

Aus dem Bereich Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. Dr. Sören Becker

**Evaluation einer schriftlichen Empfehlung zur spezifischen Diagnostik und
Therapie bei Patienten mit nachgewiesener *Staphylococcus aureus*-
Bakteriämie am Universitätsklinikum des Saarlandes, 2012-2015**

***Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät***

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2021

Vorgelegt von: Mattias Schaeg
geb. am: 18.06.1989 in Hamm (Westf.)

Tag der Promotion: 07.04.2022

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. Sören Leif Becker

Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil

Inhaltsverzeichnis

Abstract	1
Abstract	3
Evaluation of written diagnosis-treatment recommendations for patients with <i>Staphylococcus aureus</i> -bacteremia at Saarland University Medical Center, 2012-2015.	3
1. Einleitung	5
1.1 <i>Staphylococcus aureus</i>	5
1.1.1 Entdeckungsgeschichte	5
1.1.2 Charakteristika	5
1.1.3 Vorkommen beim Menschen	7
1.2 <i>Erkrankungen</i>	7
1.2.1 Lokalinfectionen	8
1.2.2 Bakteriämie und Sepsis	8
1.2.3 Toxinbedingte Erkrankungen	8
1.3 <i>Management der SAB</i>	9
1.3.1 Management und Einbeziehung des klinischen Infektiologen	9
1.3.2 Diagnostik	11
1.3.3 Therapie	17
1.3.4 Schriftliche Therapieempfehlung am UKS	19
2. Zielsetzung dieser Arbeit	20
3. Material und Methoden	21
3.1 <i>Datenerhebung</i>	21
3.2 <i>Statistische Auswertung</i>	26
3.3 <i>Blutkulturdiagnostik am UKS</i>	26
3.3.1 Eingesetzte Materialien	26
3.3.2 Diagnostischer Ablauf	28
3.3.3 Funktionsweise BACTEC-FX-Automat	29
3.3.4 Kulturelle Anzucht und mikroskopische Diagnostik	29
3.3.5 Funktion der MALDI-TOF-Massenspektrometrie	31
4. Ergebnisse	33
4.1 <i>Basisdaten</i>	33
4.1.1 Alter, Geschlecht und Liegedauer, Quartalsverteilung	33
4.1.2 Fachrichtungen	35
4.1.3 Nachweisdauer, TTP, Textbaustein, Entnahmeort	36

4.1.4 Resistenzmuster	36
4.1.5 Laborwerte	37
4.1.6 Foci der SAB	38
<i>4.2 Effekte des Textbausteins auf mikrobiologischen Befunden mit Hinweisen zur leitliniengerechten Diagnostik und Therapie der SAB</i>	40
4.2.1 Diagnostik	40
4.2.2 Therapie	43
4.2.3 Letalität	45
5. Diskussion	48
<i>5.1 Zusammenfassung</i>	48
<i>5.2 Diskussion der Methoden</i>	48
<i>5.3 Diskussion der Ergebnisse</i>	50
5.3.1 Demographische und klinische Charakteristika	50
5.3.2 Diagnostik	51
5.3.3 Therapie	53
5.3.4 Letalität	56
<i>5.4 Ausblick</i>	56
Literaturverzeichnis	59
Publikationen	67
Appendix	70

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flowchart Blutkulturdiagnostik am IMMH des UKS.....	28
Abbildung 2: S. aureus auf Schafblut-Agar.....	31
Abbildung 3: Altersverteilung der SAB Häufigkeiten in Altersklassen.	33
Abbildung 4: Positive Blutkulturen pro Quartal.	34
Abbildung 5: Resistenzmuster nach Jahren.	36
Abbildung 6: Resistenzmuster nach Altersklassen.....	37
Abbildung 7: Focusübersicht.....	39
Abbildung 8: Katheterinfektion als Focus.	39
Abbildung 9: Durchführung TTE.....	40
Abbildung 10: Durchführung TEE.....	41
Abbildung 11: Folgeblutkulturen:.....	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Quality of care indicators für das Management der SAB.....	10
Tabelle 2: qSOFA Score	12
Tabelle 3: SOFA Score	13
Tabelle 4: Ätiologische Einteilung der SAB	15
Tabelle 5: Prognostische Einteilung der SAB	15
Tabelle 6: Übersicht der Antibiotika.....	24
Tabelle 7: Erhobene Daten.	24
Tabelle 8: Agar-Kulturmedien.....	30
Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der SAB nach Fachrichtungen.	35
Tabelle 10: Übersicht Laborwerte Entzündungsmarker	37

Abkürzungsverzeichnis

BK	Blutkultur
ABS	Antibiotic Stewardship
BK	Blutkultur
CT	Computertomographie, Computertomographie
DGI	Deutsche Gesellschaft für Infektiologie
DIVI	Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin
DSG	Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V.
ESC	European Society of Cardiology
FUO	Fever of unknown origin
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
IE	Infektiöse Endokarditis
IgG	Immunglobulin G
IMC	Intermediate Care Station
IMMH	Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
KONS	Koagulase negative Staphylokokken
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
MALDI-TOF	Matrix-Assistierte Laser-Desorption-Ionisierung mit time of flight
MIC	minimum inhibitory concentration
MRSA	Methicillin resistenter Staphylococcus aureus
MRT	Magnetresonanztomographie, Magnetresonanztomographie
PBP2 _a	Penicillin Bindeprotein 2a
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (engl.: polymerase chain reaction)
QCI	Quality of care indicator
RR	Relatives Risiko
<i>S. aureus</i>	Staphylococcus aureus
SAB	Staphylococcus aureus Bakteriämie, Staphylococcus aureus-Bakteriämie
SD	Standardabweichung (Standard deviation)
SOFA	Sepsis-related organ failure assessment
SSSS	Staphylococcal scaled skin syndrome
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TSST	Toxic-Shock-Syndrom Toxin
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TTP	time to positivity
VRSA	Vancomycin resistenter Staphylococcus aureus
ZVK	Zentraler Venenkatheter

Abstract

Staphylococcus aureus zählt zu den häufigsten Erregern einer Sepsis und die *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie (SAB) ist mit hoher Morbidität und Mortalität verbunden. Deshalb sind eine frühzeitige Diagnostik und ein strukturiertes Management der SAB von großer Bedeutung.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob die standardmäßige Einführung einer schriftlichen Empfehlung auf mikrobiologischen Befunden bezüglich der Diagnostik und Therapie von Patienten mit nachgewiesener *S.-aureus*-Bakteriämie am Universitätsklinikum des Saarlandes zu Veränderungen im Patientenmanagement führt. Insbesondere wurde analysiert, ob schriftliche Empfehlungen in anderer Weise berücksichtigt werden als eine rein telefonische Beratung.

Es erfolgte eine retrospektive Auswertung aller SAB am UKS in den Jahren 2012 bis 2015. Zunächst wurden anhand der mikrobiologischen Laborsoftware alle Patienten mit positiven Blutkulturen (BK) für *S. aureus* im oben genannten Zeitraum analysiert. Weitere Patientendaten wurden aus dem Klinikmanagementprogramm SAP hinzugefügt. Die gesammelten Daten wurden mittels SPSS ausgewertet. Dabei wurden anhand der Einführung der schriftlichen Therapieempfehlung während des Studienzeitraums (01.08.2014) zwei Gruppen gebildet, um das Management der SAB mit und ohne schriftliche Empfehlung zu vergleichen.

Das Patientenkollektiv umfasste 467 Patienten, von denen 302 männlich und 165 weiblich waren. Die Altersspanne des Kollektivs erstreckte sich vom ersten bis zum 95. Lebensjahr. Es zeigte sich ein sprunghafter Anstieg der Häufigkeit einer SAB ab einem Alter von 50 Jahren. Methicillin resistente *S. aureus* (MRSA) waren für 15.2% (71/467) der SAB verantwortlich.

Besonders im Bereich der Diagnostik zeigten sich durch die Einführung der schriftlichen Therapieempfehlung mehrere Veränderungen. Die Anzahl durchgeführter transthorakaler Echokardiographien (TTE) konnte gesteigert werden (28.3% vs. 20.4%; $p = 0.057$) und bei den transösophagealen Echokardiographien (TEE) zeigte sich ein signifikanter Anstieg (29.6% vs. 20.8% ; $p = 0.035$). Auch weiterführende Bildgebung wie CT- oder MRT-Untersuchungen zur Focussuche wurde durch die Therapieempfehlung signifikant mehr durchgeführt (40.3% vs. 26.2% ; $p = 0.002$). Es wurden auch signifikant mehr Folgeblutkulturen zum Monitoring der Therapie entnommen (80.4% vs. 64.9%; $p = 0.001$).

Eine antibiotische Therapie wurde seit der Einführung der Therapieempfehlung mit 89.7% vs. 68.2% ($p < 0.001$) signifikant häufiger empfohlen. Die Therapiedauer blieb mit 16.41 vs. 17.65 Tagen annähernd gleich. Eine effektive Therapie über mindestens 14 Tage wurde mit 58.4% vs. 49.5% ($p = 0.073$) häufiger durchgeführt.

Auf die Letalität während des Krankenhausaufenthaltes hatte die Therapieempfehlung keinen signifikanten Einfluss. Sie blieb mit 26.0% vs. 24.7% annähernd gleich.

Um weitere Verbesserungen im Bereich der Therapie und Letalität zu erreichen, ist eine verbesserte Adhärenz an die Therapieempfehlungen erforderlich. Dies könnte durch eine Therapieempfehlung in Form einer Checkliste erreicht werden, in der die einzelnen Schritte durch den behandelnden Arzt abgehakt werden. Noch effektiver, jedoch auch personalintensiver und kostenintensiver wäre eine gemeinsame Visite mit Infektiologen / klinischen Mikrobiologen am Patientenbett, um für den jeweiligen Patienten individuell eine Therapiestrategie festzulegen und zu überwachen.

Abstract

Evaluation of written diagnosis-treatment recommendations for patients with *Staphylococcus aureus*-bacteremia at Saarland University Medical Center, 2012-2015.

Staphylococcus aureus is one of the most relevant pathogens that may give rise to bloodstream infection and sepsis, and *S. aureus*-bacteremia (SAB) is associated with high morbidity and mortality. Hence, a timely diagnosis and a structured, evidence-based management of SAB are of paramount importance.

The goal of this thesis was to analyze whether the introduction of a standardized written recommendation on microbiological tests result sheets pertaining to comprehensive diagnostics and effective treatment of patients with SAB could improve the management of this condition at Saarland University Medical Center.

A retrospective analysis of all patients diagnosed with SAB at this center between January 2012 and December 2015 was performed. Microbiological data were retrieved from the laboratory information system (M/LAB software), whereas patient and treatment data were extracted from the SAP Clinic Management software. As the written recommendation for SAB had been introduced in August 2014, the clinical management of SAB before and after the introduction of this tool were compared. Statistical analysis was carried out using SPSS.

The patient cohort comprised 467 patients, of whom 302 were male and 165 females (age range: 1-95 years). There was a sharp increase in the incidence of SAB in individuals aged above 50 years. Methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) accounted for 15.2% (71/567) of all SAB cases.

The introduction of the written SAB-specific recommendations led to a significant increase of transthoracic echocardiography (28.3% vs. 20.4%; $p = 0.057$) and transesophageal echocardiography (29.6% vs. 20.8%; $p = 0.035$). Further imaging such as CT or MRI examinations for focus detection was also performed significantly more frequently (40.3% vs 26.2; $p = 0.002$), as well as follow-up blood cultures to monitor treatment success (80.4% vs. 64.9%; $p = 0.001$). The duration of antibiotic treatment remained unchanged (16.41 vs 17.65 days), but effective therapy for at least 14 days was performed more frequently (58.4% vs 49.5%; $p = 0.073$). No significant effect on in-hospital mortality of SAB patients was observed (26.0% vs 24.7%).

Standardized written recommendations for SAB on microbiological test results let to improved, guideline-adherent diagnostic procedures. In order to achieve further improvements and to reduce SAB-related mortality, an improved adherence to some of the treatment-related recommendations may be required. This could be achieved by

introduction and distribution of a simple checklist to the treating physicians, or through routine bedside consultations of infectious disease specialists in all SAB cases.

1. Einleitung

1.1 *Staphylococcus aureus*

1.1.1 Entdeckungsgeschichte

Staphylokokken wurden erstmals 1874 von Theodor Billroth als „Kugelmikrobien“ in Eiter entdeckt. Dies gelang auch Robert Koch 1878. Zwei Jahre später schaffte es Louis Pasteur, Staphylokokken in flüssigen Nährlösungen zu vermehren und der schottische Chirurg Alexander Ogston entdeckte Staphylokokken als Erreger von Wundinfektionen im Eiter. Er bewies, dass man durch Inokulation von Staphylokokken bei Mäusen Wundinfektionen und Sepsis auslösen konnte [62]. 1882 gab Ogston den Staphylokokken ihren Namen, welcher sich aus den altgriechischen Wörtern *staphylé* ‚Weintraube‘ und *kókkos* ‚Kern‘ bzw. ‚Korn‘ zusammensetzt und ihre traubenförmige Anordnung im mikroskopischen Präparat beschreibt. Die Abgrenzung von *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) – damals noch *Staphylococcus pyogenes aureus* – zu *Staphylococcus epidermidis* – damals noch *Staphylococcus pyogenes albus* – gelang 1884 dem deutschen Chirurgen Friedrich Julius Rosenbach anhand der goldgelben Farbe der pigmentierten Kolonien im Gegensatz zu den weißen Kolonien von *S. epidermidis* [69].

1.1.2 Charakteristika

S. aureus ist ein grampositives Kugelbakterium, das sich im mikroskopischen Präparat meist in Haufen angeordnet zeigt, jedoch sind auch Tetraden oder Paare möglich. Es besitzt sowohl die Fähigkeit zur aeroben als auch zur anaeroben Vermehrung und bildet keine Sporen [26].

S. aureus zählt zur Gattung der Staphylokokken, welche bis zum Jahr 2010 taxonomisch der Familie der „Microcococcaceae“ zugeordnet wurden, seitdem jedoch zur neuen Familie der „Staphylocococcaceae“ gezählt werden [72]. Es unterscheidet sich von anderen Spezies dieser Gattung, welche man als Koagulase negative Staphylokokken (KONS) bezeichnet, durch seine Fähigkeit zur Bildung von freier Koagulase [50]. Dies ist von Relevanz, da sich die Krankheitsbilder der KONS in Pathogenese, Klinik, Diagnostik und Therapie von den durch *S. aureus* hervorgerufenen unterscheiden [26]. KONS sind in der Regel als weniger pathogen einzustufen, besitzen jedoch durch Mikrofilmbildung eine Plastikadhärenz, die beispielsweise zu Katheter-assoziiierter Sepsis führen kann.

Wie für grampositive Bakterien üblich, besitzt *S. aureus* eine Zellwand, die aus einer dicken, mehrlagigen Peptidoglykan (Murein)-Schicht besteht, also einem aus Zuckern und Aminosäuren zusammengesetzten Makromolekül, welches ihm Stabilität und Schutz verleiht. In der Zellwand sind wichtige Virulenzfaktoren verankert. Dazu zählen beispielsweise Protein A, welches das Fc-Stück von Immunglobulin G (IgG) bindet und somit die Opsonisierung und Phagozytose behindert und somit ein wichtiger Faktor zur Immunevasion ist, oder der „clumping factor“, ein als Rezeptor für Fibrinogen wirkendes Protein, das die Adhäsion an verletztes Gewebe, Katheter oder Implantate erleichtert. Weitere zellwandständige Virulenzfaktoren sind Fibronectinbindeprotein oder Kollagenbindeprotein, welche, zum Zwecke der Immunevasion, helfen einen körpereigenen Schutzwall aus Fibrin beziehungsweise Kollagen zu bilden. Manche *S. aureus*-Stämme besitzen zusätzlich die Fähigkeit unter bestimmten Wachstumsbedingungen eine Polysaccharidkapsel zu bilden, die ebenfalls die Phagozytose behindert.

Neben den zellwandständigen Virulenzfaktoren bildet *S. aureus* extrazelluläre Produkte und Toxine. Die bereits oben genannte freie Koagulase ist an der für *S. aureus* typischen Abszessbildung beziehungsweise Fibrinkapselbildung beteiligt. Als Komplex mit Prothrombin löst sie proteolytisch die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin aus. Um diesen Vorgang umzukehren und sich im Gewebe auszubreiten produziert *S. aureus* Enzyme wie Staphylokinase (Fibrinolysin), welche aus Plasminogen Plasmin bildet, das in der Lage ist die Fibrinkapsel aufzulösen. Lipasen, DNase und Hyaluronidase, die Hyaluronsäure zwischen den Zellen abbaut, erfüllen ähnliche Funktionen.

