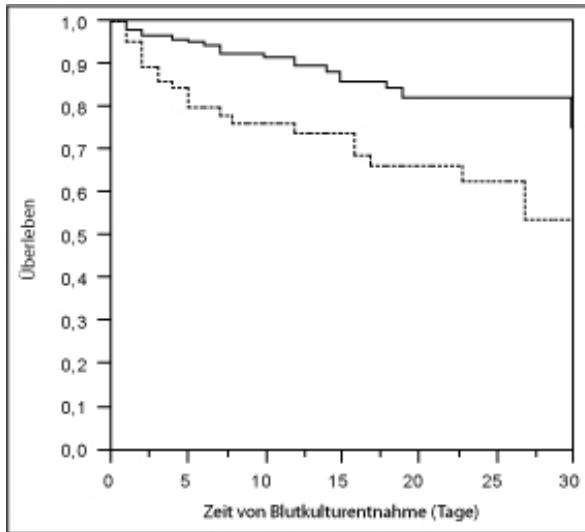
Bei nonHCA-erworbener Septikämie verstarben die Patienten signifikant seltener als bei HCA- oder nosokomial-erworbener Septikämie (8% vs. 19% vs. 31%; p=0,007) (**Abbildung 6-14**). Patienten die die Septikämie auf Normalstation erwarben verstarben fast genauso häufig wie Patienten die die Septikämie auf Intensivstation erwarben (21% vs. 32%; p=n.s.).



**Abbildung 6-14** Überleben nach nosokomial-, HCA- und nonHCA-erworbener Septikämie; log rank 0,007 (nosokomial: gepunktet, HCA: solide, nonHCA: gestrichelt)

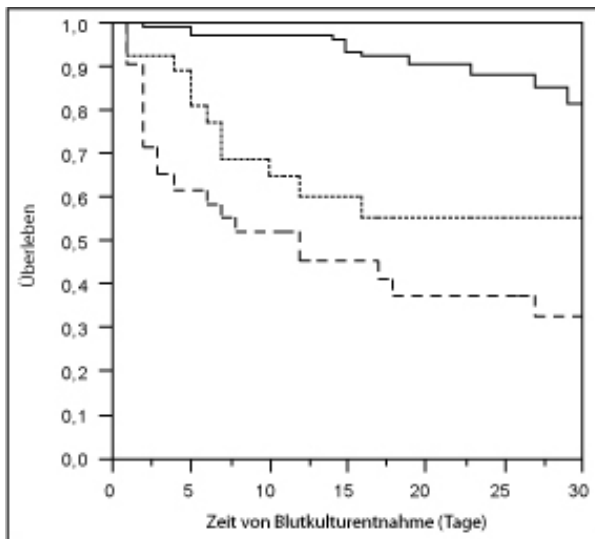
Konnte als Eintrittspforte der Respirationstrakt oder das Abdomen nachgewiesen werden, so zeigte sich eine mehr als doppelt so hohe Mortalität wie bei den anderen

Eintrittspforten (Urogenitaltrakt, Haut-/Weichteilinfektionen, Fremdkörper, primäre Septikämien) (37% vs. 15%;  $p=0,002$ ) (**Abbildung 6-15**).



**Abbildung 6-15 Überleben nach Eintrittspforte der Sepsis; log rank 0,002**  
(niedriges Risiko: durchgezogene Linie, hohes Risiko: gepunktete Linie)

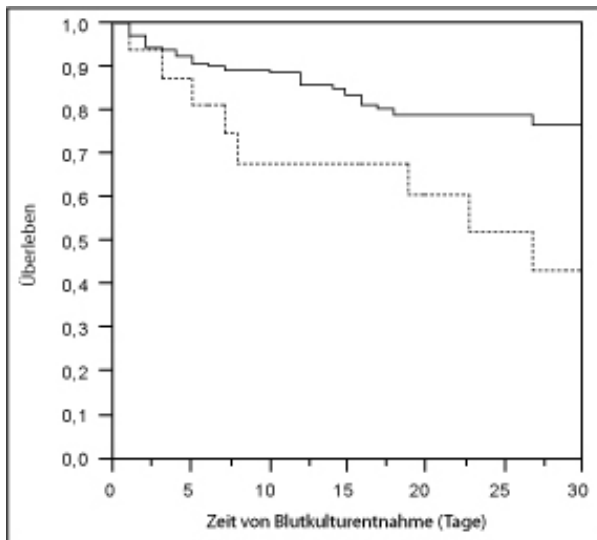
Patienten die eine schwere Sepsis oder einen septischen Schock erlitten, hatten eine signifikant höhere Mortalität als Patienten mit einfacher Sepsis (42% vs. 66% vs 7%;  $p<0,0001$ ) (**Abbildung 6-16**).



**Abbildung 6-16 Überleben nach Schweregrad der Sepsis; log rank <0,0001**  
(Sepsis: durchgezogene Linie, schwere Sepsis: gepunktete Linie, septischer Schock: gestrichelte Linie)

Resistenz der Erreger gegen die Indexantibiotika zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität.

Eine in vitro inaktive empirische Therapie hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität. Jedoch, bei während des gesamten Beobachtungszeitraums in vitro inaktiver gezielter Therapie, verstarben signifikant mehr Patienten als wenn diese Therapie in vitro korrekt war (56% vs.17%;  $p=0,002$ ) (**Abbildung 6-17**).



**Abbildung 6-17** Überleben in Abhängigkeit von der gezielter Therapie; log rank 0,002  
(in vitro aktiv: solide, nicht aktiv: gepunktet)

Die wichtigsten Faktoren die mit dem Überleben einer Septikämie assoziiert sind, sind die folgenden. Die empirische Therapie war bei Nachweis sensibler Erreger signifikant häufiger aktiv als bei Nachweis resistenter Erreger ( $p=0,004$ ). Die empirische Therapie hatte auf die Krankenhausmortalität keinen signifikanten Einfluss. Bei einer aktiven gezielter Therapie jedoch, verstarben signifikant weniger Patienten, als wenn diese Therapie inkorrekt war (HR 1,92; KI 1,24-2,84). Die Eintrittspforte hatte einen negativen Einfluss auf die Krankenhausmortalität, wenn diese aus dem Respirationstrakt oder Abdominalbereich stammte (HR 1,64; KI 1,13-2,42). Kardiale Grunderkrankungen (HR 1,95; KI 1,28-2,96) und fehlende Knochenmarksregeneration (HR 7,15; KI 4,05-12,89) waren ebenfalls unabhängig mit einer erhöhten Krankenhausmortalität verbunden (**Tabelle 3-8**).



**Tabelle 6-13 Mit letalem Ausgang der Sepsis unabhängig assoziierte Faktoren (Cox Modell)**

	Univariat <sup>1</sup>	Multivariat <sup>1,2</sup>
keine Knochenmarksregeneration	3,24 (2,1-4,8)	7,15 (4,05-12,89)
kardiale Grunderkrankung	1,95 (1,36-2,72)	1,95 (1,28-2,96)
gezielte Therapie nie korrekt	1,61 (1,08-2,30)	1,92 (1,24-2,84)
hochrisiko Eintrittspforte	1,62 (1,18-2,23)	1,64 (1,13-2,42)

<sup>1</sup> hazards ratio (HR) (95% KI)

<sup>2</sup> adjustiert für alle Faktoren im endgültigen Modell

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die Epidemiologie und die antiinfektive Therapie von Septikämien mit positiven Blutkulturen an einer Universitätsklinik untersucht. Der Einfluss von Grunderkrankungen, der empirischen antiinfektiven Therapie, der Schwere der Sepsis, und von dem Vorhandensein von Erregern mit besonderen Resistenzen auf das Überleben im Krankenhaus wurde untersucht.

Zu den häufigsten Grunderkrankungen der Patienten gehörten akute Leukämien (n=58;33%), solide Neoplasien (n=24;14%), kardiale Vorerkrankungen (n=24;14%) sowie Organtransplantationen (n=19;11%) und chronische Lebererkrankungen (n=17;10%). Knapp die Hälfte der Septikämien war im Krankenhaus erworben worden (n=83;47%).

Die häufigsten Eintrittspforten waren der Respirationstrakt (n=31;18%), der Urogenitaltrakt (n=30;17%) sowie das Abdomen (n=26;15%), während sich bei 38% keine Eintrittspforte sichern ließ. Bei 15% der Patienten war die Sepsis durch ein Organversagen, bei 17% durch einen Schock verkompliziert. Die häufigsten grampositiven Erreger waren *Staphylococcus aureus* (n=27;15%), Enterokokken (n=32;18%) sowie KNS (n=16;9%). Der häufigste gramnegative Erreger war *E. coli* (n=44;25%). Dieser war insgesamt auch der am häufigsten isolierte Erreger.

Resistenz gegen ein Indikatorantibiotikum war bei 35% der Isolate nachweisbar. *Staphylococcus aureus* war in knapp einem Fünftel ein MRSA (n=5;18%); Enterokokken in 60% ein VRE (n=9;60%). *E. coli* war in knapp der Hälfte der Isolate Gyrasehemmer-resistent (n=21;48%), in keinem Fall ein ESBL. Andere Enterobakterien waren in 57% ein ESBL (n=4;57%). *Pseudomonas aeruginosa* war in knapp der Hälfte der Isolate Imipenem-resistent (n=3;43%). Hefen (nur non *Candida albicans*) waren in über der Hälfte der Isolate Fluconazol-resistent (n=4;57%).