Auf die Toxine, die zu jeweils eigenen Erkrankungsformen führen, wird im Abschnitt *1.2.3 Toxinbedingte Erkrankungen* eingegangen.

Um sich vor Antibiotika zu schützen hat *S. aureus* verschiedene Resistenzmechanismen entwickelt. Über 90% der Isolate bilden Penicillinase, eine β -Laktamase, die den β -Laktam-Ring der Penicilline hydrolytisch spaltet und diese so inaktiviert [52]. Durch eine Veränderung des Penicillin-Grundgerüsts konnten jedoch mit Methicillin oder Oxacillin/Flucloxacillin Penicilline entwickelt werden, die gegen Penicillinase resistent sind und so bei dem Großteil der Isolate wirksam sind. Durch die Aufnahme und Expression eines sogenannten *mecA*-Gens kann *S. aureus* jedoch auch gegen diese Antibiotika eine Resistenz entwickeln und wird dementsprechend als MRSA (Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*) bezeichnet. Das *mecA*-Gen führt zu einem veränderten Penicillinbindeprotein (PBP2a), an welches die β -Laktame nicht mehr binden können und somit wirkungslos werden [38]. MRSA ist damit gegen alle Penicilline, Cephalosporine (außer Ceftarolin und Ceftobiprol) und Carbapeneme

resistent. *Walter et al.* wiesen 2010 einen Anteil von 19% an *MRSA* in Blutkulturen in Deutschland nach, der sich jedoch bis 2015 auf 9% verringerte [85].

Analog zu *MRSA* gibt es auch gegen Vancomycin, ein Glykopeptid-Antibiotikum, resistente Isolate, die als *VRSA* (Vancomycin resistenter *S. aureus*) bezeichnet werden. Diese Isolate sind jedoch in Europa eine Rarität.

1.1.3 Vorkommen beim Menschen

Als natürlicher Kommensale des Menschen besiedelt *S. aureus* Haut und Schleimhäute. Am beständigsten kann man ihn aus den vorderen Nasenlöchern (Vestibulum nasi) kultivieren [90], wo man ihn bei durchschnittlich einem Drittel (35%) der Bevölkerung (meist transient) nachweisen kann [42].

Nach *Williams et al.* unterscheidet man drei verschiedene Gruppen von gesunden Trägern: Permanente Träger (‘persistent carriers’), intermittierende Träger (‘intermittent carriers’) und Nicht-Träger (‘noncarriers’) [90]. Permanente Träger machen etwa 20% (Range 12-30%) der Bevölkerung aus und sind meist durchgehend durch denselben Stamm von *S. aureus* besiedelt. Des Weiteren weisen sie eine höhere Besiedelungsdichte auf, da sich *S. aureus* wahrscheinlich in den apokrinen Schweißdrüsen des mehrschichtigen Plattenepithels des Vestibulum nasi vermehrt. Sie verteilen *S. aureus* stärker [89] und haben folglich ein höheres Risiko eine Infektion zu erleiden [60, 61]. Bei ca. 30% (Range 16-70%) kann man intermittierend verschiedene Stämme nachweisen und bei etwa 50% (Range 16-69%) der Bevölkerung ist zu keiner Zeit *S. aureus* in der Nase nachweisbar [86, 89].

Die Gründe dafür, weshalb manche Personen permanente Träger sind und andere als Nicht-Träger gelten sind noch Gegenstand aktueller Forschung. Die spezifische Immunabwehr des Trägers und seine Rezeptoren, beeinflusst durch seine Genetik, Interaktion zwischen Bakterium und dem nasalen Epithel, scheinen eine Rolle zu spielen. *Wertheim et al.* betonen dabei besonders den wiederholten Kontakt zu *S. aureus* in der Umwelt (z.B. Hospitalisierung, mehr als fünf Familienmitglieder im Haushalt) als mögliche Ursache [88]. Doch man findet *S. aureus* nicht nur in der Nase, sondern auch im Rachenraum, auf der Haut und im Darmtrakt [88, 90].

1.2 Erkrankungen

S. aureus kann ein großes Spektrum verschiedenster Infektionen auslösen, welche im Rahmen einer SAB als möglicher Focus dienen können.

Die Erkrankungen lassen sich in drei große Gruppen einteilen: Man unterscheidet Lokalinfectionen, die sowohl oberflächlich-eitrig, aber auch tief-invasiv verlaufen können, die Sepsis und toxinbedingte Syndrome.

1.2.1 Lokalinfektionen

Die Lokalinfektionen machen den Großteil der Infektionen aus und dienen oft als Focus für eine Bakteriämie. Zu ihnen zählen die Haut- und Weichteilinfektionen, Infektionen der Knochen und Gelenke, Infektionen von Prothesen und Katheter-assoziierte Infektionen, Infektionen der Lunge und Pleura, sowie Epiduralabszesse, Meningitiden, Infektionen des Harntraktes und die infektiöse Endokarditis, die im Verlauf häufig zu einem septischen Krankheitsbild führen kann. Laut der *SENTRY*-Studie ist *S. aureus* mit 37.5% der vorherrschende Erreger von Haut- und Weichteilinfektionen in Europa [54]. Eine Studie von *Sader et al.* fand sogar einen prozentualen Anteil von 71.1% (2003-2008) bei Haut- und Hautstrukturerkrankungen in Europa, die durch *S. aureus* ausgelöst wurden [70]. Der Anteil von MRSA-Infektionen schwankt in Europa stark zwischen den einzelnen Ländern, bei *Sader et al.* lag er bei 13.7% in Deutschland [70]. Zu den oberflächlichen Hauterkrankungen zählen postoperative oder posttraumatische Wundinfektionen, Pyodermien, wie Furunkel und Karbunkel, Impetigo contagiosa (Borkenflechte) und Infektionen der Hautanhangsorgane wie Mastitis puerperalis, eitrige Parotitis, Dakryozystitis oder Hordeolum (Gerstenkorn).

1.2.2 Bakteriämie und Sepsis

Als Bakteriämie bezeichnet man den mikrobiologischen Nachweis von Bakterien im Blut. Eine Bakteriämie kann prinzipiell auch asymptomatisch verlaufen. Davon abzugrenzen ist die Sepsis, die nach der aktuellen Sepsis-3 Leitlinie von 2016 als „lebensbedrohliche Organdysfunktion, hervorgerufen durch eine inadäquate Wirtsantwort auf eine Infektion“ definiert wird [79] und somit mit klinischen Symptomen einhergeht.

1.2.3 Toxinbedingte Erkrankungen

Die toxinbedingten Erkrankungen sind eine eigene Entität, die unabhängig von Bakteriämien existieren und auch nicht als Fokus für diese gelten.

Durch die Bildung von Enterotoxinen führt *S. aureus* relativ häufig durch Kontamination von ungenügend erhitzten oder nicht gekühlt gelagerten konservierten Speisen mit Ei-, Milch-, Fleisch- oder Fischzutaten zur Intoxikation. Die Patienten klagen 4-6 Stunden nach Ingestion der kontaminierten Speisen über Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö sowie abdominellen Beschwerden. Gewöhnlich bilden sich die Symptome innerhalb eines Tages zurück. Weitere toxinbedingte Erkrankungen sind das „Toxic shock syndrom“, welches durch das als Superantigen wirkende TSST-1 Toxin ausgelöst wird und zum Schock durch massive Freisetzung inflammatorischer und proinflammatorischer Zytokine führt sowie das „Staphylococcal scaled skin syndrome“ (SSSS), welches

hauptsächlich bei Kindern auftritt und durch exfoliative Toxine ausgelöst wird, die zu einer großflächigen intraepidermalen Blasenbildung führen.

1.3 Management der SAB

1.3.1 Management und Einbeziehung des klinischen Infektiologen

Es liegen zahlreiche Studien vor [30, 51, 66, 82, 86], welche die große Bedeutung eines korrekten Management der *Staphylococcus aureus*-Bakteriämie (SAB) bezüglich des Outcome und der Letalität des Patienten unterstreichen. Dieses kann besonders durch den Einsatz von klinischen Infektiologen standardisiert gesteuert werden. So beschreiben *Rieg et Küpper* nach einem Review von *Holland et al.* [30], dass es durch den Einsatz von Infektiologen zu einer „vermehrten Einhaltung diagnostischer und therapeutischer Qualitätsstandards“ komme [66]. *Lopez-Cortes et al.* identifizierten so genannte „evidenzbasierte Qualitätsindikatoren“ (Quality of care indicators) für das Management der SAB, bündelten und evaluierten sie, um ein standardisiertes Vorgehen zu ermöglichen [51]. In Anlehnung an diese werden in **Tabelle 1** die wichtigsten Aspekte zum Management einer SAB in zusammengefasst:

Tabelle 1: Quality of care indicators für das Management der SAB. Sie geben klar definierte und kurze Entscheidungshilfen für einen strukturierten Ablauf von Diagnostik und Therapie.

-
- Klassifikation der SAB in kompliziert oder unkompliziert [82]
-
- Focuskontrolle & -identifizierung
 - Echokardiographie bei Patienten mit komplizierter Erkrankung oder prädisponierenden Faktoren für eine Endokarditis [51]
 - Bei unklarem Focus ggf. weitergehende Bildgebung
 - Entfernung von Katheter/Abszessspaltung innerhalb von 72 Stunden [51] (bei schwerer Sepsis/septischem Schock so früh wie möglich (<6 Stunden) [4])
-
- Zielgerichtete antibiotische Therapie
 - Frühzeitige Behandlung mit Flucloxacillin bei MSSA-Infektionen [51]
 - Dosisanpassung bei Vancomycin [51]
-
- Ausreichende Therapiedauer von mindestens 14 Tagen (Behandlungsdauer entsprechend der Schwere der Infektion) [51]
-
- Folgeblutkulturen (2-4 Tage nach Start der Antibiotika-Therapie bis zum Vorliegen negativer Blutkulturen) [51]
-

1.3.2 Diagnostik

Mikrobiologische Diagnostik

Der Nachweis von *S. aureus* lässt sich sowohl kulturell als auch molekularbiologisch durchführen. Als Untersuchungsmaterial eignet sich, je nach Lokalisation des Focus, Blut, Eiter, Sputum, (Wund-)Abstriche, Gewebebiopsien, Urin oder Liquor cerebrospinalis. Ebenso können eingebrachtes Fremdmaterial, wie zum Beispiel Katheterspitzen bei Verdacht auf Katheter-assoziierte Infektion oder Endoprothesen untersucht werden. Die Blutkultur (BK) ist der Goldstandard zum Nachweis einer SAB [86]. Sie ist laut den Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) zur Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis indiziert bei klinischem Verdacht auf eine Sepsis [92]. 2016 hat sich die Definition der Sepsis durch die Sepsis-3 Definition [79] geändert hat und ist nun nicht mehr von den „SIRS-Kriterien“ abhängig, sondern wird als „lebensbedrohliche Organdysfunktion, hervorgerufen durch eine inadäquate Wirtsantwort auf eine Infektion“ [86] definiert und anhand des SOFA-beziehungsweise qSOFA-Score bestimmt, die eine Organdysfunktion nachweisen [79]. SOFA Score und qSOFA Score sind in **Tabelle 2**: qSOFA Score (quick sepsis related organ failure assessment score). Pro entsprechendes Kriterium wird ein Punkt vergeben. Der Score reicht von 0-3 Punkten. Ein Score > 2 Punkte ist mit einem erhöhtem Risiko für Tod oder verlängertem Aufenthalt auf der Intensivstation vergesellschaftet. [78] und **Tabelle 3** dargestellt. Die Mikrobiologisch-infektiologischen Qualitätsstandards (MiQ) der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) empfehlen die Entnahme von Blutkulturen bei Verdacht auf eine systemische Beteiligung bei einer lokalisierten Infektion, Verdacht auf eine zyklische Infektionskrankheit wie beispielsweise Typhus oder Brucellose, Verdacht auf eine Bakteriämie oder Fungämie beispielsweise im Rahmen einer subakuten Endokarditis oder einer Katheter-assoziierten Infektion und Fieber unklarer Genese („FUO“, fever of unknown origin) [19]. Die Blutkulturen sollten als zwei oder mehr Pärchen (aerobe und anaerobe BK-Flasche) schnellstmöglich vor Einleitung einer antimikrobiellen Therapie, beziehungsweise bei Patienten unter vorbestehender antimikrobieller Therapie unmittelbar vor der nächsten Gabe abgenommen werden, um die Nachweisrate zu erhöhen und eine Kontamination auszuschließen [11, 19, 86]. Es sollte nicht auf einen Fieberanstieg gewartet werden, da dies keine Vorteile bringt [65]. Wichtig ist ein aseptisches Vorgehen mit hygienischer Händedesinfektion der entnehmenden Person, nicht sterilen Einmalhandschuhen, Hautdesinfektion mit zum Beispiel 70%igem Alkohol im Bereich der Punktionsstelle mit einer Einwirkzeit von mindestens einer Minute und Desinfektion des Diaphragmas der Blutkulturflasche, wobei jedoch kein Desinfektionsmittel in die BK gelangen darf [7]. Eine

periphere Venenpunktion wird der Abnahme über zentrale Venenkatheter vorgezogen, da diese über ein zweifach höheres Kontaminationsrisiko verfügen und nur in Ausnahmefällen verwendet werden sollten [53]. Eine Entnahme über liegenden Katheter wäre zur Bestimmung der „Differential time to positivity“ bei Verdacht auf Katheter-assoziierte Infektionen sinnvoll [19]. Für diese werden zeitgleich zwei Blutkulturpärchen abgenommen, eines aus dem liegenden Katheter und eines aus einer peripheren Vene. Die Blutkulturflaschen werden dann inkubiert und die Zeit von Beginn der Bebrütung bis zur Detektion des positiv-Werdens gemessen. Ein Zeitunterschied von zwei Stunden oder mehr gilt, wenn die aus dem Katheter entnommene BK früher positiv wird, als Nachweis eines besiedelten Katheters als Quelle der Bakteriämie.

Pro Blutkulturpärchen sollten bei Erwachsenen 20ml Blut mit einer sterilen Spritze mittels großlumiger Kanüle entnommen werden, wovon je 10ml auf eine aerobe und anaerobe Flasche verimpft werden und die Flasche danach zur Durchmischung kurz geschwenkt werden. Eine Belüftung der BK-Flaschen sollte unterlassen werden. Die Flaschen sollten möglichst sofort (innerhalb von 2-4 Stunden) zum mikrobiologischen Labor transportiert werden und dabei gegen Abkühlung geschützt werden [7].

Zur Isolierung von *S. aureus* sind keine speziellen Nährböden erforderlich. Die Anzucht erfolgt üblicherweise auf Blutagar (Schafsblut), wo sich nach 18-24 stündiger Bebrütung bei 36°C meist mittelgroße, gelbe bis goldgelbe, manchmal auch weißliche Kolonien, mit unterschiedlicher Hämolyse zeigen [59]. Neben der kulturellen Anzucht ist auch ein direkter Nachweis mittels MALDI-TOF aus Probenflüssigkeit einer Blutkultur möglich. Zeigt diese ein positives Ergebnis für *S. aureus*, so wird ein direkter Nachweis beziehungsweise Ausschluss eines Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) durch ein Nukleinsäure-Nachweisverfahren, wie die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) angestrebt. Dabei wird das für MRSA typische *mecA*-Gen nachgewiesen [56], welches für ein verändertes Penicillin-bindendes Protein (PBP2a) kodiert, sodass β -Laktam-Antibiotika nicht mehr wirken können, beziehungsweise auch das *SCCmec* (*mecC*-Gen) [44], welches ebenfalls eine Resistenz gegen β -Laktam-Antibiotika bewirkt. Weiterhin ist zu beachten, dass auch ein einmaliger Nachweis von *S. aureus* in einer Blutkultur immer als mögliche Infektion gedeutet und nicht als Kontamination gewertet werden sollte [19, 87].

Tabelle 2: qSOFA Score (quick sepsis related organ failure assessment score). Pro entsprechendes Kriterium wird ein Punkt vergeben. Der Score reicht von 0-3 Punkten. Ein Score > 2 Punkte ist mit einem erhöhtem Risiko für Tod oder verlängertem Aufenthalt auf der Intensivstation vergesellschaftet. [78]

Veränderter mentaler Status	Atemfrequenz	Blutdruck
GCS < 15	≥22 Atemzüge pro Minute	Systolischer Blutdruck ≤100 mmHg

Tabelle 3: SOFA Score (Sequential (sepsis related) organ failure assessment score). Katecholamindosen gegeben als $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ für mindestens eine Stunde. [27], Score wird alle 24 Stunden als Verlaufsparemeter der Organdysfunktionen erhoben (jeweils ungünstigster Wert wird für den Score gewertet. Letalitätsrate mit Anzahl dysfunktioneller Organ(system)e ansteigend. Score >15 entspricht Letalität >90%.

System	Score				
	0	1	2	3	4
Lungenfunktion PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) Mit Atemunterstützung	<100 (13.3) Ohne Atemunterstützung
Blutbild Thrombozyten, $\times 10^3 \mu\text{gL}^{-1}$	≥150	<150	<100	<50	<20
Leberfunktion Bilirubin, mg dL ⁻¹ ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	<1.2 (20)	1.2 - 1.9 (20-32)	2.0 - 5.9 (33 – 101)	6.0 - 11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Kreislauffunktion	MAD ≥70 mmHg	MAD <70 mmHg	Dopamin <5 oder Dobutamin (jegliche Dosierung)	Dopamin 5.1-15 oder Adrenalin ≤0.1 oder Noradrenalin ≤0.1	Dopamin >15 oder Adrenalin >0.1 oder Noradrenalin >0.1
Zentrales Nervensystem (ZNS) Glasgow Coma Scale score	15	13-14	10-12	6-9	<6
Nierenfunktion Kreatinin, mg dL ⁻¹ ($\mu\text{mol L}^{-1}$) Diurese, mL pro Tag	<1.2 (110)	1.2 - 1.9 (110-170)	2.0 - 3.4 (171-299)	3.5 - 4.9 (300-440) <500	>5.0 (440) <200

Klassifikation der SAB

Eine SAB lässt sich nach unterschiedlichen Aspekten klassifizieren. So unterscheidet man eine ätiologische Klassifikation (**Tabelle 4**) von der prognostischen Klassifikation (**Tabelle 5**). Für das Management der SAB sind beide bedeutungsvoll. Durch die ätiologische Klassifikation lässt sich beispielsweise das Resistenzverhalten abschätzen, da bei nosokomialen und Gesundheitswesen-assoziierten Infektionen MRSA doppelt so häufig auftrat wie bei ambulant erworbener SAB [46]. *Weis et al.* weisen zusätzlich darauf hin, dass sich nosokomiale und Gesundheitswesen-assoziierte SAB hinsichtlich der Risikofaktoren, MRSA-Häufigkeit und assoziierter Komorbiditäten ähneln und sich so wesentlich von der ambulant erworbenen SAB unterscheiden [86]. Die prognostische Klassifikation ist besonders für die Wahl der Therapiedauer von Bedeutung, da eine komplizierte SAB mindestens 4-6 Wochen therapiert werden sollte, wohingegen bei unkomplizierten Verläufen 14 Tage als ausreichend gesehen werden [30]

Tabelle 4: Ätiologische Einteilung der SAB aus Weis et al. [86] nach Friedman et al. [24]

Gesundheitswesen-assoziiert	Nosokomial	ambulant
Positive Blutkulturen bis 48 Stunden nach Krankenhauseinweisung <ul style="list-style-type: none"> • Intravenöse Dauermedikation zu Hause • Heimpflege mit intravenöser Therapie oder Wundpflege innerhalb von 30 Tagen vor Blutstrominfektion • Ambulante Vorstellung in einem Krankenhaus oder ambulante Hämodialyse/Chemotherapie innerhalb von 30 Tagen vor Blutstrominfektion • Aufenthalt in einem Akutkrankenhaus für mindestens einen Tag innerhalb von 90 Tagen vor Blutstrominfektion • Pflegeheimaufenthalt 	Bakteriämien, die in Blutkulturen mindestens 48 Stunden nach stationärer Aufnahme auftreten	Alle Bakteriämien, die nicht in die beiden anderen Kategorien fallen

Tabelle 5: Prognostische Einteilung der SAB aus Weis et al. [86]

Komplizierte SAB	Unkomplizierte SAB
<ul style="list-style-type: none"> • Infektiöse Endokarditis • Tiefsitzende metastatische Absiedlungen • Septische Metastasen • Vaskuläre oder osteoartikuläre Prothesen • Fremdmaterial (auch Verbleib eines Katheters bei Katheterinfektion) • Nachweis von <i>S. aureus</i> in Folgeblutkulturen (48-96 Stunden nach initialer Abnahme) • Fortbestehendes Fieber mehr als 72 Stunden nach Therapiebeginn [49][68] 	<ul style="list-style-type: none"> • Keines der Kriterien einer komplizierten SAB trifft zu

Fokusidentifizierung

Der Identifizierung und schnellstmöglichen Beseitigung des Fokus der SAB kommt eine überaus wichtige Rolle zu. *Jensen* beschreibt in einem Review, dass sich die Verteilung des primären Fokus der SAB von Hautinfektionen, die in der präantibiotischen Ära den Großteil der Foci ausmachten, zu Katheter-assoziierten Infektionen, die mittlerweile führender Focus sind, gewandelt hat [34] und konnte in einer Studie eine niedrigere Letalität bei Patienten nachweisen, deren Infektionsfokus frühzeitig eradiziert worden war [35].

Echokardiographie

Bei einer SAB ist es von großer Bedeutung zu wissen, ob eine SAB-assoziierte Endokarditis vorliegt, da sie laut mehrerer Studien mit einer Häufigkeit zwischen 5% und 25% aller SAB-Patienten auftritt [8, 22, 32, 39], und laut *Murdoch et al.* mit einer erhöhten Letalität vergesellschaftet ist [57]. Daher empfehlen *Holland et al.* und *Weis et al.* für jeden Patienten mit SAB eine echokardiographische Diagnostik [30, 86]. Diese Haltung wird jedoch diskutiert und *Heriot et al.* konnten zeigen, dass es möglich ist, anhand der Abwesenheit von drei klinischen Kriterien (ambulant erworbene SAB, verlängerte Bakteriämie und Präsenz eines intrakardialen Fremdkörpers) Patienten mit einem sehr niedrigen Risiko für eine Endokarditis zu identifizieren, bei denen auf eine Echokardiographie verzichtet werden kann [29]. Auch die QCI von *Lopez-Cortes et al.* sehen eine Echokardiographie nur für Patienten mit klinischer Indikation oder prädisponierenden Faktoren für eine Endokarditis vor [51].

Um die Frage zu klären, ob eine transthorakale Echokardiographie (TTE) eine ebenso hohe Detektionsrate wie eine transösophageale Echokardiographie (TEE) ermöglicht, verglichen *Holland et al.* sechs Studien, in denen die Patienten durch beide Verfahren untersucht wurden und konnten zeigen, dass eine TEE mit 14-28% eine deutlich höhere Rate zur Detektion einer infektiösen Endokarditis aufwies, als eine TTE (2—15%) [30]. Da eine TEE jedoch aufwendiger und komplikationsträchtiger als eine TTE ist, versuchten sie auch, eine Patientengruppe mit niedrigem Risiko für eine IE herauszufiltern, bei der eine TTE ausreichend ist. Folgende sechs Faktoren konnten identifiziert werden [30]:

1. Fehlen eines permanenten intrakardialen Fremdkörpers
2. Sterile Folgeblutkulturen innerhalb von 4 Tagen nach der initialen BK
3. Keine Notwendigkeit der Hämodialyse
4. Nosokomiale SAB
5. Fehlen von sekundären Foci der Infektion
6. Keine klinischen Zeichen einer infektiösen Endokarditis

Bei allen Patienten, auf die diese Faktoren nicht zutreffen, sollte eine TEE durchgeführt werden.

Folgeblutkulturen

Folgeblutkulturen sind ein wichtiger Aspekt des Management der SAB und sollten besonders in der frühen Phase (2-4 Tage) nach Feststellen der Bakteriämie weiterhin entnommen werden, bis sie negativ werden, um ein Therapieversagen oder komplizierte Infektion zu entdecken [22]. *Fowler et al.* empfehlen deshalb, auch dann weiterhin BKs zu entnehmen, wenn die Symptome des Patienten sich schon komplett gelegt haben [22]. Sie dienen v.a. zum Monitoring der Therapie, da persistierend positive BK trotz klinischer Besserung auf komplizierte Foci beziehungsweise Absiedlungen hinweisen [48].

1.3.3 Therapie

Bezüglich der antibiotischen Therapie unterscheidet man zwischen unkomplizierter SAB, die bis zwei Wochen nach negativer Blutkultur therapiert werden sollte, und komplizierter SAB, deren Therapie vier bis sechs Wochen umfassen sollte.

Wie bereits in **Tabelle 5** dargestellt, zeichnet sich die komplizierte SAB dadurch aus, dass die Antibiotika Focus oder Absiedlungen der SAB schlechter erreichen können. Dies kann durch Endokarditis, Fremdkörper oder Absiedlungen in Form von Abszessen bedingt sein und macht deshalb eine länger andauernde medikamentöse Therapie und eventuelle Operationen notwendig, um die Foci sicher beseitigen zu können.

Für die Endokarditis, Osteomyelitis und die (seltene) MRSA-Pneumonie gelten spezielle Therapieschemata. Des Weiteren differenziert man zwischen MSSA- und MRSA-Bakteriämien mit unterschiedlicher medikamentöser Abdeckung.

Erste Wahl für die unkomplizierte MSSA-SAB ist ein β -Laktam-Antibiotikum mit hoher Staphylokokkenaktivität für mindestens 14 Tage [30]. *Weis et al.* empfehlen Flucloxacillin als Mittel der Wahl [86]. Alternativ ist eine Therapie mit Cefazolin möglich, worunter jedoch möglicherweise höhere Rezidivraten beobachtet wurden [1]. Beachtet werden muss, dass Flucloxacillin hepatotoxisch wirken kann und bei ausgeprägter Niereninsuffizienz (GFR < 10 ml/min) eine Dosisanpassung nötig ist. Bei Cefazolin muss bereits bei mittelgradiger Niereninsuffizienz die Dosis reduziert werden. Vancomycin wird aufgrund einer signifikant erhöhten Letalität im Vergleich zur Therapie mit Nafcillin oder Cefazolin nicht zur Therapie der MSSA-SAB empfohlen und sollte, falls es empirisch initial verabreicht wurde, nach Antibiogramm auf Flucloxacillin oder Cefazolin deeskaliert werden [75, 86]. Laut *Weis et al.* konnte in mehreren Studien eine langsamere bakterizide Aktivität und teilweise schlechtere Gewebepenetration von

Vancomycin im Vergleich zu Staphylokokkenpenicillinen und Cefazolin gezeigt werden [47, 63, 86]. Um den Therapieerfolg zu optimieren, sollte der Fokus schnellstmöglich saniert und Fremdmaterial frühzeitig entfernt werden, da sich sonst Biofilme bilden können, die mit einer erhöhten Rezidivrate vergesellschaftet sind [30]. Ist eine Entfernung des Fremdkörpers nicht möglich, wie z.B. bei bestimmten Protheseninfektionen, sollte die antimikrobielle Therapie zusätzlich mit Rifampicin kombiniert werden, da dieses gut in Biofilme eindringt [12]. Rifampicin sollte jedoch nie als Monotherapie wegen der Gefahr der Resistenzentstehung verabreicht werden [12]. Wichtig ist ein zügiger Beginn der Therapie, da eine Verzögerung der Therapie von mehr als 48 Stunden einen bedeutsamen Risikofaktor für metastatische Absiedlungen darstellt [84].

Für eine Osteomyelitis wird eine Therapie von mindestens sechs Wochen empfohlen, wobei nach zweiwöchiger i.v.-Therapie die Antibiotikagabe oralisiert werden kann [17]. Als mögliche Optionen können zum Beispiel Moxifloxacin, Trimethoprim-Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) oder Clindamycin eingesetzt werden [17].

Bei MRSA-Bakteriämien gilt Vancomycin mit einem Zieltalspiegel von 15-20 mg/ml als Therapie der Wahl, jedoch ist alternativ auch eine Daptomycin-Monotherapie möglich [21, 31, 49, 86]. Bei Therapieversagen empfehlen *Liu et al.* eine erneute Focussuche und gegebenenfalls Debridement der Wunden und eine Daptomycin-Hochdosistherapie mit 1x10 mg/kg/d in Kombination mit Gentamicin, Rifampicin oder Trimethoprim-Sulfamethoxazol [49]. Um gefährliche Nebenwirkungen von Daptomycin, wie Rhabdomyolyse und eosinophile Pneumonie frühzeitig zu erkennen, sollten das Differenzialblutbild und die Kreatinkinase regelmäßig überprüft werden [49]. Linezolid war laut *Holland et al.* Vancomycin bei Patienten mit Gram-positiven Infektionen nicht unterlegen, es kam jedoch zu einer höheren Rate an Todesfällen als in der Vergleichsgruppe [30]. Es wird deshalb für MRSA-Bakteriämien nicht als erste Wahl empfohlen.

Die Therapie der Endokarditis unterscheidet die Nativklappenendokarditis und die Kunstklappenendokarditis, da bei letzterer eine Kombinationstherapie durchgeführt wird. Die Nativklappenendokarditis mit MSSA sollte laut den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zum Management der infektiösen Endokarditis von 2015 durch hochdosiertes Flucloxacillin (12 g/Tag i.v. in 4-6 Dosen für 4-6 Wochen) therapiert werden [28]. Die Kombination mit Aminoglykosiden wie Gentamicin wird aufgrund von erhöhter renaler Toxizität nicht mehr generell empfohlen [15]. Alternativ ist eine Therapie mit der Kombination Cotrimoxazol (Sulfamethoxazol 4800 mg/Tag und Trimethoprim 960 mg/Tag i.v. in 4-6 Dosen) mit Clindamycin (1800 mg/Tag i.v. in 3 Dosen für eine Woche) möglich, wobei sich mehrere infektiologische Fachgesellschaften gegen die breite

Anwendung dieser Kombination aussprechen [28]. Für die MRSA-Endokarditis ist Vancomycin (30-60 mg/kg/Tag i.v. in 2-3 Dosen für 4-6 Wochen) Mittel der Wahl. Alternativ kann Daptomycin eingesetzt werden. Bei Kunstklappenendokarditis durch MSSA wird die Therapie mit Flucloxacillin durch Rifampicin (900-1200 mg i.v. oder oral in 2 oder 3 Dosen) und Gentamicin (3 mg/kg/Tag i.v. oder i.m. in einer oder zwei Dosen) ergänzt [28]. Zur Therapie der MRSA-Kunstklappenendokarditis wird Vancomycin (30-60 mg/kg/Tag i.v. in 2-3 Dosen) mit Rifampicin und Gentamicin kombiniert [28].

1.3.4 Schriftliche Therapieempfehlung am UKS

Um ein standardisiertes Diagnostik- und Therapiekonzept der SAB zu empfehlen, wurde folgender Textbaustein ab dem 01.08.2014 vom Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene auf allen mikrobiologischen Befunden des Universitätsklinikums des Saarlands, die *S. aureus* in einer Blutkultur nachwiesen, gemeinsam mit dem (vorläufigen) Antibiogramm und dem Erregernachweis angegeben:

„Mittel der Wahl zur Therapie der Staphylococcus aureus-Sepsis ist Flucloxacillin (Staphylex) in einer Tagesdosierung von 12 g (verteilt auf 3-4 Einzelgaben). Bei ausgeprägter Leber- oder Niereninsuffizienz bitte Rücksprache mit der Mikrobiologie zur Besprechung von Alternativen (Tel: 23912). Therapiedauer: mindestens 2 Wochen. Bitte unter Therapie weitere Blutkulturen einschicken, um die Negativierung der Blutkultur zu beweisen. Bei unklarem Fokus sollte eine *S. aureus*-Endokarditis (auch bei nicht vorgeschädigten Herzklappen) mittels Echokardiographie ausgeschlossen werden.“

Zusätzlich erfolgte bei jedem Erstnachweis stets eine telefonische Falldiskussion mit dem behandelnden Arzt, bei dem auf die Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie hingewiesen wurde und patientenspezifische Faktoren diskutiert wurden.