Resistente Erreger wurden bei nosokomial- und HCA-erworbener Septikämie signifikant häufiger isoliert als bei nonHCA-erworbener Septikämie (38% und 41% vs. 21%; p=0,03). Alle resistenten Erregergruppen konnten bei nosokomial-erworbener Septikämie isoliert werden (ESBL und Fluconazol-resistente Hefen nur nosokomial). Bei nonHCA-erworbener Septikämie konnten nur Makrolid-resistente Pneumokokken und Gyrasehemmer-resistente Enterobakterien isoliert werden. Bei HCA-erworbener

Septikämie konnten MRSA, VRE, Gyrasehemmer-resistente Enterobakterien sowie resistente Nonfermenter isoliert werden.

Die meisten Patienten (n=75;43%) erhielten als empirische Therapie ein Carbapenem. Als Kombinationstherapie wurde am häufigsten ein  $\beta$ -Lactam in Verbindung mit einem Glykopeptid (n=12;7%) oder einem Aminoglykosid (n=5;3%) zusammen verabreicht. Bei 74% der Episoden war die empirisch ausgewählte Therapie in vitro aktiv. Die empirische Therapie war bei Nachweis von sensiblen Erregern signifikant häufiger korrekt als bei Nachweis von resistenten Erregern (81% vs. 62%; p=0,004). Die Krankenhausmortalität betrug 22% (n=39;22%).

Folgende Faktoren waren unabhängig mit einem letalen Ausgang nach Septikämie assoziiert: fehlende Knochenmarksregeneration (HR 7,15; KI 4,05-12,89); kardiale Vorerkrankung (HR 1,95; KI 1,28-2,96), eine in vitro inaktive gezielte Therapie (HR 1,92; KI 1,24-2,84) sowie eine Eintrittspforte mit hohem Risiko (Respirationstrakt und Abdominalbereich) (HR 1,64; KI 1,13-2,42).

#### 4.1 Epidemiologie von Septikämien

Das Frankfurter Patientenkollektiv hatte in beiden Studienjahren (1993 und 2006) einen höheren Anteil an hämatologischen Patienten (33% bzw. 35%) als in anderen Studien beschrieben (Kollef 13%, Rojo 20%) (**Tabelle 4-1**). Als Zentrum der Maximalversorgung, behandelt die Frankfurter Universitätsklinik besonders häufig auch hämatologische Hochrisiko-Erkrankungen. Diese risikoreichen Therapien (z.B. Stammzelltransplantationen) bringen zusätzlich zu der Erkrankung ein deutlich erhöhtes Infektionsrisiko mit sich. So sind es vor allem hämatologische Patienten die an einer Sepsis erkranken.

Wenn die Anzahl der HCA- und nonHCA-erworbenen Septikämien zusammen gezählt wird, so waren in Frankfurt im Jahr 2006 signifikant weniger Septikämien nosokomial-erworben als im Jahr 1993 (2006: 47% vs. 1993: 60,5%; p=0,009). Neuere Studien anderer Arbeitsgruppen zeigen einen ähnlichen Anteil nosokomial-erworbener Septikämien wie die aktuelle Frankfurter Studie (33% bis 46% nosokomial-erworben) (**Tabelle 4-1**). Die höheren Anteile nosokomial-erworbener Septikämien in älteren Studien kommen dadurch zustande, dass zu dem Zeitpunkt

Patienten später entlassen wurden als heute. Heute werden Patienten früher entlassen und werden dann mit HCA-erworbener Septikämie erneut aufgenommen.

In Frankfurt sowie in vielen Publikationen sind die drei häufigsten Eintrittspforten der Respirationstrakt (18%), der Gastrointestinaltrakt (15%) und der Urogenitaltrakt (17%) (**Tabelle 4-1**). Abweichend von den meisten anderen Studien, gab es in dieser Studie relativ selten Fremdkörper (vor allem ZVK und Port) assoziierte Septikämien (8%). Andere Studien geben mit 17% bis 35% deutlich höhere Zahlen an [8, 40, 62-64]. Ein möglicher Grund für diese Diskrepanz könnten gute hygienische und prophylaktische Maßnahmen sein. Ports werden in der Hämatologie z.B. routinemäßig mit Targocid geblockt. Desweiteren sind KNS und andere Hautkeime meist die Ursache solcher Infektionen. Durch die Forderung von mindestens zwei konsekutiv positiven Blutkulturen mit gleichem Erreger, sind viele dieser Infektionen (eher Kontaminationen) nicht miterfasst worden.

Der Anteil von 15% schwerer Septikämien sowie 17% septischer Schocks ist ähnlich wie Zahlen anderer vergleichbarer Studien (Intensiv und Normalstationen eingeschlossen) (**Tabelle 4-1**). Studien die z.B. nur Intensivstation-erworbene Septikämien beinhalten, haben mit 32% bis 40% einen deutlich höheren Anteil (ca. doppelt so hoch) schwerer Septikämien und septischer Schocks [65, 66].

**Tabelle 6-14 Epidemiologische Daten vergleichbarer prospektiv monozentrischer Studien mit 1-Jahres Studiendauer<sup>1</sup>**

	Frankfurt 2005-6	Frankfurt 1993 <sup>5</sup>	Kollef 1999 <sup>6,8</sup>	Laffer 2000 <sup>7</sup>	Rojo 1999 <sup>8</sup>
<b>Patienten</b>	175	220	655	297	349
Alter <sup>2</sup>	59 (18-88)		58 (13-105)	61	
Geschlecht m/w <sup>3</sup>	60/40	55/45	49/51	59/41	64/36
<b>Grunderkrankungen<sup>3</sup></b>					
Leukämie	33	35	13 <sup>9</sup>		20
solide Neoplasie	14				
kardiale Erkrankungen	14		22		28
Organtransplantation	11	8,5			
chron. Lebererkrankungen	10	1			9
sonstige	19	55	65		43
<b>Neutropen bei BK-Entnahme<sup>3</sup></b>	25				
davon KM-Regeneration	73				
<b>Erworben<sup>3</sup></b>					
nosokomial	47	60	33	42	46
davon auf Intensiv erworben <sup>3</sup>	20				
HCA	39	40 <sup>10</sup>	67 <sup>10</sup>	57 <sup>10</sup>	54 <sup>10</sup>
nonHCA	22				
<b>Eintrittspforte<sup>3</sup></b>					
Respirationstrakt	18	8	63		11
Urogenitaltrakt	17	3	24		17
Abdomen	15	4	13		11
Fremdkörper	8	7			
Haut	4	4	8		
primäre Septikämien	38	66	23	25	43
<b>Schweregrad der Sepsis<sup>3</sup></b>					
Sepsis	69		64		72
schwere Sepsis	15		28		28 <sup>12</sup>
septischer Schock	17	29	23		
<b>antimikrobielle Therapie<sup>3</sup></b>					
empirisch korrekt	74	83 <sup>11</sup>	74		82 <sup>11</sup>
im Verlauf korrekt	17				
nie korrekt	9	17	26		9
<b>Krankenhausmortalität<sup>3</sup></b>	22	14	16	18	23

<sup>1</sup> wenn die Studie über mehrere Jahre ging, wird nur das letzte Jahr hier dargestellt

<sup>2</sup> Jahre (Höchst-Tiefstwert)

<sup>3</sup> %

<sup>4</sup> Tage (min-max)

<sup>5</sup> nur das Jahr 1993

<sup>6</sup> 8 Monate Studienzeit

<sup>7</sup> nur das Jahr 1997

<sup>8</sup> Mehrfachnennung möglich

<sup>9</sup> alle maligne Erkrankungen

<sup>10</sup> HCA + nonHCA

<sup>11</sup> keine Unterscheidung zwischen empirisch oder gezielte Therapie

<sup>12</sup> keine Unterscheidung zwischen schwerer Sepsis und septischem Schock

Die empirische Therapie war mit 74% in vitro aktiver Therapien sehr häufig korrekt. In anderen Publikationen werden Zahlen zwischen 44% und 83% empirisch in vitro aktiver Therapien beschrieben (**Tabelle 4-1**) [67-69]. Im Frankfurter Kollektiv ist der hohe Anteil empirisch korrekter Therapien durch den sehr häufigen Einsatz an Breitspektrum-Antibiotika (43% Imipenem als empirische Therapie) zu erklären.

In der vorliegenden Studie war der Anteil korrekter empirischer Therapien niedriger als in der Voruntersuchung von 1993 (74% vs. 83%) [70]. Ursache dessen ist am ehesten die Zunahme resistenter Erreger (vor allem Gyrasehemmer-resistente Enterobakterien und Carbapenem-resistente Nonfermenter) in der Zwischenzeit. Die PEG-Studie verzeichnet für Ciprofloxacin-resistente *E.coli* zwischen den Jahren 1995 und 2004 einen Anstieg von 5,2% auf 21,9% [28]. Die GENARS-Studie zeigt bei *Pseudomonas aeruginosa* ebenfalls einen Anstieg von 16,2% auf 19,2% [71]. Frankfurt hatte jetzt im Vergleich zu diesen Studien sogar noch höhere Anteile Ciprofloxacin-resistente Enterobakterien (48%), sowie Imipenem-resistente Nonfermenter (43%) (**Tabelle 4-3**). Diese Überlegung, dass es vor allem durch die Zunahme resistenter Erreger zu mehr inkorrekten Therapien kam, kann dadurch bestätigt werden, dass in der aktuellen Studie bei resistenten Erregern die verabreichte empirische Therapie signifikant häufiger inkorrekt war als bei sensiblen Erregern (62% vs. 81%;  $p=0,004$ ). Dieses Ergebnis bestätigt zudem die Ergebnisse auch zahlreicher anderer Autoren [40-42, 72].

Gramnegative Erreger waren signifikant häufiger mit einer in vitro aktiven empirischen Therapie behandelt worden als grampositive Erreger (90% vs. 65%;  $p=0,0002$ ). Gramnegative Erreger sind in der Regel virulenter [73, 74]. Diese Erreger sollten (und wurden in Frankfurt) möglichst schon mit der empirischen Therapie abgedeckt sein. Dass in Frankfurt eher die weniger virulenten grampositiven Erreger mit einer empirisch inaktiven Therapie behandelt wurden, ist ein Grund dafür, dass in der Folge ein signifikanter Einfluss der Resistenzlage auf die gezielte Therapie nicht gefunden werden konnte. Auffallend war außerdem, dass Enterokokken – unabhängig von deren Resistenzlage- zu 68% mit einer empirisch inaktiven Therapie behandelt wurden. Diese Erreger wurden auch durch die gezielte Therapie nur in 48% korrekt behandelt. Diese Erreger werden durch die gebräuchlichen Antibiotika nicht erfasst. Da diese Erreger jedoch weniger virulent sind als Gramnegative, hatte dies auf die Mortalität keinen signifikanten Einfluss.

Die Krankenhausmortalität unter den Septikämiepatienten betrug 22%. In der Literatur werden Krankenhausmortalitäten zwischen 15,6% und 56% beschrieben [23, 36, 65, 75, 76]. Eine Mortalität von 22% liegt somit eher im unteren Bereich. Dies liegt vor allem an den 74% korrekten empirischen Therapien. Außerdem sind die Studien mit höherer Mortalität meist auf Intensivstationen oder nur mit schweren Verlaufsformen durchgeführt worden. In diesen Fällen kommt zwangsläufig eine höhere Mortalität zustande. Studien mit ähnlichem Patientenkollektiv wie in Frankfurt zeigen eine ähnliche Mortalität um die 20% (**Tabelle 4-1**).

Die Grunderkrankung zeigte einen negativen Einfluss auf das Überleben der Septikämiepatienten ( $p=0,05$ ). Dies bestätigt die Ergebnisse zahlreicher anderer Studien [77-81]. Es waren aber nur kardiale Grunderkrankungen, die auch einen unabhängigen negativen Einfluss auf das Überleben hatten (HR 1,95; KI 1,28-2,96). In der Arbeit von Scott et al. [82] waren kardiale Vorerkrankungen ebenfalls mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden. Dass kardiale Grunderkrankungen einen unabhängigen Einfluss auf die Mortalität septischer Patienten haben, ist eine neue Erkenntnis. Bisher wurden z.B. Leberzirrhose und Leukämien als unabhängige Faktoren identifiziert [66, 83]. Allerdings ist der Einfluss kardialer Erkrankungen auf die Mortalität eher durch das Alter der kardial-erkrankten Patienten zu erklären. Es gab signifikant häufiger über 60 jährige Patienten mit kardialen Vorerkrankungen als über 60 jährige Patienten mit z.B. hämatologischen Erkrankungen (83% vs. 33%;  $p < 0,0001$ ). Die älteren kardial-erkrankten Patienten sind vermutlich multimorbide und haben deshalb eine erhöhte Sterblichkeit [84, 85].

Eine Neutropenie zum Zeitpunkt der Blutkulturentnahme hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Mortalität. Bei weiterer Subgruppenanalyse der neutropenen Patienten, hatten hiervon Patienten ohne Knochenmarksregeneration ein von anderen Faktoren unabhängiges 7-fach erhöhtes Risiko an der Sepsis zu versterben (HR 7,15; KI 4,05-12,89). Es gibt mehrere Studien, die durch Multivariatanalyse ebenfalls den unabhängigen Einfluss einer Neutropenie auf die Mortalität zeigen konnten [23, 83]. Diese immunsupprimierten Patienten bedürfen somit einer besonders intensivierten Betreuung zur Vermeidung einer Sepsis. Prophylaktische Antibiotikagaben (namentlich Gyrasehemmer) sind hier berechtigt. Diese sollten jedoch zeitlich begrenzt sein und nur bei diesen Patienten durchgeführt werden um die Gefahr der weiteren Resistenzbildung bakterieller Erreger zu

verringern. Diese Resistenzbildung als Folge des Einsatzes von Gyrasehemmern ist beim Vergleich der Häufigkeiten Gyrasehemmer-resistenter Erreger in verschiedenen Studien deutlich zu sehen. In der aktuellen Frankfurter Studie gab es 48% Gyrasehemmer-resistente *E. coli*, während es z.B. in der GENARS-Studie nur 20,2% gab. Diese hohe Zahl liegt am ehesten an den vielen hämatologischen Patienten mit prophylaktischer Gyrasehemmereinnahme. Die Gabe von G-CSF bei Patienten mit voraussichtlich verlängerter (mindestens 5 Tage) Neutropenie ist eine weitere sinnvolle Maßnahme [86, 87].

Ein signifikanter Einfluss des Schweregrades der Grunderkrankung auf die Mortalität konnte nicht entdeckt werden. Auf den ersten Blick erscheint dies ein erstaunliches und der gängigen Meinung widersprechendes Ergebnis zu sein. Es existieren eine Reihe scores zur Stratifizierung von Grunderkrankungen, wobei die gängigsten der McCabe & Jackson Score und der Charlson Score sind [88, 89]. Sowohl in Studien die den Charlson Score als auch die den McCabe & Jackson Score benutzten, konnte ein signifikanter Unterschied in Mortalität zwischen den Schweregraden festgestellt werden [90]. Es scheint jedoch, dass der Einfluss der Schweregrade der Grunderkrankungen eventuell nur auf bestimmte Patientenkollektive oder Erreger zutrifft. Die Gruppe von Scott et al. [82] untersuchte z.B. nur Patienten mit kardialen Vorerkrankungen und die Gruppe von Martinez-Odriozola et al. [80] nur Septikämien mit *Enterococcus faecium*. Im Frankfurter Patientenkollektiv wurden alle vorkommenden Erreger und Grunderkrankungen miteinander verglichen. Hierin könnte ein Grund für die fehlende Assoziation liegen. Eine weitere Überlegung zur fehlenden Assoziation, betrifft die Grunderkrankungen selber, die in ihrer Letalität gemessen werden sollten. Knapp die Hälfte (47%) der Patienten in Frankfurt hatte eine hämatologische oder onkologische Grunderkrankung. Diese erhielten mit dem Charlson Score (außer wenn sie an einem schon metastasierten Tumor litten) alle einen Score von 2, also nur eine ‚leichte‘ Grunderkrankung. Im Vergleich zu anderen Grunderkrankungen die einen gleich niedrigen Charlson Score erhalten (z.B. Hemiplegie oder Nierenerkrankung), haben Patienten mit Leukämien, besonders während einer Chemotherapie und nachfolgender fehlender Knochenmarksregeneration, jedoch ein besonders kompromittiertes Immunsystem und erhöhtes Risiko an einer Sepsis zu erkranken [91]. Die Grunderkrankung der hämatologischen Patienten werden mit diesem score also nicht gut eingeschätzt. In der Folge wurde aus ähnlichen Erkenntnissen ein besonderer score für



hämatologische Patienten entwickelt [92]. Mit Anwendung dieses scores, könnten eventuell hämatologische Patienten besser eingestuft werden.

Patienten mit nosokomial-erworbener Infektion hatten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit zu versterben als Patienten mit HCA oder nonHCA-erworbener Infektion (31% vs. 19% vs. 8%;  $p=0,007$ ). Patienten mit nonHCA-erworbener Infektion hatten die niedrigste Wahrscheinlichkeit zu versterben. Im Gegensatz zu anderen Studien, hatten HCA-erworbene Septikämien eine Mortalität (19%) die genau in der Mitte zwischen der der nosokomial- und nonHCA-erworbenen Septikämien lag [50, 51]. Dies liegt am ehesten daran, dass in Frankfurt die HCA-erworbenen Septikämien wie nosokomial-erworbene Septikämien behandelt werden. Diese Patienten erhielten empirisch auch sehr häufig Imipenem (62%) und sind bei gleichzeitig weniger bedrohlicher Erkrankung deshalb seltener verstorben. Das aktuelle Ergebnis bestätigt, dass HCA-erworbene Septikämien eine eigenständige Gruppe sind. Diese Patienten sind einerseits durch ihre meist chronischen Grunderkrankungen, die gehäuften stationären Aufenthalte und venösen Zugänge besonders gefährdet an Septikämien zu erkranken, andererseits weisen sie ein hohes Potential auf, gerade resistente Erreger vom Krankenhaus in den ambulanten, öffentlichen Bereich zu tragen [51].

Patienten deren Septikämie aus dem Abdominalbereich oder aus dem Respirationstrakt stammte, hatten eine von anderen Faktoren unabhängig höhere Wahrscheinlichkeit an der Septikämie zu versterben (HR 1,64; KI 1,13-2,42). Auch andere Autoren kamen bereits zu diesem Ergebnis [36, 38]. Kenntnis über die Eintrittspforte ist also eine wichtige anamnestische Information. Bei Kenntnis der Eintrittspforte ist deren Sanierung maßgeblich daran beteiligt, das Überleben zu verbessern [93, 94]. Ist dies nicht möglich, sollte bei hochrisiko Eintrittspforten großzügig auf Breitspektrum-Antibiotika zurückgegriffen werden.