2. Zielsetzung dieser Arbeit

Die Hauptfragestellung dieser Arbeit lautet: Welche Auswirkungen zeigen die im Jahr 2014 eingeführten, spezifischen schriftlichen Empfehlungen des Textbausteines bei *S. aureus*-Bakteriämie am UKS in Bezug auf Diagnostik und Therapie im Vergleich zur reinen telefonischen Befundmitteilung anhand folgender Indikatoren?

1. Echokardiologische Focussuche einer Endokarditis mittels TTE und TEE
2. Konsequente Entnahme von Folgeblutkulturen während der Therapie zum Ausschluss eines persistierenden Infektfocus
3. Anpassung der antimikrobiellen Therapie an das Resistenzmuster des nachgewiesenen Keimes
4. Erhebung der Letalität bei SAB-Patienten vor und nach der Einführung der schriftlichen Empfehlung

In Zeiten steigender Zahlen von multiresistenten Erregern veröffentlichte die EU-Kommission Ende Juni 2017 neue EU Leitlinien zum verantwortungsbewussten Umgang mit Antibiotika in der Humanmedizin [93]. Diese fordern den vermehrten Einsatz von Infektiologen, um in jeder Klinik sogenannte „Antibiotic Stewardship-Teams“ zu gründen und zu leiten, damit Antibiotika in Zukunft zielgerechter verwendet und verschrieben werden, und Konsultationen bei Patienten mit komplizierten Infektionen oder Infektionen mit multiresistenten Erregern besser durchgeführt werden können. Diverse Studien [23, 33, 71] zeigen bereits Erfolge beim frühen Einsatz eines Infektiologen oder klinischen Mikrobiologen, wobei besonders Daten im Rahmen von SABs gesammelt wurden, und die Letalität dadurch laut einer Metaanalyse von *Rieg et Küpper* um 40-50% signifikant gesenkt werden konnte [67]. Doch nicht nur die Letalität, sondern auch andere „Quality of care indicators“, wie die Wahl eines geeigneten Antibiotikums mit ausreichender Therapiedauer, Entnahme von Folgeblutkulturen und Durchführung von Echokardiographien wurden durch die frühe Kooperation mit Infektiologen verbessert [83]. Analog zu diesen Empfehlungen wurde bereits am 01.08.2014 eine schriftliche Therapieempfehlung des IMMH am UKS bei positiven Blutkulturen für *S. aureus* eingeführt und zusammen mit dem (vorläufigen) Antibiotogramm und Erregernachweis neben der bisherigen telefonischen Beratung an den behandelnden Arzt verschickt.

3. Material und Methoden

3.1 Datenerhebung

Es wurden retrospektiv alle Episoden einer SAB am UKS ausgewertet, die zwischen dem 01.01.2012 und dem 31.12.2015 im Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene (IMMH) diagnostiziert wurden. Während dieses Zeitraums - am 01.08.2014 - wurde ein Textbaustein auf SAB-Befunden eingeführt, welcher Hinweise zur leitliniengerechten Diagnostik und Therapie bei Nachweis von *S. aureus* in einer BK gab. In der vorliegenden Arbeit wurde insbesondere verglichen, ob sich das Patientenmanagement der Krankheitseentität SAB vor und nach Einführung des Textbausteins unterschied.

Eingeschlossen in die Studie wurden alle Patienten des UKS, die mindestens eine positive BK für *S. aureus*, sowohl MSSA als auch MRSA in mindestens einer der beiden Blutkulturflaschen (aerob oder anaerob) im oben genannten Zeitraum hatten. Dabei wurden nur Blutkulturen eingeschlossen, die mit Blut beimpft wurden. Liquor oder Gelenkpunktate in Blutkulturflaschen wurden nicht berücksichtigt. Das Patientenkollektiv wurde anhand einer Abfrage über das Laborinformationssystem (LIS) M/LAB Version 3.0 der Firma Dorner (Mühlheim, Deutschland) gewonnen. Es wurde eine Suche nach *S. aureus*-Isolaten im Blutkulturarbeitsplatz im oben genannten Zeitraum durchgeführt. Anhand der daraus gewonnenen Liste wurden die klinischen Parameter mit Hilfe des Krankenhausinformationssystemes SAP-ERP (SAP Enterprise Resource Planning) Version 6.05 der Firma SAP SE (Walldorf, Deutschland) ermittelt.

Das ermittelte Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen (vor bzw. nach dem 01.08.2014) unterteilt, um einen Vergleich vor/nach Einführung des SAB-Textbausteins auf mikrobiologischen Befunden durchführen zu können.

Folgende Daten wurden erhoben: Die *Labornummer* wurde anhand der ersten positiven Blutkultur eines Falles bestimmt, wobei das Datum des Nachweises entscheidend war. Sie entspricht der zugehörigen M/LAB Nummer der Blutkultur und ermöglicht eine genaue Zuordnung zum Patienten. *Patientengeschlecht* und *Alter* wurden den Informationen aus M/LAB entnommen und das Alter wurde als Alter zum Zeitpunkt der positiven Blutkultur für die weitere Datenanalyse verwendet. Als *Station* wurde die Station gewertet, auf der die Blutkultur entnommen wurde, und die somit im M/LAB hinterlegt war. Als *Fachrichtung* wurde jeweils die Fachrichtung angesehen, in der die erste Blutkultur entnommen wurde. Die interdisziplinäre Intensivstation (IOI) wurde als eigene Fachrichtung gewertet. Bei den *Verlegungen* wurden alle Verlegungen bestimmt, jedoch wurden nur Verlegungen aus bzw. in externe Krankenhäuser für die weitere

Analyse herangezogen. Das *Aufnahme-* und *Entlassdatum* konnte in SAP-ERP bestimmt werden und daraus die *Liegedauer* errechnet werden. Falls der Patient während des stationären Aufenthalts verstarb, wurde das Datum des Exitus letalis als Entlassdatum gewertet. Das Datum *Positivmeldung der BK* wurde aus dem M/LAB bezogen. Die *Time to positivity* (TTP) der BK wurde, falls dort dokumentiert, aus dem M/LAB übernommen. Der Eintrag *BKSA Textbaustein* wurde dann gewertet, wenn entweder oben beschriebene Textbaustein zum Management einer SAB auf dem Befund einer eingesandten BK genutzt wurde, oder ein entsprechender Freitext beigefügt wurde. Bei dem Eintrag *Entnahmestelle* wurden die Parameter peripher, zentral, beides oder keine Angabe vermerkt, je nachdem, ob die BK aus einer peripheren Vene oder Arterie oder einem zentralen Katheter (ZVK, Shaldonkatheter, Demerskatheter, Port) entnommen wurde. Das *Resistenzmuster* wurde anhand der Eintragung im M/LAB zwischen MSSA und MRSA unterschieden. In einem Fall fanden sich in zeitgleich abgenommenen BKs beide Varianten und der Fall wurde deshalb als MRSA gewertet.

Bezüglich der Diagnostik wurde erhoben, ob bei dem Patienten eine *transthorakale Echokardiographie* oder *transösophageale Echokardiographie* durchgeführt wurden und ob diese eine Endokarditis nachwiesen. Als *weitführende Bildgebung* wurde jede Bildgebung gezählt, die im Arztbrief zur Focussuche beschrieben wurde und zusätzlich jede CT-Thorax + Abdomen sowie jede Ganzkörper-CT/-MRT/-Szintigraphie-Untersuchung. Es wurden folgende Laborwerte im SAP bestimmt: *CRP* (mg/l), *Procalcitonin* (ng/ml), *Leukozyten* (/ml), *Thrombozyten* (/ml), *Kreatinin* (mg/dl), *GPT/ALAT* (U/l), *GOT/ASAT* (U/l). Dabei wurde jeweils der höchste Wert \pm 3 Tage um den Entnahmezeitpunkt gewertet. Es wurde geschaut, wann und wie viele *Folgeblutkulturen* entnommen wurden, wobei jede innerhalb von 3 Tage, aber mindestens 24 Stunden nach der initialen Blutkultur entnommene Blutkultur als Folgeblutkultur gewertet wurde. In folgende Arten von Foci wurde gruppiert:

- Endokarditis
- Osteomyelitis
- Spondylodiszitis
- Katheter
 - Art des Katheters
- Lunge (Pneumonie)
- Haut-/Weichteile
- Orthopädischer/kardiologischer Fremdkörper
- Urogenitaltrakt
- Sonstiger Focus

Die Foci wurden den Arztbriefen beziehungsweise der ärztlichen Dokumentation im mikrobiologischen Laborinformationssystem entnommen. Als „nicht identifiziert“ wurden alle Fälle gewertet, in denen kein Focus erwähnt wurde, keine Focussuche initiiert wurde, oder die Focussuche erfolglos blieb.

Zur Beschreibung der Therapie wurde die *Initialtherapie*, also die empirische Therapie vor Nachweis des Erregers, bestimmt. Ebenso die *Umstellung der Therapie*, also die Eskalation beziehungsweise Deeskalation nach Erregernachweis. Diese waren jedoch nicht immer scharf zu trennen und wurden deshalb bei der Ergebnisauswertung zusammengefasst. Auch wurde die *Behandlungsdauer* in Tagen analysiert, bei der nur gegen das jeweilige Resistenzmuster wirksame Antibiotika (siehe **Tabelle 6**) gezählt wurden, sowie etwaige Therapiepausen herausgerechnet wurden, es sei denn, dass eine geeignete Dosierung in diesem Zeitraum aufrechterhalten wurde (z.B. Vancomycin bei ausgeprägter chronischer Niereninsuffizienz 2 g einmal wöchentlich). Die Dosierungen der Antibiotika konnten aufgrund des retrospektiven Studienaufbaus in den meisten Fällen nicht berücksichtigt werden, da diese den Aufzeichnungen nicht immer klar entnommen werden konnten. Bei der Therapie wurde ebenfalls bestimmt, ob vom IMMH eine *Behandlungsempfehlung* gegeben wurde. Als Behandlungsempfehlung wurde gewertet, wenn eine Notiz eines Telefonats mit dem behandelnden Arzt im M/LAB gespeichert wurde, diese im Arztbrief erwähnt wurde, oder der ab August 2014 eingeführte SAB-Textbaustein mitgeschickt wurde. *Behandlungsempfehlung eingehalten* wurde gewertet, wenn die dokumentierte Therapie den leitliniengerechten Empfehlungen des IMMH entsprach. Falls zur Therapie der SAB Vancomycin verwendet wurde, wurde überprüft, ob der *Talspiegel bestimmt* wurde und ob er jemals (mindestens ein Wert) ≥ 10 mg/l war.

Die *Letalität* wurde anhand der Angaben im SAP bestimmt. Dabei wurde ausgewertet, ob der Exitus letalis während des Aufenthaltes, 30 bis 60, 60 bis 90 oder mehr als 90 Tage nach der initialen Blutkultur auftrat. Es wurden auch Folgeaufenthalte mit einbezogen. *Septischer Schock* und *Multiorganversagen* wurden aus Angaben in der Krankenakte des Patienten im SAP bestimmt.

Der Datenpool wurde gemeinsam mit Sarah Schneider erstellt und ausgewertet. Der Titel ihrer Dissertation lautet „Charakteristika und Risikofaktoren einer Staphylococcus aureus-Bakteriämie bei Patienten am Universitätsklinikum des Saarlandes, 2012-2015“ [73]. Für ihre Dissertation nutzte sie andere Daten des Datenpools wie beispielsweise Komorbiditäten der Patienten, während des Aufenthaltes durchgeführte Operationen, welche Fremdkörper (Prothesen, künstliche Herzklappen, etc.) der Patient aufwies, oder ob eine Immunsuppression oder history of tumor disease bestand.

Tabelle 6: Übersicht der Antibiotika, die für die vorliegende Auswertung als wirksam gegenüber MSSA und MRSA angesehen wurden.

MSSA	MRSA
Flucloxacillin	-
Ampicillin/Sulbactam	-
Piperacillin/Tazobactam	-
Cephalosporine (außer Ceftazidim)	Ceftarolin
Carbapeneme	-
Glykopeptide (Vancomycin, Teicoplanin)	Vancomycin, Teicoplanin
Clindamycin	-
Rifampicin (als Adjuvans)	-
Linezolid	Linezolid
Daptomycin	Daptomycin

Tabelle 7: Erhobene Daten. Es werden alle Erhobenen Daten und Parameter zusammengefasst dargestellt, die im Rahmen des Datenpools bestimmt wurden.

Erhobener Parameter	Beschreibung / Erläuterung
Labornummer	Labornummer aus M/LAB
Alter	Alter zum Zeitpunkt der Entnahme
Geschlecht	männlich / weiblich
Aufnahmedatum	Für Aufenthalt zum Zeitpunkt der BK-Entnahme
Entlassdatum	Für Aufenthalt zum Zeitpunkt der BK-Entnahme
Station	Station der Entnahme der 1. BK
Fachrichtung	Fachrichtung zu der die Station der 1. Entnahme gehört
Verlegung von	Von Station (Kürzel der Station) oder externer Klinik
Verlegung nach	Station (UKS intern), externe Klinik, Reha, Pflegeheim
Entnahmedatum (+ Uhrzeit)	Entnahmedatum der 1. positiven BK
Erfassungsdatum (+ Uhrzeit)	Erfassung der BK am Institut für Mikrobiologie
Positiv gemeldet	Datum der 1. positiv gemeldeten BK aus dem Brutschrank
Datum des Nachweises	Datum des Nachweises von S. aureus in BK
Time to positivity	Zeit bis zur Positivmeldung der BK
Textbaustein BKSA	Textbaustein / Freitext mit dem Befund versandt?
Entnahmestelle	Peripher / zentral / beides / keine Angabe
Resistenzmuster	MSSA / MRSA

CRP (mg/l)	Höchster Wert; ± 3 Tage um Entnahmezeitpunkt
Leukozyten/ml	Höchster Wert; ± 3 Tage um Entnahmezeitpunkt
Procalcitonin (ng/ml)	Höchster Wert; ± 3 Tage um Entnahmezeitpunkt
GPT/ALAT (U/l)	Höchster Wert; ± 3 Tage um Entnahmezeitpunkt
GOT/ASAT (U/l)	Höchster Wert; ± 3 Tage um Entnahmezeitpunkt
Initialtherapie	Antibiotische Therapie vor Nachweis des Erregers
Umstellung der Therapie	Umstellung/Eskalation/ Deeskalation nach Nachweis
Behandlungsdauer (d)	mit wirksamen Antibiotika (Lücken herausgerechnet)
Behandlungsempfehlung	Durch das mikrobiologische Institut (z.B. als Notiz eines Telefonates im M/LAB gespeichert oder im Arztbrief erwähnt)
Behandlungsempfehlung eingehalten	Behandlung entspricht den Empfehlungen des IMMH
Talspiegel Vancomycin bestimmt?	Bestimmung des Talspiegels bei Vancomycin Gabe
Talspiegel Vancomycin jemals ≥ 10 (mg/l)	Talspiegel war im Zielbereich (mindestens ein Wert)
Katheter	Art der intravaskulären Katheter (PVK, ZVK, Shaldon-Katheter, Demers-Katheter, Port, arterielle Kanüle)
TTE durchgeführt	Wurde eine TTE-Untersuchung durchgeführt?
TTE Ergebnis	Ergebnis der TTE-Untersuchung
TEE durchgeführt	Wurde eine TEE-Untersuchung durchgeführt?
TEE Ergebnis	Ergebnis der TEE-Untersuchung
Weiterführende Bildgebung	Ausführlich im Arztbrief beschriebene Bildgebung (dann auch z.B. Röntgen-Thorax), CT-Thorax+Abdomen, Ganzkörper-CT/-MRT/-Szintigraphie
Focus	Endokarditis Osteomyelitis Spondylodiszitis Katheter (mit Art des Katheters) Lunge/Pneumonie Haut/Weichteile/Gelenke Orthopädischer/kardiologischer Fremdkörper Urogenitaltrakt Sonstiger

	Nicht identifiziert
Focus Sanierung	Focus (operativ) saniert bzw. Katheter entfernt / nicht möglich
Letalität	Während des Aufenthaltes
	innerhalb von 30 Tagen
	Innerhalb von 60 Tagen
	Innerhalb von 90 Tagen
Septischer Schock	Septischer Schock im SAP / Arztbrief diagnostiziert
Multiorganversagen	Multiorganversagen im SAP / Arztbrief diagnostiziert
Folgeblutkultur	Datum / Anzahl

3.2 Statistische Auswertung

Nach Erhebung der Daten wurden diese mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS Statistics Version 23 der Firma IBM (Armonk, USA) ausgewertet. Für den Vergleich der Subgruppen wurde bei Mittelwerten der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Nominale Variablen wurden in Kreuztabellen mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests auf eine Assoziation hin untersucht. Lag die Signifikanz (p-Wert) unter 5%, so wurde eine Abhängigkeit zwischen beiden Variablen angenommen, und die Null-Hypothese konnte verworfen werden. Phi (ϕ)-Wert bei 2x2 Tabellen, und Cramer-V, bei Variablen mit mehr als zwei Ausprägungen, wurden hierbei benutzt, um die Stärke des Zusammenhanges zu beschreiben. Die Werte liegen jeweils zwischen 0 und 1, wobei 0 für keinen Zusammenhang steht und 1 einen perfekten Zusammenhang widerspiegeln würde. Werte bis 0.25 zeigen einen schwachen Zusammenhang, 0.25-0.66 einen mittleren Zusammenhang und Werte >0.66 einen starken Zusammenhang an. Odds Ratios, wurden berechnet.