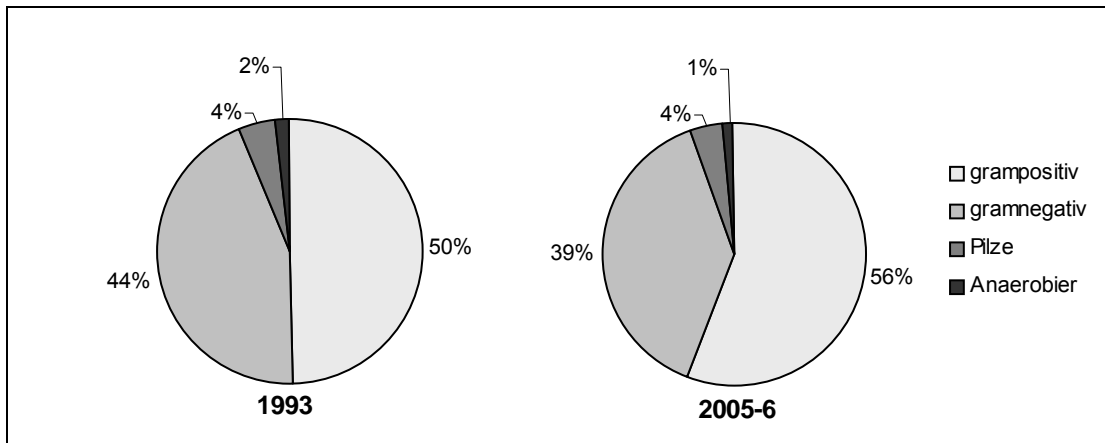
Bei klinischer Präsentation mit einer einfachen Sepsis überlebten signifikant mehr Patienten als bei schwerer Sepsis oder septischem Schock (93% vs. 58% vs. 34%;  $p= <0,0001$ ). Dies bestätigt die Ergebnisse anderer Autoren [95, 96]. Es stellt sich allerdings die Frage, ob nicht der zunehmende Schweregrad einer Sepsis die Folge einer inkorrekten Therapie ist, und somit ein kausaler Zusammenhang besteht. So kommt es erst durch eine inkorrekte Therapie im Verlauf zu einer schweren Sepsis bzw. einem septischen Schock. Wäre die Therapie von Anfang an korrekt gewesen,

wäre es in manchen Fällen vermutlich nicht zu dieser Komplikation gekommen. Aus diesem Grund, raten McGregor et al. davon ab, den Schweregrad der Sepsis in eine Multivariatanalyse mit einzubeziehen [97].

Einen signifikanten Einfluss der Resistenzlage auf die Mortalität konnte nicht entdeckt werden. Dies liegt daran, dass es insgesamt zwar eine hohe Rate resistenter Isolate gab (35%), davon aber viele niedrig virulente Erreger (z.B. 14% VRE) waren. Die virulenteren resistenten Isolate waren zumeist gram-negative Erreger die mit der so häufig breiten empirischen Therapie korrekt behandelt wurden.

Einen signifikanten Einfluss der empirischen Therapie auf das Überleben septischer Patienten konnte ebenfalls nicht entdeckt werden. Eine Vielzahl an Studien konnte dies zeigen [23, 36, 39-41, 43, 68, 69, 75, 98, 99]. In der aktuellen Studie gelang dies aus verschiedenen Gründen nicht; zum einen deshalb, weil so häufig (74%) eine empirisch in vitro aktive Therapie verabreicht wurde. Zum anderen lag dies ebenfalls an den Erregern die in Frankfurt isoliert wurde. Die Erreger die vor allem von der empirischen Therapie nicht erfasst werden, sind resistenten Erreger [24]. Die virulenteren Erreger wie MRSA (8%) und ESBL (6%) waren in Frankfurt aber relativ selten. Im Gegensatz dazu waren die wenig virulenten VRE (14%) und Gyrasehemmer-resistenten Enterobakterien (32%) die ebenfalls von dieser Therapie nicht erfasst werden sehr häufig. Man hat bei diesen Erregern Zeit genug, sie erst nach Anzucht in der Blutkultur gezielt zu behandeln. Andere Studien die einen negativen Einfluss der empirischen Therapie auf die Mortalität zeigen konnten, gaben empirisch vor allem Cephalosporine. Diese decken die resistenten virulenten Erreger gramnegativer Septikämien (Pseudomonaden oder ESBL) nicht ab. Es kommt zu einem letalen Ausgang und in Folge zu einer negativen Assoziation.

Die hier ermittelten Häufigkeiten an grampositiven Erregern (56%), gramnegativen Erregern (39%) und Pilzen (4%) spiegelt die in der Literatur beschriebene gegenwärtig übliche Verteilung wieder [62, 64, 83]. In Frankfurt ist zwischen 1993 und 2006 der Anteil grampositiver Erreger zu ungunsten der gramnegativen Erreger leicht um 6% angestiegen. Insgesamt ist die Verteilung in Frankfurt jedoch sehr ähnlich geblieben (**Abbildung 6-18**).



**Abbildung 6-18 Vergleich der Erregerspektren in Frankfurt zwischen 1993 und 2006**

Auch die Verteilung der wichtigsten Erreger ist in Frankfurt in den meisten Fällen ähnlich wie in anderen Septikämie-Studien (**Tabelle 6-15**). Nur die Häufigkeiten an Enterokokken und KNS sind in Frankfurt auffallend unterschiedlich zu anderen Studien gewesen. KNS sind seltener isoliert worden (9%). Dies liegt an den Ausschlusskriterien dieser Studie, die die meisten isolierten KNS auf Grund von Kontaminationen ausschloss. Enterokokken (18%) sind in Frankfurt häufiger isoliert worden, als in anderen Studien beschrieben (2% bis 8%). Es wird in der Literatur grundsätzlich über eine zunehmende Isolierung von Enterokokken aus Blutkulturen berichtet [10, 100]. Zwischen den Frankfurter Studien zeigt sich z.B. ein signifikanter Anstieg von 5% im Jahr 1993 auf 18% im Jahr 2006 ( $p = <0,0001$ ). Die Gründe für die zunehmende Isolierung von Enterokokken sind bisher noch nicht eindeutig geklärt. Ein möglicher Grund ist, dass diese grampositiven Darmbewohner durch den zunehmenden Einsatz von gramnegativ wirksamen Antibiotika (vor allem Gyrasehemmer und 4. Generations Cephalosporine) zum Überwuchern gebracht werden [101]. Es kommt im Verlauf dann unter Breitspektrum-Antibiotika wie Imipenem häufiger zu Durchbruchinfektionen.

Pilze kamen mit 4% insgesamt etwas seltener vor, als von anderen Autoren beschrieben. Eine Häufigkeit von 3-10% wird bei einem ähnlichen Patientenkollektiv angegeben [9, 12, 40, 63]. Bei dem großen hämatologischen Patientenanteil, hätte man eher vermutet, dass es häufiger Pilz-verursachte Septikämien geben würde [102]. Der niedrige Anteil an Pilz-Septikämie liegt vermutlich an der häufigen frühen antimykotischen Prophylaxe bzw. Therapie.

**Tabelle 6-15 Verteilung der häufigen Septikämieerreger vergleichbarer Studien**

Erreger (%)	Frankfurt 2005-6	Frankfurt 1993	Garnacho- Montero 2008	Laffer 2000	Byl 1999	Zaragoza 2003
<i>Staphylococcus aureus</i>	15	11	4	16	16	9
<b>Enterokokken</b>	<b>18</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>8</b>
Pneumokokken	3	3	7	10	5	k.A.
<b>KNS</b>	<b>9</b>	<b>17</b>	<b>2</b>	<b>10</b>	<b>18</b>	<b>17</b>
<i>E. coli</i>	25	21	27	25	24	10
<i>Klebsiella</i> spp.	4	5	10	4	4	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	5	9	2	4	10
Hefen	4	3	10	3	3	1

In Frankfurt waren 35% der bakteriellen und mykotischen Erreger gegen ein oder mehrere Indexantibiotika resistent. In der Literatur werden ähnlich hohe Resistenzraten von 10% bis 41% beschrieben [103, 104]. Frankfurt hatte bei allen relevanten Erregern (außer MRSA, ESBL-bildende *E. coli* und GRE) eine höhere Resistenzrate zu vermerken als die anderen Studien (**Tabelle 4-3**). Der mehr als doppelt so hohe Anteil an VRE (43% vs. 8,4% bis 16,7%) in Frankfurt könnte durch den hohen Anteil an hämatologischen Patienten (33% der Patienten) erklärt werden. In der Studie von Lautenbach et al. wird Neutropenie und so im erweiterten Sinne hämatologische Grunderkrankungen als ein Risikofaktor für die Besiedlung mit VRE genannt [62, 100, 105]. Desweiteren gab es in Frankfurt zu Beginn des Beobachtungszeitraums einen Ausbruch an VRE auf den hämatologischen Stationen. Auch Imipenem-resistente Nonfermenter waren in Frankfurt weit häufiger als in den anderen Studien (43% vs. 16,7% bzw. 19.1%). Auffallend an dieser Studie war zudem, dass auch wenn empirisch richtig zunächst ein Breitspektrum-Antibiotikum verabreicht wurde, dies nur in weniger als einem Drittel der Fälle (n=26;30%) im Verlauf deeskaliert wurde. Diese Strategie wird von mehreren Autoren als sinnvolle Strategie zur Vermeidung unnötiger weiterer Resistenzbildungen betont [21, 106]. Als Folge des sehr häufigen empirischen Einsatzes von Imipenem und der mangelnden Deeskalation werden nun Imipenem-resistente Nonfermenter und VRE in Frankfurt selektioniert.

Auffallend ist weiterhin, dass es in Frankfurt bei *E. coli* einen doppelt so hohen Anteil an Gyrasehemmer-resistenten Isolaten gab, wie in den anderen Studien (48% vs. 20,2% bis 29,2%). Gyrasehemmer werden sowohl im klinischen Alltag als auch im ambulanten Bereich sehr häufig z.B. als Prophylaxe bei hämatologischen Patienten verwendet [107]. Zur Therapie der Septikämien wurden diese im Beobachtungszeitraum zwar nur in 8% verwendet. Die retrospektiven Daten der gleichen Patienten (Daten nicht gezeigt) zeigen aber, dass 27% der Patienten in den 30 Tagen vor der Septikämie Gyrasehemmer erhalten hatten. Der Einfluss von Gyrasehemmern auf die Entwicklung resistenter gramnegativer Bakterien (vor allen Enterobakterien und Nonfermenter) und grampositiver Erreger (z.B. MRSA) ist in der Literatur mehrfach beschrieben [108-110].

Diese Arbeit ist ein Beispiel einer lokalen Resistenzlage, während die PEG, EARSS und GENARS Studien bundesweite bzw. europaweite Kollektive beinhalten. Unter anderem gehen hier auch Isolate kleinerer Krankenhäuser ein, in denen es einen geringeren Anteil resistenter Isolate gibt. Im Mittel erscheinen in diesen Studien daher niedrigere Resistenzraten. Auch durch bestimmte Patientenkollektive, Antibiotikavergabepraktiken und Hygienemaßnahmen werden manche Erreger besonders häufig resistente Isolate aufweisen, während andere dies nicht tun. Die unterschiedlichen Häufigkeiten an resistenten Erregern unterstreichen, wie wichtig es ist die eigenen Resistenzdaten zu kennen. Kliniker sollten sich nicht nur auf die Daten großer internationaler Surveillancestudien verlassen, sondern diese als Vergleichsbasis hinzuziehen. Besondere Problemkeime des eigenen Hauses können so besser erfasst und die nötigen Maßnahmen zu deren Bekämpfung ergriffen werden.

**Tabelle 6-16 Anteil der wichtigsten resistenten Erreger in der vorgelegten Arbeit, der PEG-Resistenzstudie 2004 [28], der EARSS-Studie 2006 [111] sowie der GENARS Studie 2006 [71]**

Erreger (%)	Frankfurt 2006	PEG 2004 <sup>4</sup>	EARSS 2006	GENARS 2006
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA	18	22,6	19,7	20,7
<i>Enterococcus faecium</i> <sup>1</sup> VRE GRE	43 19	13,5 32,1	8,4 37	16,7 k.A.
Pneumokokken Makrolid-resistent	60	11,3	11,7	k.A.
<i>E. coli</i> Gyrasehemmer-resistent ESBL	48 0	21,9 5,1	29,2 4,2	20,2 1,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i> <sup>2</sup> ESBL	17	7,3	13,8	3,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Imipenem-resistent	43	k.A.	16,7	19,1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <sup>3</sup> Gyrasehemmer-resistent	100	46,9	k.A.	41,6

<sup>1</sup> *E. faecium*, da relevantere Resistenz

<sup>2</sup> *K. pneumoniae* als Beispiel für sonstige Enterobakterien, da relevantere Resistenz

<sup>3</sup> *Stenotrophomonas maltophilia* als Beispiel für sonstige Nonfermenter, da hier Werte aus der PEG Studie vorhanden sind

<sup>4</sup> Angaben nach DIN Begrenzungswerten

## 4.2 Aquisitionsort von Septikämien, Vorkommen resistenter Erreger und empirische Therapie

Das Auftreten resistenter Erreger war bei nonHCA-erworbener Septikämie signifikant seltener (21% vs. 41% oder 38%; p=0,03) als bei nosokomial- oder HCA-erworbener Septikämie (**Abbildung 6-9**). Nach bestem aktuellen Wissen ist die vorgelegte Arbeit bisher die einzigste Studie, die Daten zu allen relevanten resistenten Erregergruppen bzgl. nosokomial-, HCA- und nonHCA-erworbenen Ursprungs beinhaltet.

Grundsätzlich konnten alle resistenten Erregergruppen bei nosokomialer Septikämie isoliert werden. ESBL und Fluconazol-resistente Hefen konnten sogar nur bei diesen Septikämien isoliert werden. So wie die prophylaktische Gabe von Gyrasehemmern bei hämatologischen Patienten zum Hervortreten von Gyrasehemmer-resistenten Enterobakterien führt, so konnte inzwischen gezeigt werden, dass vorausgegangene iv. Therapien mit 2. und 3. Generations Cephalosporinen und Gyrasehemmern zum Hervortreten von ESBL-bildenden Erregern führt [112, 113]. Man könnte nun vermuten, dass diese Patientengruppen nach Entlassung mit anschließender ambulanter Betreuung, diese Erreger auch bei HCA-erworbener Septikämie aufweisen. ESBL konnten in dieser Gruppe bisher noch nicht isoliert werden. Für Gyrasehemmer-resistente Enterobakterien ist dies jedoch bereits zutreffend. Bei HCA-erworbenen Septikämien konnten außerdem noch MRSA, VRE und resistente Nonfermenter isoliert werden. MRSA sind bei HCA-erworbenen Septikämien auch bereits mehrfach beschrieben worden [50, 51]. MRSA und resistente Nonfermenter sind hier vor allem bedenklich, da in mehreren Studien eine erhöhte Sterblichkeit bei Infektion mit diesen Erregern gezeigt werden konnte [34, 42, 114].

Bei nonHCA-erworbenen Septikämien konnten nur noch zwei Gruppen isoliert werden: resistente Pneumokokken und Gyrasehemmer-resistente Enterobakterien. Diese Erreger sowie die Einweisungsdiagnosen der Patienten -HWI und Pneumonien- sind zwei der häufigsten Gründe für nonHCA-erworbene Septikämien [50]. Makrolid-resistente Pneumokokken stellen hier weniger ein Problem dar, da im ambulanten Bereich Pneumonien und andere Streptokokken-typische Erkrankungen nicht mit Makroliden als erste Wahl behandelt werden sollten (1. Wahl sind  $\beta$ -Lactame) [115]. Bei Enterobakterien sind jedoch gerade Gyrasehemmer – insbesondere bei unkomplizierten ambulant erworbenen HWI- Therapie der 1. Wahl [116]. Andere Autoren beschreiben bereits hohe Anteile Gyrasehemmer-resistenter Enterobakterien unter den HWI-verursachenden Erregern [117]. Gyrasehemmer sollten deshalb bei komplizierten HWI und Septikämien nicht verwendet werden.

Mit manchen Erregern (MRSA, VRE, resistente Nonfermenter, ESBL, resistente Hefen) ist bei nonHCA-erworbener Sepsis noch nicht zu rechnen. Bei HCA-erworbener Sepsis ist jedoch (mit Ausnahme von ESBL und resistenten Hefen) schon mit allen resistenten Erregern zu rechnen. Resistente Erreger werden also zunehmend häufiger [25, 26]. Bisher, sind diese Erreger noch signifikant häufiger bei

nosokomial-erworbenen Septikämien zu finden als bei HCA- oder nonHCA-erworbenen Septikämien. Es konnte gezeigt werden, dass diese Erreger signifikant häufiger mit einer empirisch inaktiven Therapie behandelt als deren sensible Isolate. Um ein eventuell daraus resultierendes schlechteres Therapieansprechen zu vermeiden, ist es bei Patienten mit nosokomial-erworbenen Septikämien angebracht Breitspektrum-Antibiotika zu verwenden.

Bei einer potentiell HCA-erworbenen Septikämie, sollte der Patient stationär aufgenommen werden. Durch Anamnese sollte Information zu den hier ermittelten Risikofaktoren abgefragt werden (Grunderkrankungen, bestehende Neutropenie und vorherige Krankenhausaufenthalte) und daraus abgewogen werden wie hoch das Risikoprofil des Patienten ist. Zusätzlich sollten hier auch dann Informationen zu Eintrittspforten und Schweregrad der Sepsis mit einfließen. Es sollte hierbei immer an die Möglichkeit eines resistenten Erregers (vor allem MRSA, resistente Nonfermenter und Gyrasehemmer-resistente Enterobakterien) gedacht werden und zunächst eine Kombinationstherapie inklusive grampositiv-wirksamen Antibiotikum verabreicht werden. Bei neutropenen Patienten oder Patienten mit hochrisiko Eintrittspforten wäre z.B. Vancomycin eine sinnvolle Wahl. Sollte sich im Verlauf zeigen, dass es sich nicht um einen resistenten Erreger handelt, sollte die Therapie dann auch deeskaliert werden. Da bei nonHCA-erworbenen Septikämien insgesamt seltener und dann nur bestimmte resistente Erreger (Gyrasehemmer-resistente Enterobakterien und Makrolid-resistente Pneumokokken) vorkommen, sollten diese Patienten zunächst keine Breitspektrum-Antibiotika wie Carbapeneme als empirische Therapie erhalten. Sind diese Patienten jedoch durch Grunderkrankung bereits schwer krank oder zeigen Zeichen einer schweren Sepsis bzw. septischen Schocks, sollte dennoch auf Breitspektrum-Antibiotika zurückgegriffen werden.

Um klare Richtlinien für adäquate Therapien zu geben, ist die Erstellung von infektiologischen Leitlinien sinnvoll. Leitlinien sind eine wichtige Säule der Evidence-based medicine und finden in vielen Teilen der Medizin Einsatz. Auch für die Therapie der Septikämie gibt es bereits mehrere verfügbare Leitlinien [118, 119]. Diese Leitlinien werden aber aus den Surveillancedaten großer, multizentrischer Studien erstellt. Jedes Haus hat jedoch, wie gezeigt, seinen eigenen Stamm an resistenten Erregern. Es gilt diese Erreger zu kennen und damit die für das Haus gültigen Leitlinien anzupassen. In diesen Leitlinien sollten Patienten zunächst nach



Risiko auf resistente Erreger in nosokomial, HCA und nonHCA Fälle eingeteilt werden. Diese Einteilung ist in nationalen Leitlinien bisher nur für Pneumonien gemacht worden [58, 115]. Es erscheint sinnvoll, dies auch für Septikämien zu tun und für jede Gruppe eine eigene Behandlungsschiene vorzuschlagen [50]. Desweiteren sollten in die Leitlinien die bereits erwähnten Faktoren mit einfließen, die zum Erstellen des Risikoprofils eines Patienten notwendig sind. Anhand der lokalen Resistenzlage und des Risikoprofils eines Patienten wäre es dann möglich, recht individuelle Empfehlungen zur Therapie der Septikämien zu geben [23].