3.3 Blutkulturdiagnostik am UKS

3.3.1 Eingesetzte Materialien

Wenn nicht anders angegeben, stammen die eingesetzten Materialien von der Firma Becton Dickinson (BD; Heidelberg, Deutschland).

Blutkultur System

- BD BACTEC™ FX Blood Culture System

Blutkulturflaschen:

- BD BACTEC™ PLUS Aerob/F - Medium
- BD BACTEC™ PLUS Anaerob / F – Medium
- BD BACTEC™ Mycosis-IC/ F - Medium

Kulturmedien

- TSA-Blutagar
- MacConkey Agar
- Schaedler KV Agar
- MRSA-Biplate Chromagar

MALDI-TOF

- Bruker MALDI Biotyper (Bruker Daltonics: Bremen, Deutschland)

PCR

- GeneXpert® MRSA/SA BC (Cepheid: Sunnyvale, Deutschland)

3.3.2 Diagnostischer Ablauf

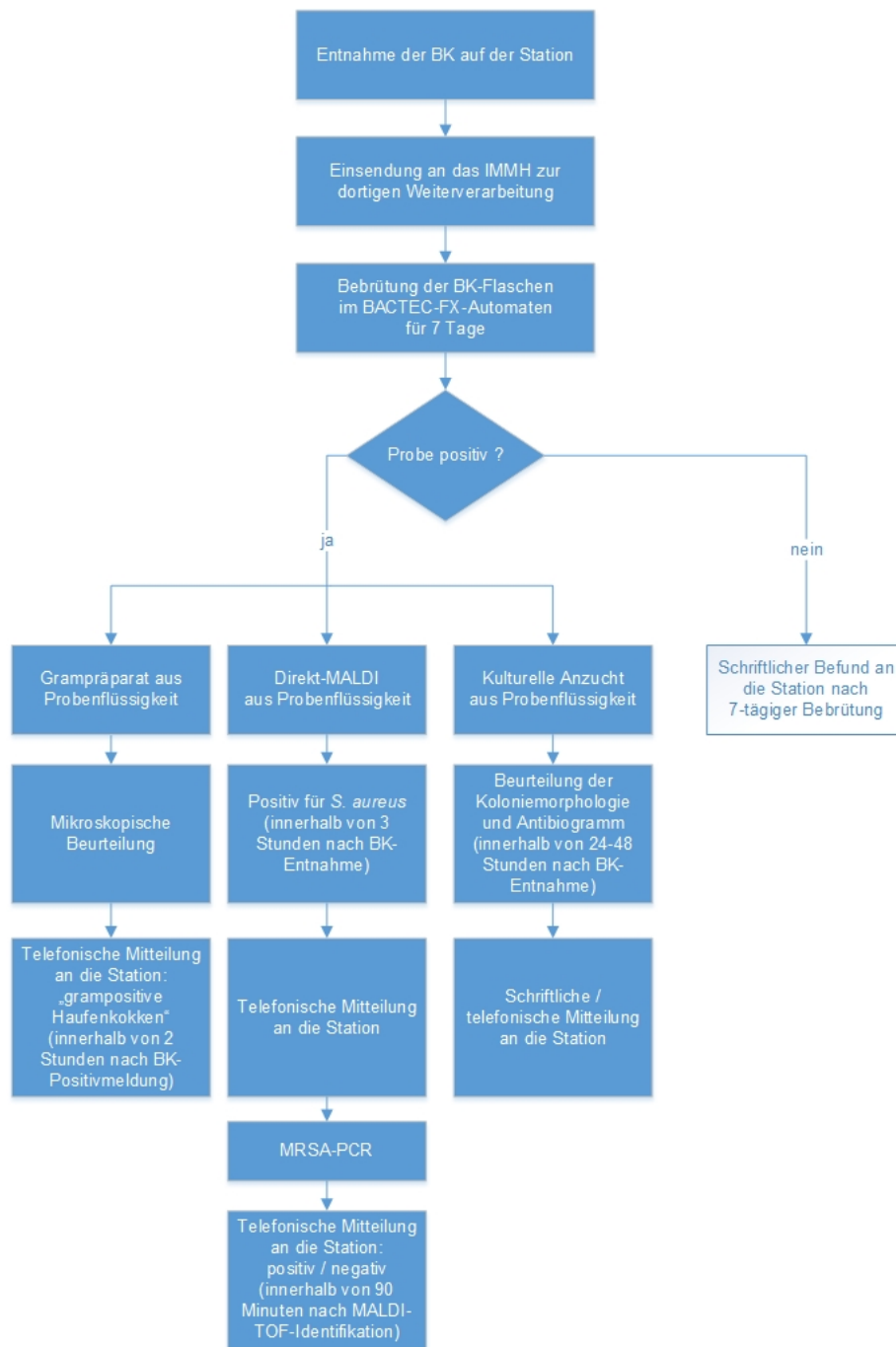


Abbildung 1: Flowchart Blutkulturdiagnostik am IMM des UKS. Modifiziert nach S. Schneider [73].

Abbildung 1 zeigt den Ablauf der Diagnostik am IMM. Die auf der Station entnommenen Blutkulturpärchen wurden nach Anforderung über das imed/Anfo-System, welche die Probenbezeichnung, Patientendaten, die Art der Probe, erwünschte Untersuchung, sowie weitere für die Probe wesentliche Informationen enthält, an das IMM gesandt. Dort wurden die Barcodes der Flaschen von Mitarbeitern des IMM gescannt und in das Auftragserfassungssystem von M/LAB aufgenommen. Dazu wurde

das Eingangsdatum dokumentiert und der aeroben und anaeroben Blutkulturflasche jeweils eine Tagesnummer zugeteilt, die dem Flaschenbarcode entsprechend zugeordnet wurde. Anschließend wurden die BK-Flaschen zur Bebrütung für 14 Tage in einem BACTEC-FX-Automaten gelagert und bei 35°C bebrütet. Wenn die Blutkultur außerhalb der Geschäftszeiten des IMMH entnommen wurden, so wurden sie zunächst in einem Blutkulturautomaten im Zentrallabor inkubiert und am folgenden Arbeitstag bearbeitet. Sobald der BACTEC-FX-Automat Wachstum in einer der Blutkulturflaschen detektierte und die Flasche somit positiv gemeldet war, wurde ein Direkt-Grampräparat aus der Probenflüssigkeit angefertigt und anschließend erfolgte nach mikroskopischer Beurteilung eine Mitteilung an die Station. Zusätzlich wurde an den Werktagen von 8-14 Uhr eine Direkt-MALDI aus der Probenflüssigkeit erstellt und falls diese positiv für *S. aureus* war, wurde eine MRSA-PCR durchgeführt, um möglichst frühzeitig MRSA auszuschließen oder zu bestätigen. Die jeweiligen Ergebnisse wurden dann der Station mitgeteilt. Neben Grampräparat und MALDI wurde noch eine kulturelle Anzucht aus der Probenflüssigkeit zur späteren makroskopischen Beurteilung und zur Anfertigung eines Antibiogrammes angelegt.

3.3.3 Funktionsweise BACTEC-FX-Automat

Bei dem BACTEC-FX-Automaten handelt es sich um einen Brutschrank für Blutkulturen. In diesem werden die Blutkulturen bei 35°C bebrütet [13]. Anhand einer automatisierten fluorometrischen CO₂-Detektion erkennt der Automat selbstständig Keimwachstum in der jeweiligen Blutkulturflasche und signalisiert dieses. Durch das Keimwachstum der Bakterien steigt der CO₂-Gehalt in der Blutkulturflasche an, welcher durch einen chemischen Sensor gemessen wird. Alle 20 Minuten überprüft das Gerät mittels des Sensors, ob es zu einem Fluoreszenzanstieg kommt, der proportional zum aktuellen CO₂-Gehalt ist.

3.3.4 Kulturelle Anzucht und mikroskopische Diagnostik

Abhängig von der jeweiligen Blutkulturflasche wurde die positiv gemessene Probe unter der Sicherheitswerkbank auf verschiedenen Kulturmedien ausgestrichen. Dazu siehe **Tabelle 8**. *S. aureus* wächst bevorzugt auf Schafblut-Agar, wo sich nach 18- bis 24-stündiger Bebrütung mittelgroße, gelbe bis goldgelbe, oft auch weißliche Kolonien zeigen (siehe **Abbildung 2**) [59]. Auf MacConkey-Agar wird sein Wachstum durch Gallensalze und Kristallviolett unterdrückt. Auf Schädler-Agar wächst *S. aureus* unter anaeroben Bedingungen.

Unter dem Mikroskop zeigt sich *S. aureus* als Anordnung Gram-positiver kugelig geformter Bakterien, die sich als Haufen (Traubenform), Tetraden oder Paare lagern [26]. Die Bakterien sind unbeweglich.

Tabelle 8: Agar-Kulturmedien, welche in der dargestellten Studie zur Verarbeitung positiver Blutkulturen verwendet wurden.

Blutkulturflasche	Kulturmedium	Bebrütungsdauer
Aerob	Blutagar	24 h
	MacConkey-Agar	
Anaerob	Blutagar	24 h
	MacConkey-Agar	48 h
	Schädler-Agar	
Mycosis	Blutagar	24 h
	MacConkey-Agar	
	pChromagar	

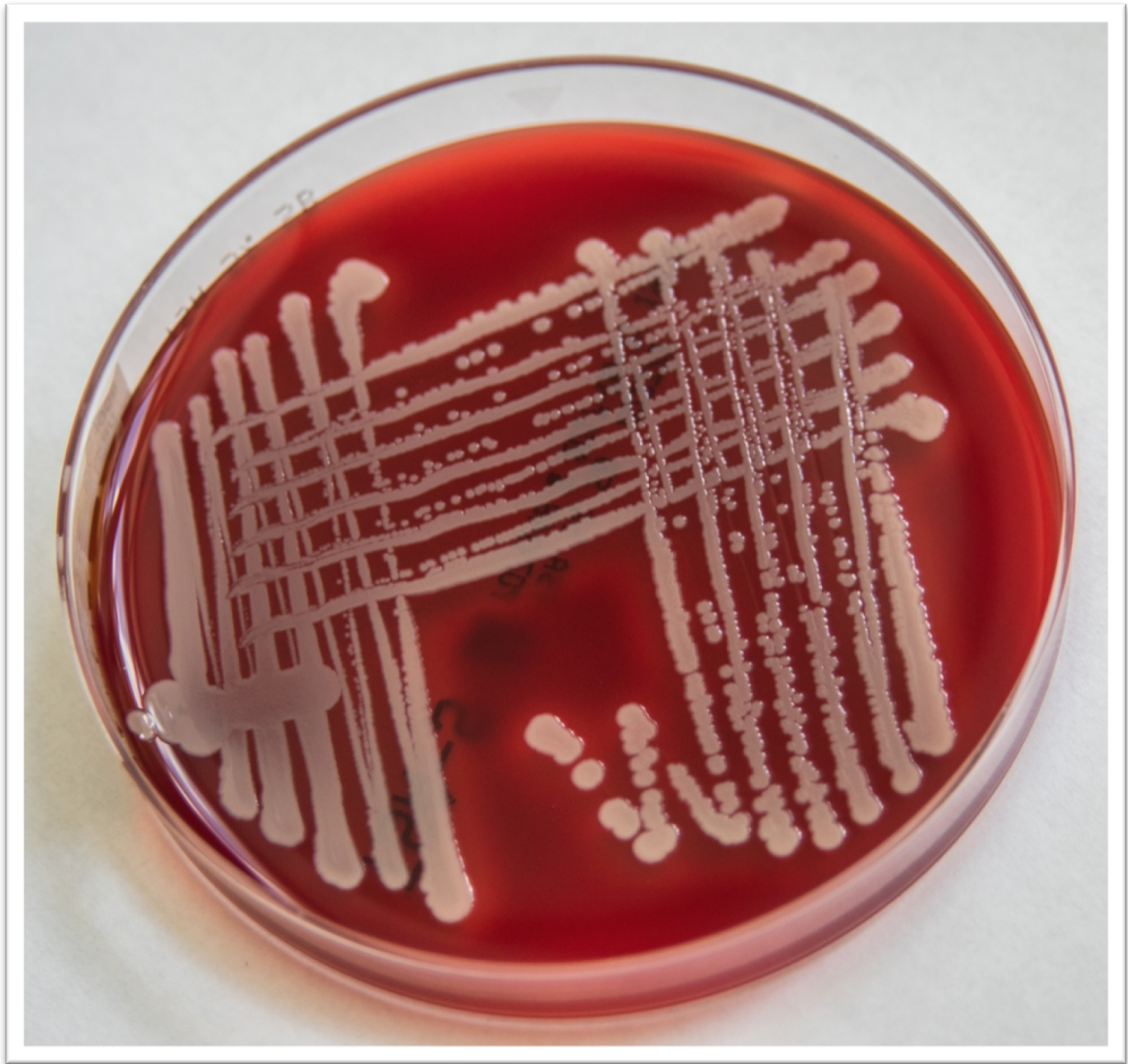


Abbildung 2: *S. aureus* auf Schafblut-Agar. Erkennbar sind die mittelgroßen, weißlich bis gelblichen Kolonien ohne Hämolyse. Quelle: IMMH des UKS.

3.3.5 Funktion der MALDI-TOF-Massenspektrometrie

Bei der MALDI-TOF (Matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight) - Massenspektrometrie handelt es sich um ein massenspektrometrisches Verfahren, bei welchem eine Identifikation von Bakterien auf Speziesebene über eine Messung der Masse spezifischer ribosomaler Proteine erfolgt. Da jede Spezies ein anderes Spektrum dieser Proteine besitzt, jedoch das Spektrum für die jeweilige Spezies charakteristisch ist, entsteht so ein „molekularer Fingerabdruck“, der mit einer Referenzdatenbank abgeglichen wird. Für die Analyse wird eine kleine Menge (ca. 10^4 bis 10^6 Bakterien sind ausreichend) einer angezüchteten Einzelkolonie auf eine Trägerplatte überführt und in einer chemischen Matrixlösung (HCCA = α -Cyano-4-Hydroxy-Zimtsäure) kristallisiert. In dem MALDI-TOF-Gerät wird die Probe mittels eines fokussierten Laserstrahles

explosionsartig verdampft und dadurch kommt es zu einer Freisetzung und Ionisierung der bakteriellen Proteine. Diese freigesetzten Ionen werden in einem Vakuumkanal durch ein starkes elektrisches Feld beschleunigt und ihre Flugzeit (time of flight) gemessen. Sie ist sowohl von der Masse, als auch vom Ionisierungsgrad der einzelnen Proteine abhängig, sodass sie zu unterschiedlichen Zeiten auf dem Detektor auftreffen und ein Spektrum erstellt wird. Das Spektrum wird mit einer Referenzdatenbank im System abgeglichen und als Ergebnis mit einem Zahlenwert (score), der die Genauigkeit der Übereinstimmung bewertet, ausgegeben.

Im IMMH am UKS wird die MALDI-TOF-Massenspektrometrie neben der kulturellen Anzucht und dem Grampräparat aus der Probenflüssigkeit zur schnellen Analyse der positiven Blutkultur genutzt, da hiermit innerhalb von einer Stunde nach Positiv-Meldung der BK bereits eine Speziesidentifizierung dem Kliniker mitgeteilt werden kann. Eine MRSA-Direkt-PCR unterscheidet dann in weiteren 60-90 Minuten zwischen MRSA und MSSA.