Mit dem Wissen um Resistenzlage der Erreger, Grunderkrankungen, Eintrittspforte, Schweregrad der Sepsis und nosokomial-, HCA- und nonHCA-erworben würden Patienten adäquat therapiert werden und die Mortalitätsrate könnte gesenkt werden. Auch der unnötige teure Verbrauch an Breitspektrum-Antibiotika könnte eingedämmt werden. Dies würde sich wiederum günstig auf die zukünftige Resistenzentwicklung auswirken [120]. Die klinischen Fälle an Septikämien sowie die Resistenzlage sollten weiter dokumentiert werden. Durch dauerhafte Überwachung können bessere Empfehlungen zu adäquaten Therapien gemacht werden und feedback bezüglich empirischer Therapien und Deeskalation gegeben werden in Zeiten in der resistente Erreger mehr und mehr verbreitet werden.

## 5 Zusammenfassung

Diese Arbeit untersuchte die Epidemiologie und den Einfluss verschiedener Faktoren (Grunderkrankung, empirische Therapie, Schweregrad der Sepsis und Erreger mit Resistenz) auf das Überleben von Patienten mit Septikämien.

Die häufigsten Grunderkrankungen dieses Kollektivs waren Leukämien (33%), solide Neoplasien (14%) sowie kardiale Vorerkrankungen (14%). Knapp die Hälfte der Patienten erwarb die Septikämie im Krankenhaus (47%).

Die häufigsten Eintrittspforten der Sepsis waren der Respirationstrakt (18%), der Urogenitaltrakt (17%) sowie der Abdominalbereich (15%). Bei 38% ließ sich keine Eintrittspforte sichern. Es kam bei 15% der Patienten zu einem schweren Verlauf der Septikämie mit Organversagen und bei 17% zu einem septischen Schock.

Grampositive Erreger wurden bei etwas über der Hälfte der Septikämien nachgewiesen (56%). Hier waren die häufigsten Erreger *Staphylococcus aureus* (15%), Enterokokken (18%) sowie KNS (9%). *E. coli* war der häufigste gramnegative Erreger (25%) und überhaupt der am häufigsten isolierte Erreger. Pilze kamen bei 4% der Septikämien vor.

Resistenz gegen ein Indikatorantibiotikum war bei 35% der Isolate nachweisbar. *Staphylococcus aureus* war in 18% ein MRSA. Enterokokken waren in 60% VRE. *E. coli* war bei fast der Hälfte der Isolate Gyrasehemmer-resistent (48%), in keinem Fall ein ESBL. Andere Enterobakterien waren in 57% ein ESBL. *Pseudomonas aeruginosa* war in 43% Imipenem-resistent. Hefen (nur non *Candida albicans*) waren in über der Hälfte Fluconazol-resistent (57%).

Resistente Erreger wurden bei nosokomial- und HCA-erworbenen Septikämien signifikant häufiger isoliert als bei nonHCA-erworbenen Septikämien (38% und 41% vs. 21%,  $p=0,03$ ). Bei HCA-erworbener Septikämie konnten MRSA, VRE, Gyrasehemmer-resistente Enterobakterien und resistente Nonfermenter isoliert werden. Bei nonHCA-erworbener Septikämie konnten lediglich Makrolid-resistente Pneumokokken sowie Gyrasehemmer-resistente Enterobakterien nachgewiesen werden.

Fast die Hälfte der Patienten (43%) erhielt als empirische Therapie Imipenem. Bei 74% der Septikämien war die empirisch gewählte Therapie in vitro aktiv. Die

empirische Therapie war bei Nachweis sensibler Erreger signifikant häufiger in vitro aktiv als bei Nachweis resistenter Erreger (81% vs. 62%;  $p=0,004$ ). Die Krankenhausmortalität betrug 22%. Die folgenden Faktoren waren unabhängig mit einem letalen Ausgang der Septikämie assoziiert: Fehlende Knochenmarksregeneration (HR 7,15; KI 4,05-12,89); kardiale Vorerkrankung (HR 1,95; KI 1,28-2,96), eine gezielte Therapie die in vitro nicht aktiv war (HR 1,92; KI 1,24-2,84) sowie eine Eintrittspforte mit hohem Risiko (Respirationstrakt und Abdominalbereich) (HR 1,64; KI 1,13-2,42).

Die folgenden Schlüsse ergeben sich aus dieser Arbeit: Erstens, der Charlson Score ist zur Quantifizierung der Grunderkrankungen für dieses Patientenkollektiv nicht geeignet, aufgrund der vielen hämatologischen Patienten und deren unzureichenden Risikostratifizierung. Zweitens, die empirische Therapie war auf Grund des sehr häufigen Einsatzes von Reserveantibiotika häufig korrekt. Der Einsatz dieser Antibiotika hatte einen hohen Selektionsdruck zur Folge (VRE und Imipenem-resistente Nonfermenter). Als Konsequenz werden diese Reserveantibiotika in Zukunft vermehrt in vitro inaktiv sein. Drittens, eine Einteilung der Septikämien in nosokomial-, HCA- und nonHCA-erworben ist sinnvoll und könnte den Gebrauch antiinfektiver Therapien verbessern. Bei nonHCA-erworbenen Septikämien sollten Reserveantibiotika wie Carbapeneme vermieden werden. Bei HCA-erworbenen Septikämien müssen vermutlich häufiger Kombinationstherapien verwendet werden. Viertens, nach Erhalt des Antibiotogramms sollten Therapien möglichst dann deeskaliert werden.

Leitlinien und kontinuierliche Surveillance von Septikämien und deren Therapie sowie feedback an die klinisch-tätigen Kollegen könnten die Verschreibungspraxis der Antibiotika verbessern und die Resistenzentwicklung verlangsamen.

## 6 Anhang

### Datenerfassungsbogen

Fall-Nr.:

<b>Name:</b>		<b>Geschlecht:</b>	
<b>Geb-datum:</b>			
<b>Aufnahme:</b>		<b>Entlassung:</b>	
<b>Station:</b>			
<b>Aufnahmegrund:</b>			

Datum Blutkulturentnahme:	
Erreger:	Resistenz (fall vorhanden; nur Indexantibiotika)
1.	
2.	
3.	

Grunderkrankungen:	
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	

**Immunsuppression**  
(Cortison, HIV, Chemo, Immunsuppressiva):

**Fremdkörper:**

Intensiv:    \_\_\_ vor Sepsis                    von-bis:  
              \_\_\_ während Sepsis            von-bis:

Erworben:   \_\_\_ nosokomial  
                  \_\_\_ HCA  
                  \_\_\_ nonHCA

Antibiotische Vortherapie (innerhalb letzten Monats vor Sepsis):	
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	



## 7 Literaturverzeichnis

- (1) Schottmüller H. Wesen und Behandlung der Sepsis. **1914**:257-80.
- (2) Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* **2000**; 26 Suppl 1:S64-S74.
- (3) Bone RC. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). *JAMA* **1992**; 268(24):3452-5.
- (4) Bone RC, Fisher CJ, Jr., Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med* **1989**; 17(5):389-93.
- (5) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* **1992**; 101(6):1644-55.
- (6) Bloos F, Kortüm A. Geschichte der Sepsis. **2006**.
- (7) Gordon SM, Serkey JM, Keys TF, et al. Secular trends in nosocomial bloodstream infections in a 55-bed cardiothoracic intensive care unit. *Ann Thorac Surg* **1998**; 65(1):95-100.
- (8) Hugonnet S, Harbarth S, Ferriere K, Ricou B, Suter P, Pittet D. Bacteremic sepsis in intensive care: temporal trends in incidence, organ dysfunction, and prognosis. *Crit Care Med* **2003**; 31(2):390-4.
- (9) Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* **2003**; 348(16):1546-54.
- (10) Pittet D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections. Secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths. *Arch Intern Med* **1995**; 155(11):1177-84.
- (11) Reacher MH, Shah A, Livermore DM, et al. Bacteraemia and antibiotic resistance of its pathogens reported in England and Wales between 1990 and 1998: trend analysis. *BMJ* **2000**; 320(7229):213-6.
- (12) Audebert FX, Hanses F, Schneidewind A, et al. Epidemiologie der schweren Sepsis an einem deutschen Universitätsklinikum. *Med Klin (Munich)* **2007**; 102(3):195-202.
- (13) Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit Care Med* **1998**; 26(12):2078-86.
- (14) Mulrow C. Trends in Nosocomial Bloodstream Infections. *Journal Watch* **1995**; June 1995.

- (15) Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* **1997**; 24(4):584-602.
- (16) Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* **1995**; 273(2):117-23.
- (17) Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* **1996**; 154(3 Pt 1):617-24.
- (18) Matthay MA. Severe sepsis--a new treatment with both anticoagulant and antiinflammatory properties. *N Engl J Med* **2001**; 344(10):759-62.
- (19) Moreno RP, Metnitz B, Adler L, Hoechtl A, Bauer P, Metnitz PG. Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and response. *Intensive Care Med* **2008**; 34(3):496-504.
- (20) Tenover FC, McGowan JE, Jr. Reasons for the emergence of antibiotic resistance. *Am J Med Sci* **1996**; 311(1):9-16.
- (21) Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* **2000**; 31 Suppl 4:S131-S138.
- (22) Kasper H, Werner G. Resistenzen bei Bakterien und Infektionserregern von Mensch und Tier. 17 ed. **2008**:5.
- (23) Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* **1999**; 115(2):462-74.
- (24) Paterson DL. "Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* **2004**; 38 Suppl 4:S341-S345.
- (25) Linden PK. Clinical implications of nosocomial gram-positive bacteremia and superimposed antimicrobial resistance. *Am J Med* **1998**; 104(5A):24S-33S.
- (26) Steinberg JP, Clark CC, Hackman BO. Nosocomial and community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremias from 1980 to 1993: impact of intravascular devices and methicillin resistance. *Clin Infect Dis* **1996**; 23(2):255-9.
- (27) Barber M. Methicillin-resistant staphylococci. *J Clin Pathol* **1961**; 14:385-93.
- (28) Kresken M, Hafner D, Schmitz F, Wichelhaus T. PEG-Resistenzstudie 2004. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.; **2006**.

- (29) Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, ceftazidime, cefamandole and cefturoxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* **1983**; 11(6):315-7.
- (30) Sirot D, Sirot J, Labia R, et al. Transferable resistance to third-generation cephalosporins in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*: identification of CTX-1, a novel beta-lactamase. *J Antimicrob Chemother* **1987**; 20(3):323-34.
- (31) Stock I, Wiedemann B. Natural antibiotic susceptibility of *Escherichia coli*, *Shigella*, *E. vulneris*, and *E. hermannii* strains. *Diagn Microbiol Infect Dis* **1999**; 33(3):187-99.
- (32) Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* **1988**; 319(3):157-61.
- (33) Harris A, Torres-Viera C, Venkataraman L, DeGirolami P, Samore M, Carmeli Y. Epidemiology and clinical outcomes of patients with multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* **1999**; 28(5):1128-33.
- (34) Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis* **2006**; 42 Suppl 2:S82-S89.
- (35) Harbarth S, Rutschmann O, Sudre P, Pittet D. Impact of methicillin resistance on the outcome of patients with bacteremia caused by *Staphylococcus aureus*. *Arch Intern Med* **1998**; 158(2):182-9.
- (36) Kang CI, Kim SH, Park WB, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother* **2005**; 49(2):760-6.
- (37) Byl B, Clevenbergh P, Jacobs F, et al. Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia. *Clin Infect Dis* **1999**; 29(1):60-6.
- (38) Chowers MY, Gottesman B, Paul M, Weinberger M, Pitlik S, Leibovici L. Persistent bacteremia in the absence of defined intravascular foci: clinical significance and risk factors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2003**; 22(10):592-6.
- (39) Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med* **1999**; 159(4 Pt 1):1249-56.
- (40) Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* **2000**; 118(1):146-55.



- (41) Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* **1998**; 244(5):379-86.
- (42) Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* **2003**; 36(11):1418-23.
- (43) Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* **1997**; 111(3):676-85.
- (44) Aramburu C, Harbarth S, Liassine N, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Switzerland: first surveillance report. *Euro Surveill* **2006**; 11(1):42-3.
- (45) Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* **2006**; 355(7):666-74.
- (46) Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* **2003**; 290(22):2976-84.
- (47) Wagenlehner FM, Naber KG, Bambl E, et al. Management of a large healthcare-associated outbreak of Panton-Valentine leucocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Germany. *J Hosp Infect* **2007**; 67(2):114-20.
- (48) Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, et al. Reappraisal of community-acquired bacteremia: a proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. *Clin Infect Dis* **2002**; 34(11):1431-9.
- (49) Morin CA, Hadler JL. Population-based incidence and characteristics of community-onset *Staphylococcus aureus* infections with bacteremia in 4 metropolitan Connecticut areas, 1998. *J Infect Dis* **2001**; 184(8):1029-34.
- (50) Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, et al. Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* **2002**; 137(10):791-7.
- (51) Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, Gupta V, Liu LZ, Kollef MH. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database. *Crit Care Med* **2006**; 34(10):2588-95.
- (52) Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med* **1997**; 336(13):912-8.
- (53) Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* **2001**; 344(10):699-709.

- (54) Opal SM, Fisher CJ, Jr., Dhainaut JF, et al. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. The Interleukin-1 Receptor Antagonist Sepsis Investigator Group. *Crit Care Med* **1997**; 25(7):1115-24.
- (55) Alvarez-Lerma F, Palomar M, Grau S. Management of antimicrobial use in the intensive care unit. *Drugs* **2001**; 61(6):763-75.
- (56) Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* **1999**; 160(2):608-13.
- (57) Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* **1988**; 16(3):128-40.
- (58) Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* **2005**; 171(4):388-416.
- (59) Blot S, Vandewoude K, De BD, Colardyn F. Nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria in critically ill patients: clinical outcome and length of hospitalization. *Clin Infect Dis* **2002**; 34(12):1600-6.
- (60) McDonald JR, Friedman ND, Stout JE, Sexton DJ, Kaye KS. Risk factors for ineffective therapy in patients with bloodstream infection. *Arch Intern Med* **2005**; 165(3):308-13.
- (61) Surveillance nosokomialer Infektionen sowie die Erfassung von Erregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* **2000**; 43:887-90.
- (62) Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* **2004**; 39(3):309-17.
- (63) Garrouste-Organ, Timsit JF, Tafflet M, et al. Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections: a reappraisal. *Clin Infect Dis* **2006**; 42(8):1118-26.
- (64) Harbarth S, Ferriere K, Hugonnet S, Ricou B, Suter P, Pittet D. Epidemiology and prognostic determinants of bloodstream infections in surgical intensive care. *Arch Surg* **2002**; 137(12):1353-9.
- (65) Alberti C, Brun-Buisson C, Chevret S, et al. Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* **2005**; 171(5):461-8.
- (66) Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* **2006**; 34(2):344-53.

- (67) Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med* **1996**; 22(5):387-94.
- (68) Clec'h C, Timsit JF, De Lassence A, et al. Efficacy of adequate early antibiotic therapy in ventilator-associated pneumonia: influence of disease severity. *Intensive Care Med* **2004**; 30(7):1327-33.
- (69) Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* **2006**; 34(6):1589-96.
- (70) Behrendt G, Schneider S, Brodt HR, Just-Nubling G, Shah PM. Influence of antimicrobial treatment on mortality in septicemia. *J Chemother* **1999**; 11(3):179-86.
- (71) RKI. GENARS (german network for antimicrobial resistance surveillance). [www.genars.de](http://www.genars.de) 2009
- (72) Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, et al. International surveillance of blood stream infections due to *Candida* species in the European SENTRY Program: species distribution and antifungal susceptibility including the investigational triazole and echinocandin agents. SENTRY Participant Group (Europe). *Diagn Microbiol Infect Dis* **1999**; 35(1):19-25.
- (73) Hof H, Dörries R. *Medizinische Mikrobiologie*. 2. ed. Georg Thieme Verlag GmbH, **2002**.
- (74) Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* **1998**; 113(2):412-20.
- (75) Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Herrera-Melero I, et al. Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to the ICU with sepsis: a matched cohort study. *J Antimicrob Chemother* **2008**; 61(2):436-41.
- (76) Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ, Sancho S, Gonzalez R, Nogueira JM. The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* **2003**; 9(5):412-8.
- (77) Dhainaut JF, Claessens YE, Janes J, Nelson DR. Underlying disorders and their impact on the host response to infection. *Clin Infect Dis* **2005**; 41 Suppl 7:S481-S489.
- (78) Esper AM, Moss M, Lewis CA, Nisbet R, Mannino DM, Martin GS. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Crit Care Med* **2006**; 34(10):2576-82.

- (79) Lesens O, Methlin C, Hansmann Y, et al. Role of comorbidity in mortality related to *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective study using the Charlson weighted index of comorbidity. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2003**; 24(12):890-6.
- (80) Martinez-Odriozola P, Munoz-Sanchez J, Gutierrez-Macias A, et al. An analysis of 182 enterococcal bloodstream infections: epidemiology, microbiology, and outcome. *Enferm Infecc Microbiol Clin* **2007**; 25(8):503-7.
- (81) Pittet D, Thievent B, Wenzel RP, Li N, Gurman G, Suter PM. Importance of pre-existing co-morbidities for prognosis of septicemia in critically ill patients. *Intensive Care Med* **1993**; 19(5):265-72.
- (82) Scott EC, Ho HC, Yu M, Chapital AD, Koss W, Takanishi DM, Jr. Pre-existing cardiac disease, troponin I elevation and mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Anaesth Intensive Care* **2008**; 36(1):51-9.
- (83) Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KV, Bodey GP. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* **1997**; 25(2):247-59.
- (84) Crabtree TD, Pelletier SJ, Gleason TG, Pruett TL, Sawyer RG. Gender-dependent differences in outcome after the treatment of infection in hospitalized patients. *JAMA* **1999**; 282(22):2143-8.
- (85) McClelland RS, Fowler VG, Jr., Sanders LL, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia among elderly vs younger adult patients: comparison of clinical features and mortality. *Arch Intern Med* **1999**; 159(11):1244-7.
- (86) Cullen M, Steven N, Billingham L, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* **2005**; 353(10):988-98.
- (87) Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* **2005**; 353(10):977-87.
- (88) Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* **1987**; 40(5):373-83.
- (89) McCabe W, Jackson G. Gram-Negative Bacteremia - I. Etiology and Ecology. *Arch Intern Med* **1962**; 110(Dec. 1962):847-55.
- (90) Lesens O, Hansmann Y, Brannigan E, et al. Healthcare-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia and the risk for methicillin resistance: is the Centers for Disease Control and Prevention definition for community-acquired bacteremia still appropriate? *Infect Control Hosp Epidemiol* **2005**; 26(2):204-9.