4. Ergebnisse

4.1 Basisdaten

4.1.1 Alter, Geschlecht und Liegedauer, Quartalsverteilung

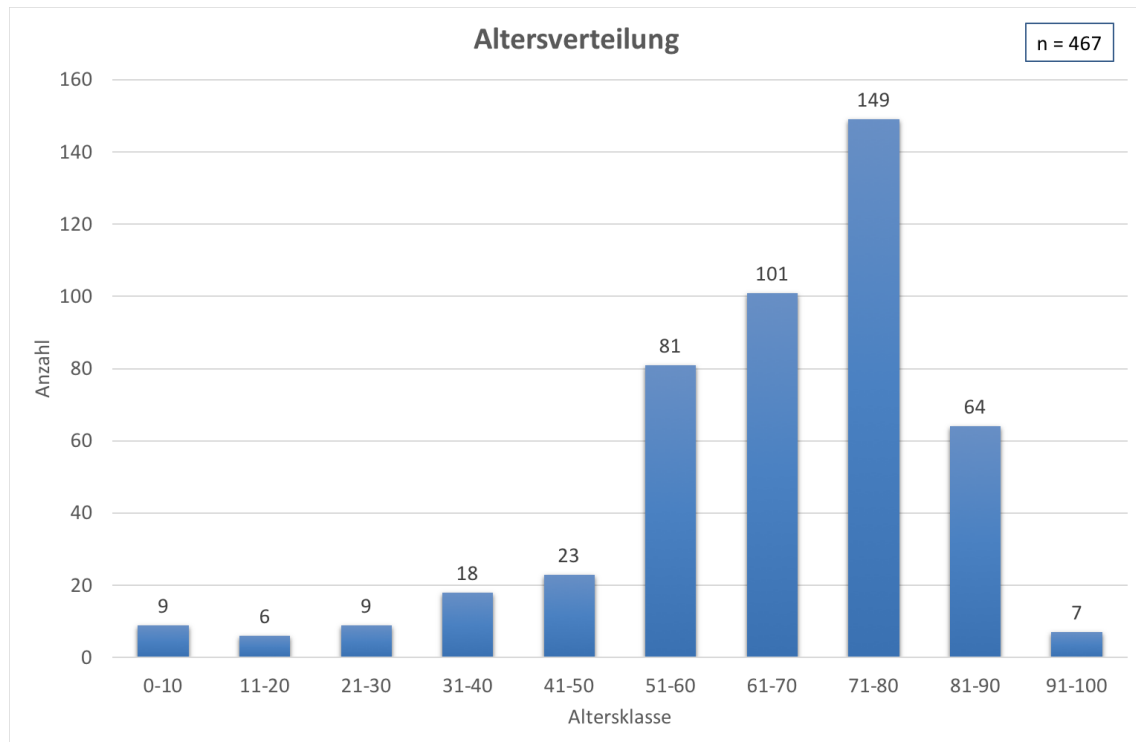


Abbildung 3: Altersverteilung der SAB Häufigkeiten in Altersklassen. Es zeigt sich ein starker Anstieg der Häufigkeiten ab dem 50. Lebensjahr.

Von den 467 in die Studie eingeschlossenen Patienten waren 64.7% (302/467) männlich und 35.3% (165/467) weiblich. Das durchschnittliche Alter lag bei 65.47 Jahren (Median 70 Jahre). Die jüngsten Patienten befanden sich im ersten Lebensjahr, die ältesten Patienten waren 95 Jahre alt. Die Frauen waren im Durchschnitt 66.36 Jahre alt und die Männer 64.99 Jahre alt. Eine Übersicht über die Altersverteilung gibt **Abbildung 3**. Es zeigte sich ein sprunghafter Anstieg der Häufigkeit einer SAB ab einem Alter von 50 Jahren.

Die durchschnittliche Liegedauer betrug 28.02 Tage (Median = 20 Tage) mit einer Spannweite von 0 bis 276 Tagen und einer Standardabweichung (SD) von 29.79 Tagen. Wenn Patienten, die innerhalb der ersten sieben Tage in ein externes Krankenhaus verlegt wurden (32/467) nicht berücksichtigt wurden, ergab sich eine mittlere Liegedauer von 29.79 Tagen (Median = 20 Tage) und einer SD von 30.09 Tagen. Der Vergleich der Liegedauer zwischen MSSA (26.94 Tage) und MRSA-Patienten (34.33 Tage) war nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0.057$).

Abbildung 4 zeigt die Verteilung der positiven Blutkulturen sortiert nach MRSA, MSSA sowie Gesamtzahl auf die einzelnen Quartale des Beobachtungszeitraumes. Es ließ sich kein Bezug zu einzelnen Quartalen feststellen, jedoch schwankten die Fallzahlen innerhalb der einzelnen Jahre.

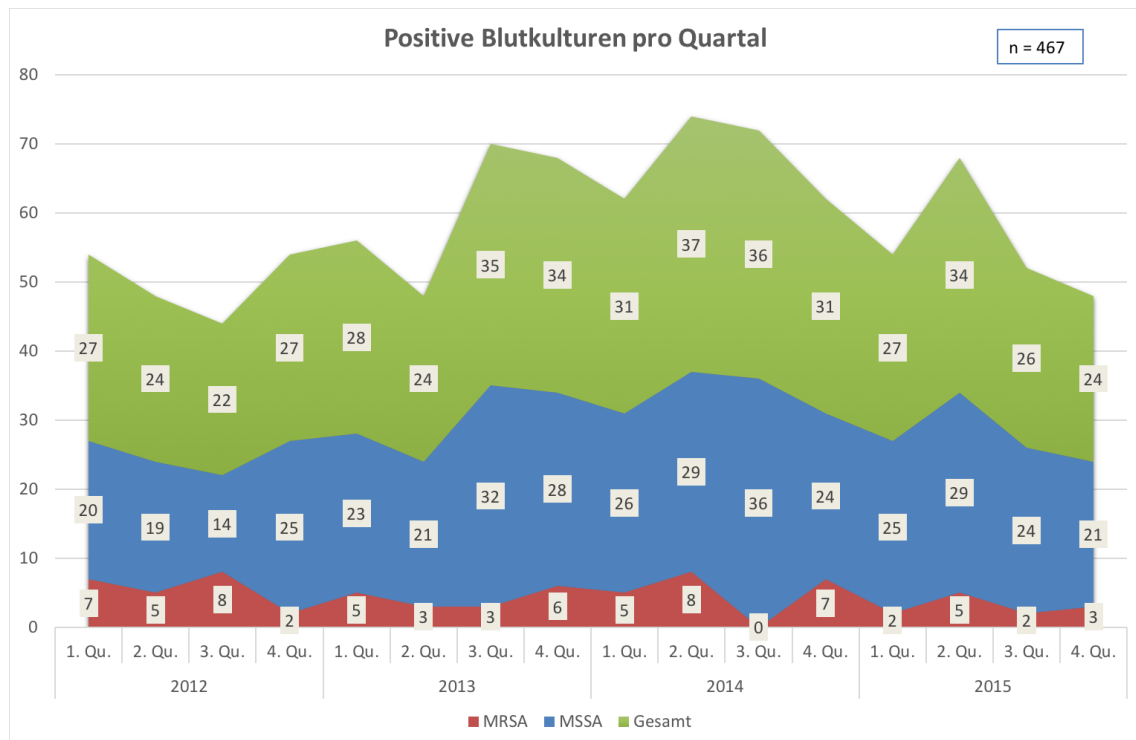


Abbildung 4: Positive Blutkulturen pro Quartal. Das Diagramm zeigt die Anzahl der positiven Blutkulturen sortiert nach MRSA, MSSA sowie Gesamtanzahl verteilt auf die einzelnen Quartale des Beobachtungszeitraumes. Es lässt sich keine Häufung zu bestimmten Quartalen zeigen.

4.1.2 Fachrichtungen

Die Verteilung der Patienten auf die einzelnen Fachrichtungen zeigt **Tabelle 9**. Fachrichtungen, die weniger als 1% der Patienten am Gesamtkollektiv ausmachten wurden unter „Andere“ zusammengefasst. Etwa ein Drittel aller Patienten (35.5%; 166/467) wurden auf Intensivstationen oder Intermediate Care Stationen (IMC) behandelt.

Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der SAB nach Fachrichtungen. Bei den Intensivstationen wurden auch IMC berücksichtigt. Die prozentualen Anteile beziehen sich jeweils auf das Gesamtkollektiv. Unter „Andere“ fallen: Augenheilkunde, Frauenheilkunde, Interdisziplinäre Notaufnahme, Psychiatrie und Strahlentherapie. Die größten Anteile machen, in absteigender Reihenfolge, Kardiologie, Intensivstation IOI, Neurochirurgie und Allgemeinchirurgie aus.

Fachrichtung	Normalstation		Intensivstation	
	N	%	N	%
Kardiologie	63	13.5	43	9.2
Interdisziplinäre Intensiv IOI	56	12.0	56	12.0
Neurochirurgie	52	11.2	27	5.8
Allgemeinchirurgie	51	10.9	0	0.0
Nephrologie	38	8.1	0	0.0
Hämato-Onkologie	33	7.1	0	0.0
Urologie	26	5.6	13	2.8
Neurologie	23	4.9	14	3.0
Orthopädie	23	4.9	0	0.0
Herz-Thorax-Chirurgie	22	4.7	6	1.3
Pneumologie	20	4.2	4	0.9
Dermatologie	18	3.9	0	0.0
Pädiatrie	14	3.0	2	0.4
Gastro-Enterologie	11	2.4	0	0.0
Andere	11	2.3	0	0.0
Unfallchirurgie	6	1.3	1	0.2
Gesamt	467	100	166	35.5

4.1.3 Nachweisdauer, TTP, Textbaustein, Entnahmeort

Der Zeitraum von Abnahme der BK bis zur Positivmeldung für *S. aureus* betrug im Mittel 2.29 Tage (SD = 1.25) mit einem Minimum von 0 Tagen (Nachweis am Tag der BK-Entnahme) und einem Maximum von 10 Tagen. Die time to positivity (TTP) wurde in 129/467 Fällen bestimmt und betrug im Mittel 1069.71 Minuten (= 17 Stunden 49 Minuten).

Der am 01.08.2014 eingeführte Textbaustein mit Hinweisen zu Diagnostik und Therapie bei SAB wurde insgesamt bei 24% der Fälle (112/467) verwendet. Der Großteil der Blutkulturen (298/467; 63.8%) wurde peripher entnommen, 75/467 (16.1%) zentral, 32/467 (6.9%) sowohl zentral als auch peripher, und bei 62/467 (13.3%) war der Entnahmeort nicht zu ermitteln.

4.1.4 Resistenzmuster

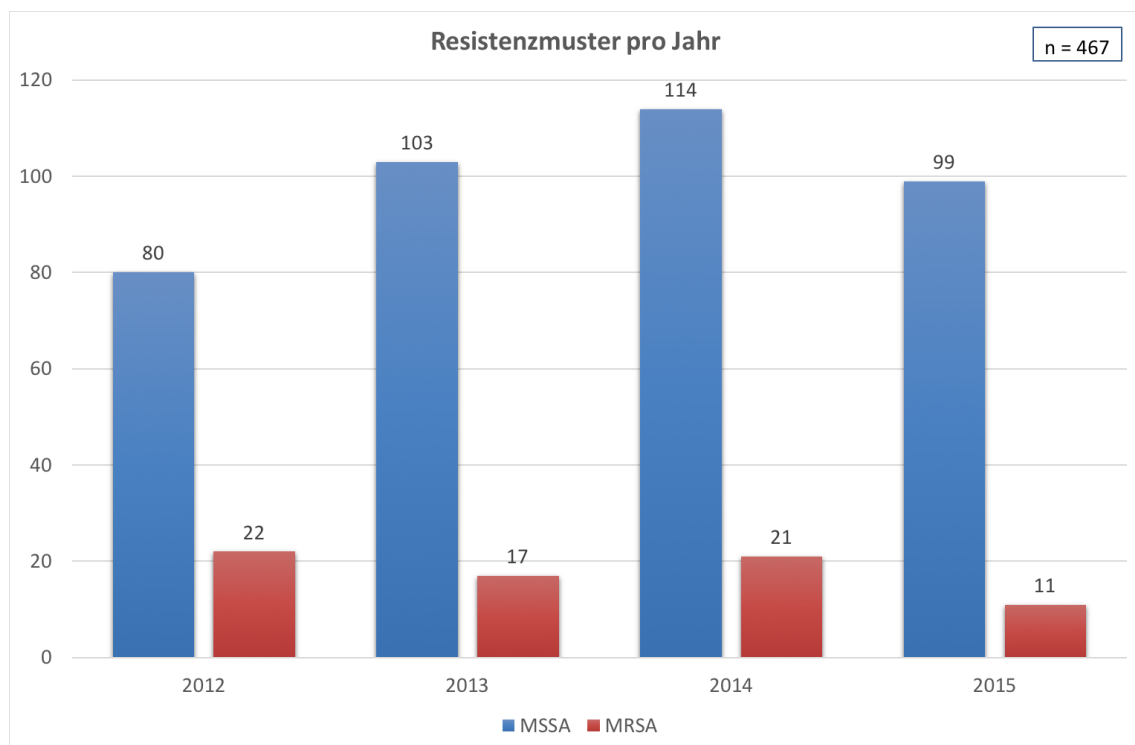


Abbildung 5: Resistenzmuster nach Jahren. Es sind die einzelnen Resistenzmuster pro Jahr aufgetragen. Es zeigt sich eine Halbierung der MRSA Fälle von 2014 auf 2015.

Eine Übersicht über die Anzahl von MSSA- und MRSA-Fällen pro Jahr gibt

Abbildung 5. Es zeigten sich schwankende Fallzahlen, jedoch ist die Anzahl der MRSA-Fälle von 2015 im Vergleich zu den vorherigen Jahren stark gefallen und hat sich Vergleich zu 2014 nahezu auf die Hälfte reduziert. Insgesamt machten die MRSA-Fälle 15.2% (71/467) der positiven Blutkulturen aus. 84.8% der positiven Blutkulturen waren MSSA. Bei Patienten auf Intensivstationen und IMC-Stationen wurde MRSA in 19.9%

der Fälle in der BK nachgewiesen, wobei dieser Anteil auf peripheren Stationen 12.5% betrug ($p = 0.034$; OR: 1.736. 95% KI: 1.037 - 2.907).

Das Resistenzmuster zeigte keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern. Bei den Frauen machte MSSA 84.8% der Blutkulturen aus, bei den Männern waren es 85.0%. Die Anzahl der Fälle pro Altersklasse ist in **Abbildung 6** dargestellt.

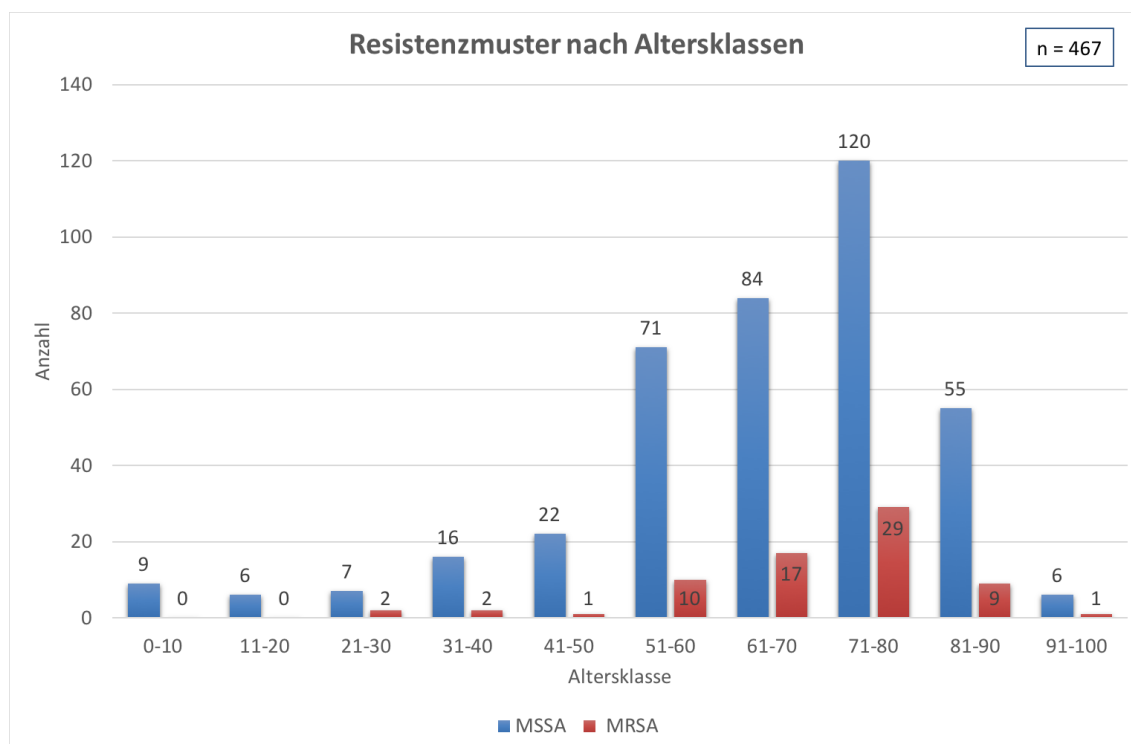


Abbildung 6: Resistenzmuster nach Altersklassen

4.1.5 Laborwerte

Tabelle 10: Übersicht Laborwerte Entzündungsmarker. Es wurden die höchsten Laborwerte \pm 3 Tage um den Entnahmezeitpunkt der BK ausgewertet. Bei 4/467 Fällen waren die Daten nicht ermittelbar.