- (91) Wisplinghoff H, Cornely OA, Moser S, et al. Outcomes of nosocomial bloodstream infections in adult neutropenic patients: a prospective cohort and matched case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2003**; 24(12):905-11.
- (92) Sorrow ML, Giralt S, Sandmaier BM, et al. Hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index as an outcome predictor for patients with acute myeloid leukemia in first remission: combined FHCRC and MDACC experiences. *Blood* **2007**; 110(13):4606-13.
- (93) Fowler VG, Jr., Sanders LL, Sexton DJ, et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. *Clin Infect Dis* **1998**; 27(3):478-86.
- (94) Jensen AG, Wachmann CH, Espersen F, Scheibel J, Skinhoj P, Frimodt-Moller N. Treatment and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective study of 278 cases. *Arch Intern Med* **2002**; 162(1):25-32.
- (95) Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, et al. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* **2003**; 168(1):77-84.
- (96) Valles J, Rello J, Ochagavia A, Garnacho J, Alcalá MA. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* **2003**; 123(5):1615-24.
- (97) McGregor JC, Rich SE, Harris AD, et al. A systematic review of the methods used to assess the association between appropriate antibiotic therapy and mortality in bacteremic patients. *Clin Infect Dis* **2007**; 45(3):329-37.
- (98) Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* **2005**; 49(4):1306-11.
- (99) Rello J, Ausina V, Ricart M, Castella J, Prats G. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* **1993**; 104(4):1230-5.
- (100) Lautenbach E, Bilker WB, Brennan PJ. Enterococcal bacteremia: risk factors for vancomycin resistance and predictors of mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol* **1999**; 20(5):318-23.
- (101) Edgeworth JD, Treacher DF, Eykyn SJ. A 25-year study of nosocomial bacteremia in an adult intensive care unit. *Crit Care Med* **1999**; 27(8):1421-8.
- (102) Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* **2005**; 49(9):3640-5.

- (103) Niederman MS. Reexamining quinolone use in the intensive care unit: use them right or lose the fight against resistant bacteria. *Crit Care Med* **2005**; 33(2):443-4.
- (104) Vanhems P, Lepape A, Savey A, Jambou P, Fabry J. Nosocomial pulmonary infection by antimicrobial-resistant bacteria of patients hospitalized in intensive care units: risk factors and survival. *J Hosp Infect* **2000**; 45(2):98-106.
- (105) Awada A, van der AP, Meunier F, Daneau D, Klastersky J. Streptococcal and enterococcal bacteremia in patients with cancer. *Clin Infect Dis* **1992**; 15(1):33-48.
- (106) Deresinski S. Principles of antibiotic therapy in severe infections: optimizing the therapeutic approach by use of laboratory and clinical data. *Clin Infect Dis* **2007**; 45 Suppl 3:S177-S183.
- (107) Richard P, Delangle MH, Merrien D, et al. Fluoroquinolone use and fluoroquinolone resistance: is there an association? *Clin Infect Dis* **1994**; 19(1):54-9.
- (108) Campillo B, Dupeyron C, Richardet JP, Mangeney N, Leluan G. Epidemiology of severe hospital-acquired infections in patients with liver cirrhosis: effect of long-term administration of norfloxacin. *Clin Infect Dis* **1998**; 26(5):1066-70.
- (109) Dupeyron C, Mangeney N, Sedrati L, Campillo B, Fouet P, Leluan G. Rapid emergence of quinolone resistance in cirrhotic patients treated with norfloxacin to prevent spontaneous bacterial peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* **1994**; 38(2):340-4.
- (110) Zervos MJ, Hershberger E, Nicolau DP, et al. Relationship between fluoroquinolone use and changes in susceptibility to fluoroquinolones of selected pathogens in 10 United States teaching hospitals, 1991-2000. *Clin Infect Dis* **2003**; 37(12):1643-8.
- (111) EARSS Report 2006. [www.rivm.nl/earss/database/](http://www.rivm.nl/earss/database/) 2006 Available from: URL: [www.rivm.nl/earss/database/](http://www.rivm.nl/earss/database/)
- (112) Colodner R, Rock W, Chazan B, et al. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2004**; 23(3):163-7.
- (113) Pena C, Pujol M, Ricart A, et al. Risk factors for faecal carriage of *Klebsiella pneumoniae* producing extended spectrum beta-lactamase (ESBL-KP) in the intensive care unit. *J Hosp Infect* **1997**; 35(1):9-16.
- (114) Rello J, Torres A, Ricart M, et al. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med* **1994**; 150(6 Pt 1):1545-9.

- (115) Hoffken G, Lorenz J, Kern W, et al. [S3-guideline on ambulant acquired pneumonia and deep airway infections]. *Pneumologie* **2005**; 59(9):612-64.
- (116) Herold G, et al. *Innere Medizin*. **2006**.
- (117) Fluit AD. Gene cassettes in uropathogenic *Escherichia coli*. **2008**.
- (118) Reinhart K, Brunkhorst F, Bone H, et al. Diagnose und Therapie der Sepsis. S2-Leitlinien der Deutschen Sepsis Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). *Internist (Berl)* **2006**; 47(4):356, 358-8, passim.
- (119) Vogel F, Bodmann K. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. *Chemotherapie Journal* **2004**; 13:46-105.
- (120) Paterson DL. The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. *Clin Infect Dis* **2006**; 42 Suppl 2:S90-S95.

## 8 Summary

This study investigated the epidemiology and influence of various factors (underlying disease, empirical therapy, severity of illness, resistant pathogens) on the outcome of patients with sepsis.

The most common underlying diseases were leukemia (33%), solid tumours (14%) and cardiac diseases (14%). Just under half of the patients had nosocomial-acquired septicaemia (47%).

The most common sources of septicaemia were the respiratory tract (18%), the urogenital tract (17%) and the abdomen (15%). In 38% a source could not be identified. In 15% the patients suffered from a severe sepsis and in 17% from a septic shock.

Gram-positive microorganisms were identified in slightly over half of the septicaemia (56%). Of these, the most common pathogens were *Staphylococcus aureus* (15%), enterococci (18%) and coagulase-negative staphylococci (9%). *E. coli* was the most common gram-negative microorganism (25%) and in general the most frequently isolated pathogen. Fungi were identified in 4% of the septicaemia.

Microorganisms with resistance were isolated significantly more often in nosocomial- and HCA-acquired septicaemia than in nonHCA-acquired septicaemia (35% and 41% vs. 21%,  $p=0.03$ ). All microorganism could be identified in nosocomial-acquired sepsis. In HCA-acquired sepsis MRSA, VRE, quinolone-resistant enterobacteria and resistant nonfermenter could be isolated. In nonHCA-acquired sepsis only macrolide-resistant pneumococci and quinolone-resistant enterobacteria could be isolated.

Almost half of the patients (43%) received Imipenem as empirical therapy. In 74% of the septicaemia, the patients received an in vitro active empirical therapy. The empirical therapy was significantly more often correct in cases of antimicrobial-susceptible microorganisms than in cases of resistant microorganisms (81% vs. 62%,  $p=0.004$ ). The in-hospital mortality was 22%. The following factors were associated with a negative outcome of the sepsis: absent recovery of bone marrow (HR 7.15; KI 4.05-12.89), cardiac underlying disease (HR 1.95; KI 1.28-2.96), an in vitro inactive definite therapy (HR 1.92; KI 1.24-2.84) and high-risk sources of septicaemia (respiratory tract und abdomen) (HR 1.64; KI 1.13-2.42).



The following conclusions and recommendations can be drawn from this study. The usual scores (e.g. Charlson Score) for quantification of underlying disease were not suited for this patient population. This is due to the high number of haematology patients and the inadequate risk stratification of these patients with this score.

The empirical therapy was correct so often due to the frequent use of broad-spectrum antibiotics. The application of these antibiotics resulted in a selection for specific resistant pathogens (VRE and Imipenem-resistant nonfermenter). As a consequence of this, these same broad-spectrum antibiotics will lead to more frequent in vitro inactive empirical therapies.

The classification of septicaemia into nosocomial-, HCA and nonHCA-acquired could economize the use of antibiotics. NonHCA-acquired septicaemia should not be routinely treated with broad-spectrum antibiotics. HCA-acquired septicaemia should be treated with a combination of antibiotics, included a substance with activity against gram-negative pathogens. After identification of pathogens with antibiogram, the antimicrobial therapy should if possible be deescalated. For nosocomial-acquired septicaemia, as well as septicaemia with high risk sources or higher severity of illness, broad-spectrum antibiotics are appropriate.

Guidelines and continued surveillance of septicaemia and their antimicrobial therapies as well as feedback to the clinically active colleagues could lead to a more stringent use of antimicrobials and slow down the development of yet more resistant strains of microorganisms.

## Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Epidemiologie und Überleben nach Sepsis:

In vitro resistente Erreger und empirische antimikrobielle Therapie“

im Zentrum der Inneren Medizin des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main, Medizinische Klinik II: Schwerpunkt Infektiologie unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. med. H.-R. Brodt mit Unterstützung durch Dr. med. V. Rickerts ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.



Stuttgart, den 18.11.2009

## Danksagung

Zu Beginn möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Prof. H.-R. Brodt bedanken. Er ist mein Vorbild sowohl in menschlicher wie auch medizinischer Sicht, seine zutiefst mitfühlende Betreuung der Patienten in Hs. 68 hat mich tief beeindruckt.

Mein außerordentlicher Dank gilt meinem Betreuer Dr. Volker Rickerts für seine unerschöpfliche und tatkräftige Unterstützung bei der Erstellung meiner Arbeit. Eine bessere Betreuung konnte man sich nicht wünschen.

Bei meinen Mann Björn bedanke ich mich für die Geduld und Unterstützung bei technischen und Formatierungsproblemen. Mein besonderer Dank richtet sich an meine Eltern, die meinen Ausbildungsweg ermöglicht haben und mir bei meinem Lebensweg immer zur Seite stehen.