Laborwert	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
CRP [mg/dl]	463	1.4	533.3	195.9	111.5
PCT [ng/ml]	306	0.04	341.0	13.35	32.91
Leukozyten [/ml]	463	0	87.000	15.110	9.211

Die Mittelwerte der erfassten Laborparameter als Entzündungsmarker zeigt **Tabelle 10**. Laborwerte zur Quantifizierung der Leberfunktion wurden in 396/467 Fällen bestimmt. Dabei zeigten sich bei 36/467 (7.8%) erhöhte Transaminasen (GPT und/oder GOT >150 U/l).

4.1.6 Foci der SAB

Abbildung 7 stellt die Häufigkeit der verschiedenen Foci für die SAB dar. Mit 30.7% (135/467) konnte bei einem bedeutsamen Teil der Studienpopulation kein Focus ermittelt werden. Häufigste identifizierte Foci waren liegende Katheter mit 23.6% (104/467). Besonders zentrale Katheter (ZVK, Shaldon-, Demerskatheter und Port) machten mit insgesamt 73.8% den Großteil der Katheterinfektionen aus. Periphere Venenkatheter waren für knapp 20% der Katheterinfektionen verantwortlich. Die genauen Anteile sind in **Abbildung 8** dargestellt. Auf die Katheterinfektionen folgten Haut- und Weichteilinfektionen als zweithäufigster Focus mit 16.8% (74/467). Die weiteren Foci (Endokarditis, Pneumonie, Spondylodiszitis oder Fremdkörper) unterschieden sich kaum in der Häufigkeit. Unter „Sonstige“ fielen vier CAPD-Katheterinfektionen, zwei Meningitiden bzw. Meningoenzephalitiden, eine Cholangitis, eine septische Reaktion nach autologer Stammzelltransplantation und eine Infektion eines VP-Shunts (ventrikulo-peritonealer Shunt). In 14 Fällen gab es zwei mögliche Foci, von denen keiner als eindeutiger primärer Focus zugeordnet werden konnte.

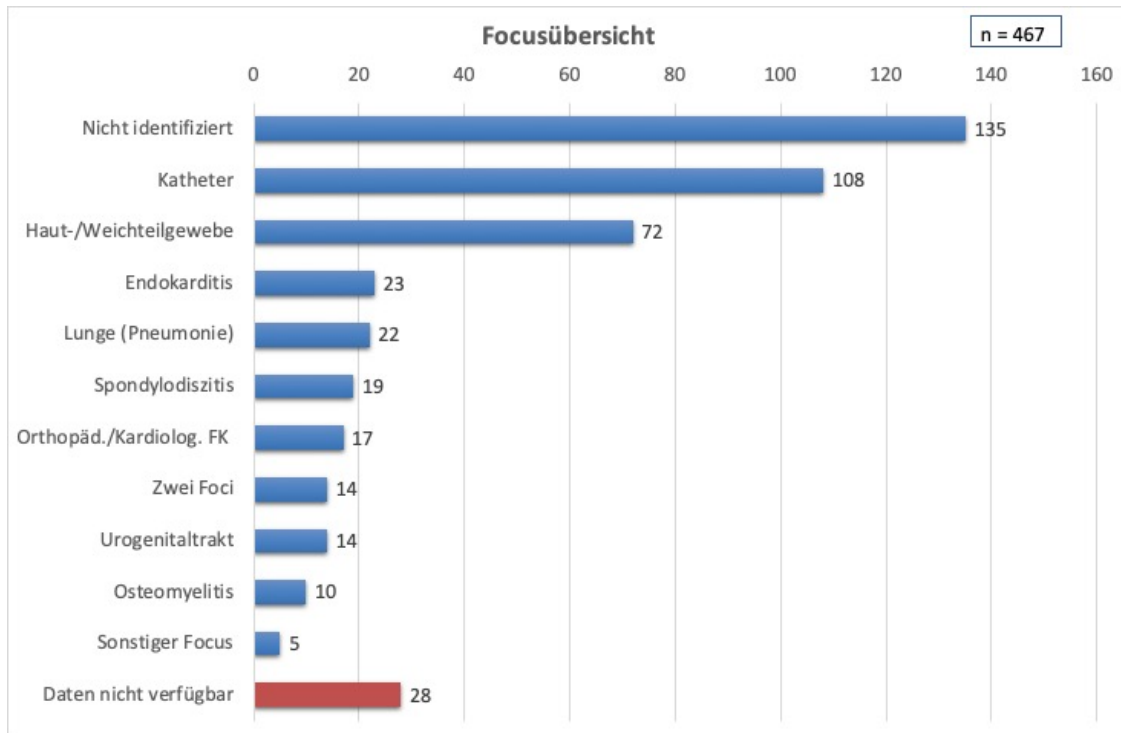


Abbildung 7: Focusübersicht. Foci konnten in 304/467 Fällen bestimmt werden. Bei 28/467 Fällen waren die Daten nicht zu erheben. 135/467 Foci konnten nicht identifiziert werden oder wurden nicht gesucht. Mit großen Abstand am häufigsten waren Katheterinfektionen die Ursache der SAB. An zweiter Stelle folgen die Haut- und Weichteilinfektionen. Zwei Foci wurden in 14 Fällen gefunden, diese wurden nicht zusätzlich den anderen Gruppen zugeordnet, da sich der primäre Focus retrospektiv nicht eindeutig zuordnen ließ.

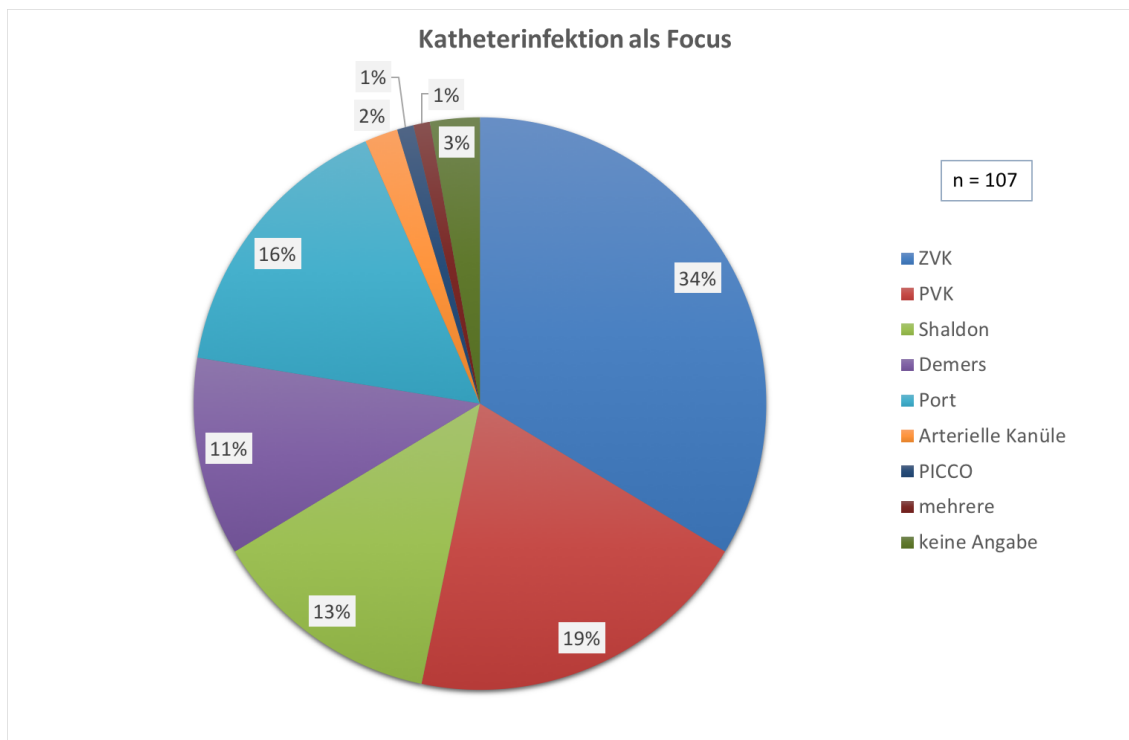


Abbildung 8: Katheterinfektion als Focus. Den Großteil der Katheterinfektionen machen die zentralen Venenkatheter (ZVK, Shaldon, Demerskatheter) und Ports aus. Sie sind die Ursache für 73,8% der durch Katheterinfektion ausgelösten SABs.

4.2 Effekte des Textbausteins auf mikrobiologischen Befunden mit Hinweisen zur leitliniengerechten Diagnostik und Therapie der SAB

4.2.1 Diagnostik

Echokardiographische Diagnostik (TTE und/oder TEE) wurde in 39% der Fälle (182/467) durchgeführt. Bei 15.6% (73/467) wurden sowohl TTE als auch TEE durchgeführt.

Transthorakale Echokardiographie (TTE)

Zur Focussuche einer Endokarditis wurde bei insgesamt 23.2% (105/467) der Fälle eine transthorakale Echokardiographie (TTE) durchgeführt. Diese konnte in 4.8 % der Fälle eine Endokarditis bestätigen.

Die Rate an durchgeführten TTE konnte in der Phase nach Einführung des Textbausteins statistisch nicht signifikant von 20.4% auf 28.3% gesteigert werden. Bezüglich der Detektionsrate einer Endokarditis zeigte sich im Vergleich der beiden Gruppen kein Unterschied (1.4% vs. 0.6%). **Abbildung 9** vergleicht beide Gruppen.

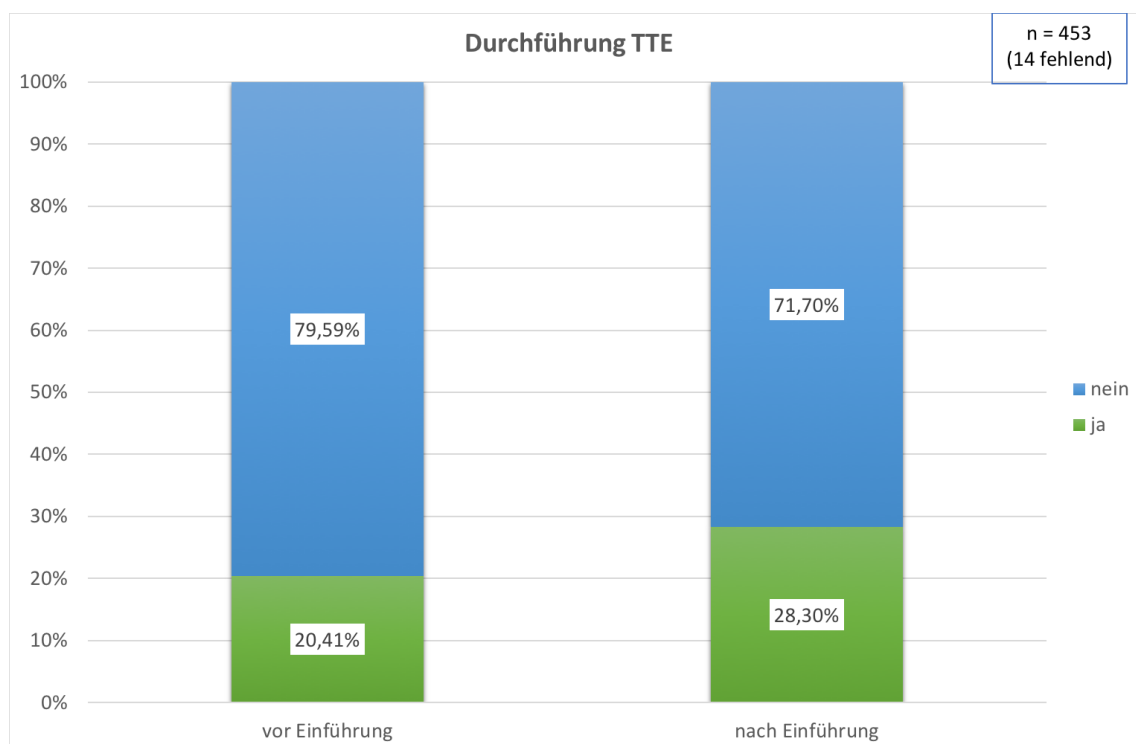


Abbildung 9: Durchführung TTE. Es sind die prozentualen Anteile der Durchführung einer TTE bei Patienten vor- und nach Einführung des Textbausteines dargestellt. Es zeigt sich an Anstieg der Durchführungen um ca. 8%, der jedoch nicht signifikant ist.

Transösophageale Echokardiographie (TEE)

Eine transösophageale Echokardiographie (TEE) wurde bei 109/467 Patienten durchgeführt und zeigte dabei bei einem Viertel der Fälle (23/109) Klappenvegetationen.

Es konnte eine statistisch signifikante Verbesserung der Anzahl durchgeführter TEEs durch den Textbaustein mit Empfehlungen zum SAB Management erreicht werden. Eine Übersicht gibt **Abbildung 10**.

Tabelle 11: Ergebnisse Diagnostik. Zusammenfassung der durch die schriftliche Therapieempfehlung zum Management der SAB erreichten Änderungen im Bereich Diagnostik. stellt die Ergebnisse dar.

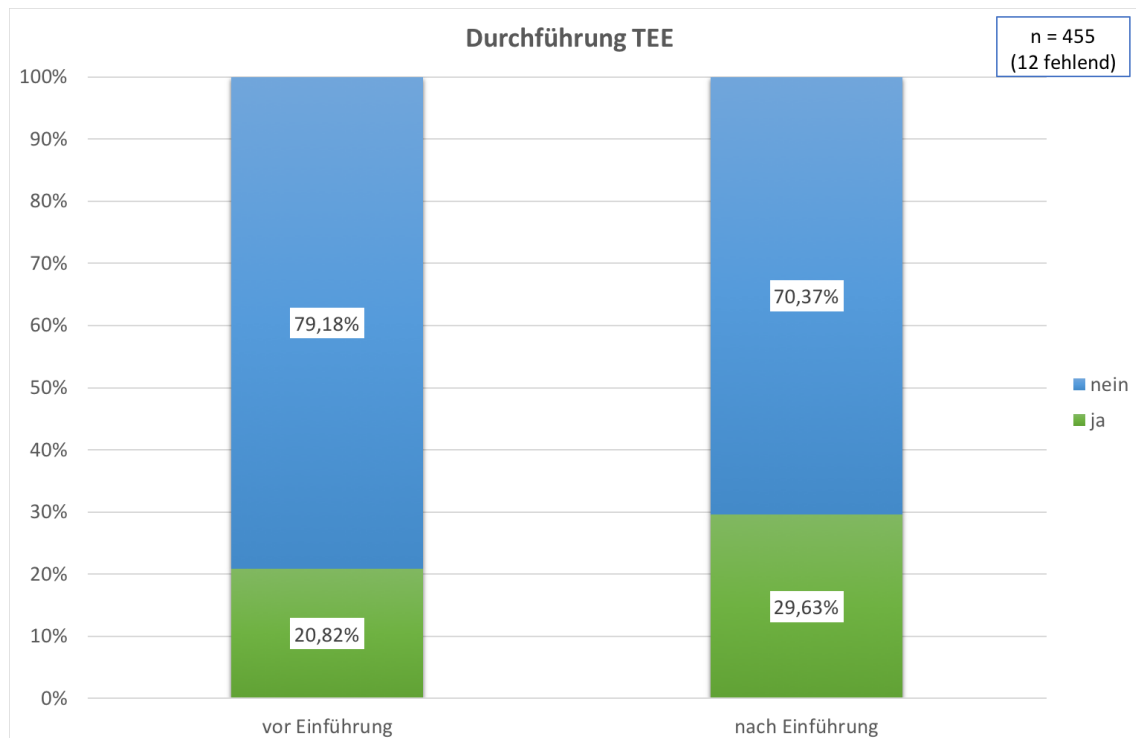


Abbildung 10: Durchführung TEE. Es zeigte sich ein Anstieg der durchgeführten TEEs um ca. 9%. Dies ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen.

Weiterführende Bildgebung

Weiterführende Bildgebung, wie spezielle Computertomographie (CT)-Diagnostik (Thorax + Abdomen, Ganzkörper), Ganzkörper-Magnetresonanztomographie (MRT) oder Szintigraphie erhielten insgesamt 140/467 Patienten. Auch hier steigerte sich die Zahl der Bildgebungen um 14.1%. Es konnte durch die Einführung der schriftlichen Therapieempfehlung eine statistisch signifikante Steigerung ($p = 0.002$) weiterführender Bildgebung erreicht werden.

Folgeblutkulturen

Folgeblutkulturen (als Pärchen d.h. z.B. aerob und anaerob) wurden insgesamt bei 64.9% der Fälle entnommen. Bei 8.1% war die Entnahme von Folgeblutkulturen nicht möglich, da die Patienten vorher verstorben sind oder verlegt wurden. Bei über einem

Viertel der Fälle (27%) wurden keine Folgeblutkulturen entnommen. Siehe **Abbildung 11**.

Durchschnittlich wurden 1.83 Folgeblutkulturpärchen pro Fall entnommen. Bei 38% der entnommenen BKs wurden ≥ 3 BK-Pärchen entnommen. Die Einführung der schriftlichen Therapieempfehlung konnte die Entnahme von Folgeblutkulturen statistisch signifikant ($p = 0.001$) von 64.9% auf 80.4% steigern.

Wenn Folgeblutkulturen entnommen wurden, so wurden bei 115/467 (38%) ≥ 3 BK-Pärchen zur Diagnostik eingeschickt. Die durchschnittliche Anzahl an Folgeblutkulturen betrug 1.83 (Median = 1; SD 2.398) bei minimal 0 und maximal 14 abgenommenen Pärchen. Wertet man nur Fälle, in denen BKs entnommen wurden, so beträgt der Mittelwert 2.82 (Median = 2; SD 2.463).

Insgesamt wurden nach Einführung der Therapieempfehlung mehr BK abgenommen (2.22 vs. 1.61 Pärchen; $p = 0.007$).

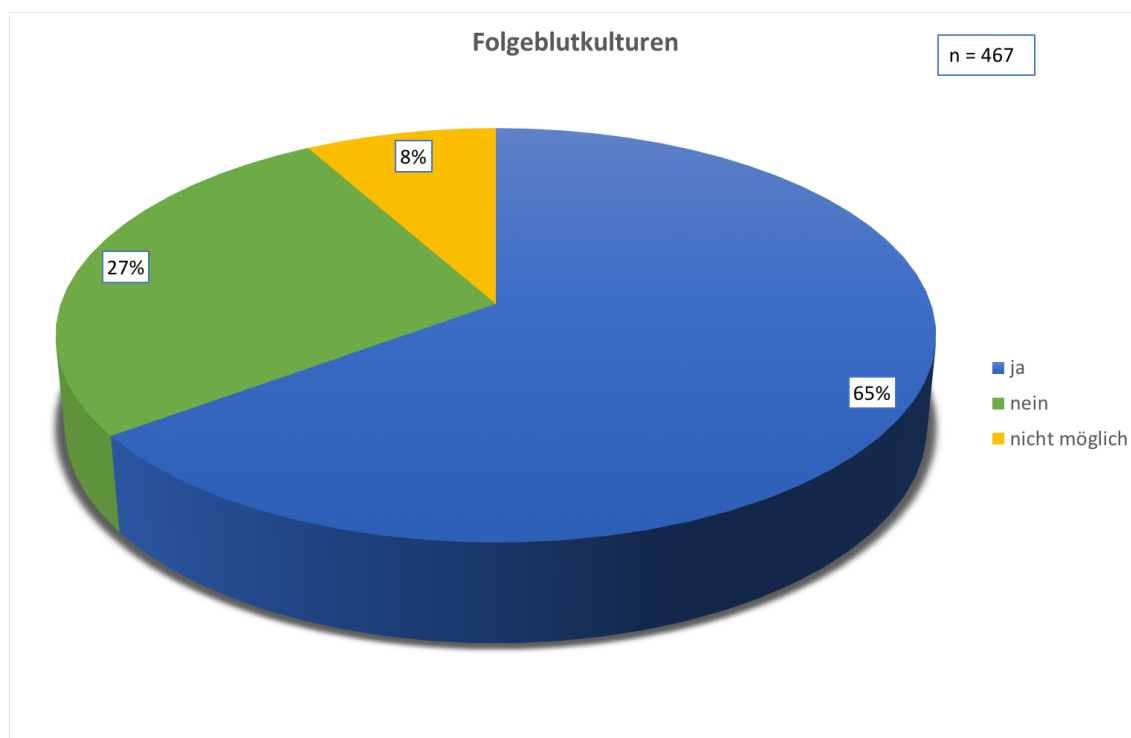


Abbildung 11: Folgeblutkulturen: Folgeblutkulturen wurden bei knapp 2/3 der Fälle entnommen. Bei 27% der Fälle wurde keine Folgeblutkultur abgenommen. Bei 8% war eine Entnahme nicht möglich, da der Patient verlegt wurde oder verstorben ist.

Tabelle 11: Ergebnisse Diagnostik. Zusammenfassung der durch die schriftliche Therapieempfehlung zum Management der SAB erreichten Änderungen im Bereich Diagnostik.

Intervention	Keine schriftliche Therapieempfehlung			Schriftliche Therapieempfehlung			OR (95% CI)	P
	Daten	N	%	Daten	N	%		

Transthorakale Echokardiographie	294	60	20.4	159	45	28.3	1.54 (0.99 – 2.41)	0.057
Transthorakale Echokardiographie	293	61	20.8	162	48	29.6	1.60 (1.03 – 2.49)	0.035
Weiterführende Bildgebung	290	76	26.2	159	64	40.3	1.90 (1.26 – 2.86)	0.002
Folgeblutkulturen	271	176	64.9	158	127	80.4	2.21 (1.39 – 3.52)	0.001

4.2.2 Therapie

Behandlungsdauer / wirksame Therapie insgesamt

Die Behandlungsdauer konnte bei 431/467 der Fälle beurteilt werden, bei 36/467 waren keine Daten zu erheben. Es zeigte sich eine durchschnittliche Therapiedauer mit staphylokokkenwirksamen Antibiotika bzw. bei MRSA mit MRSA-wirksamen Antibiotika von 17.16 Tagen (SD 13.55). Die kürzeste Behandlungsdauer betrug 0 Tage (keine Therapie), die längste Behandlung umfasste 84 Tage. Schließt man Patienten aus, die innerhalb der ersten Woche verlegt wurden, oder die in den ersten 14 Tagen verstorben sind, verlängerte sich der Mittelwert der Behandlungsdauer bei insgesamt 344/431 Fällen auf 19.53 Tage (SD 13.48). Die Behandlungsdauer für Patienten mit gesicherter Endokarditis betrug im Mittel 20.23 Tage (SD 16.21) mit kürzester Therapiedauer 3 Tage und maximaler Therapiedauer von 68 Tagen.

Eine Therapie mit einem wirksamen Antibiotikum entsprechend dem Resistenzmuster der Blutkultur erhielten 81.2% für mehr als 7 Tage und 52.7% erhielten eine mindestens 14 Tage umfassende Therapie.

Wirksame Therapie über 7 Tage bzw. 14 Tage

Bezüglich der wirksamen Therapie über 7 Tage zeigte sich zwischen den Subgruppen kein signifikanter Unterschied. Die Rate an mindestens 7 Tage durchgeführten Therapien konnte von 80.1% auf 83.1% leicht gesteigert werden. Analog zur Therapie über 7 Tage zeigte sich zwischen den Subgruppen bei der Therapie über 14 Tage kein signifikanter Unterschied. Durch die Therapieempfehlung konnte die Rate an leitliniengerecht durchgeführter Therapie um 8.9% gesteigert werden.

Behandlungsempfehlung

Eine Behandlungsempfehlung wurde bei 338/467 (75.6%) der Patienten dokumentiert, bei 109/467 (24.4%) wurde sie entweder nicht gegeben, oder nicht dokumentiert. Nach Einführung des Textbausteines zeigte sich ein statistisch signifikanter Anstieg der Behandlungsempfehlungen ($p < 0.001$).

Tabelle 12: Ergebnisse Therapie. Zusammenfassung der durch die schriftliche Therapieempfehlung zum Management der SAB erreichten Änderungen im Bereich Therapie.

Intervention	Keine schriftliche Therapieempfehlung			Schriftliche Therapieempfehlung			OR (95% CI)	P
	Daten	N	%	Daten	N	%		
Mittlere Therapiedauer	276		17.65 Tage	153		16.41 Tage	(-1.44 – 3.93)	0.364
Wirksame Therapie ≥ 7 Tage	277	222	80.1	154	128	83.1	1.22 (0.73 – 2.04)	0.520
Wirksame Therapie ≥ 14 Tage	277	137	49.5	154	90	58.4	1.44 (0.97 – 2.14)	0.073
Behandlungsempfehlung	292	199	68.2	155	139	89.7	4.06 (2.29 – 7.20)	<0.001
Dokumentierte Therapie mit Flucloxacillin ≥14 Tage	177	41	23.2	158	31	32.3	1.58 (0.91 – 2.75)	0.102

Behandlung mit Flucloxacillin über 14 Tage

Eine Therapie mit Flucloxacillin über mindestens 14 Tage, wie durch die Therapieempfehlung empfohlen, erhielten 72/273 Patienten. Dies entspricht 26.4% aller möglichen Fälle.

Behandlung mit Vancomycin

Vancomycin wurde in 182/467 Fällen als Antibiotikum eingesetzt. In 57.5% wurde der Talspiegel jemals > 10 mg/dl bestimmt und lag somit im therapeutischen Bereich.

Betrachtet man nur die Patienten, die einen MRSA in der Blutkultur hatten (71/467), so lagen bei 69/71 Fällen Daten zur Therapie mit Vancomycin vor. 54.9% erhielten eine Therapie mit Vancomycin, 30/71 (42.3%) wurden mit einem anderen oder keinem Antibiotikum behandelt, in zwei Fällen lagen keine Daten vor. In 87.2% der Fälle wurde ein Talspiegel bestimmt. In 82.4% war der Talspiegel mit > 10 mg/dl ausreichend.

Behandlung mit Daptomycin

Eine Therapie mit Daptomycin wurde in 63/467 Fällen (13.5%) durchgeführt. In 22.2% der Fälle wurde die Therapie mit Daptomycin zwischen 7 und 14 Tagen verabreicht, 28.6% erhielten eine mindestens 14-tägige Therapiedauer.

Von den 71 MRSA Fällen erhielten 26 (36.6%) der Patienten Daptomycin als Therapie. Die Therapie wurde in 3/26 Fällen (11.5%) zwischen 7 und 14 Tagen durchgeführt, in 12/26 Fällen (46.2%) mindestens 14 Tage.

4.2.3 Letalität

Allgemein

Insgesamt verstarben 124/467 (26.6%) der Patienten im beobachteten Zeitraum am UKS. Davon verstarben 94.4% während des stationären Aufenthaltes, in dem die Blutkultur entnommen wurde.

Letalität in Abhängigkeit von antibiotischer Therapie

Zur Letalität abhängig von der antibiotischen Therapie lagen in 430/467 der Fälle Daten vor. Vergleicht man die Letalität der Subgruppe, die eine mindestens 7-tägige geeignete antibiotische Therapie erhielt, mit der Subgruppe, die kein geeignetes oder kürzeres Therapieregime erhielt, so ergibt sich ein fast doppelt so hohes Risiko zu versterben (**Tabelle 13**).

Tabelle 13: Letalität bei antibiotischer Therapie über 7 Tage. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0.001$) zu einer Therapie < 7 Tage oder ohne Therapie.

	Verstorben					
	Nein		Ja		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%
Antibiotische Therapie > 7 Tage	272	77.9	77	22.1	349	100
Keine / kürzere Therapie	46	55.8	35	43.2	81	100
Gesamt	318	74.0	112	26.0	430	100
RR (95% CI)	1.96 (1.43 – 2.69)					
X ² (Signifikanz)	15.26 (< 0.001)					

Die Therapie über 14 Tage hatte mit $p = 0.002$ einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten. Die Werte sind in **Tabelle 14** dargestellt.

Tabelle 14: Letalität bei antibiotischer Therapie über 14 Tage. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0.002$) zu einer Therapie < 14 Tage oder ohne Therapie.

	Verstorben					
	Nein		Ja		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%
Antibiotische Therapie > 14 Tage	182	80.2	45	19.8	227	100
Keine / kürzere Therapie	136	67.0	67	33.0	203	100
Gesamt	318	74.0	112	26.0	430	100
RR (95% CI)	1.67 (1.20 – 2.31)					
X ² (Signifikanz)	9.66 (0.002)					

Resistenzmuster

Die Letalität war bei MRSA Patienten 2.7-fach höher als bei MSSA Patienten (OR mit 95% CI: (1.56 - 4.510; $p < 0.001$).

Letalität in den Subgruppen

Die Letalität zwischen den beiden Subgruppen unterschied sich kaum. Betrachtet man nur die Letalität während des aktuellen Aufenthaltes, so verstarben vor Einführung der schriftlichen Therapieempfehlung 24.7% (73/295) der Patienten und nach Einführung 26% (44/169) der Patienten. Bei 3/467 Patienten waren keine Daten bezüglich der Letalität zu erheben.

Intensivpatienten

Bei den 161 Intensivpatienten (inklusive IMC-Stationen) lag die Letalität während des Aufenthaltes bei 40.4% (65/161). Patienten auf Normalstationen (302/467) wiesen eine Letalität von 17.2% auf (52/302), sodass das relative Risiko, als Intensivpatient zu versterben, 2.35-fach höher war (95% CI: 1.72 - 3.20; $p < 0.001$).

Septischer Schock und Multiorganversagen

Um den Zusammenhang zwischen SAB und Letalität besser zu beleuchten wurde analysiert, wie viele der während des Aufenthaltes verstorbenen Patienten einen septischen Schock (mit und ohne Multiorganversagen) erlitten. Von den 117 verstorbenen Patienten erlitten ca. die Hälfte (60/117; 51.3%) einen septischen Schock. Von diesen hatten 68.3% ein Multiorganversagen. Patienten im septischen Schock hatten ein 5.281-fach höheres relatives Risiko (95% CI: 3.99 - 6.83) zu versterben ($p < 0.001$).

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung

Zielsetzung dieser Arbeit war es, zu prüfen, ob eine schriftliche Empfehlung auf mikrobiologischen Befunden zur leitliniengerechten Diagnostik und Therapie bei *S. aureus*-Bakteriämie als Form der Umsetzung des Antibiotic Stewardship am UKS positive Auswirkungen auf das tatsächliche Patienten-Management der SAB in den Bereichen Diagnostik, Therapie und Letalität hatte. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass besonders im Bereich der Diagnostik eine deutliche Steigerung des leitliniengerechten Vorgehens zu erkennen war. So konnte die Anzahl durchgeführter TTE-Untersuchungen gesteigert werden, bei den TEE-Untersuchungen sogar statistisch signifikant. Es wurde signifikant mehr weiterführende Bildgebung durchgeführt und es wurden auch signifikant mehr Folgeblutkulturen entnommen. Bezüglich der Therapie (Substanzauswahl und Dauer) zeigte sich eine nicht signifikante positive Tendenz. Auf die Letalität hatte die Therapieempfehlung keinen Einfluss. Die Einführung einer sogenannten 'bedside consultation', also einer Visite am Krankenbett, durch Infektiologen oder Mikrobiologen könnte das Management der SAB weiter verbessern. Die demographischen Daten entsprachen weitestgehend denen ähnlicher Studien aus Deutschland und Europa.

5.2 Diskussion der Methoden

Es wurden retrospektiv alle Episoden einer SAB am UKS ausgewertet, die zwischen dem 01.01.2012 und dem 31.12.2015 diagnostiziert wurden. Der retrospektive Studienaufbau birgt die Möglichkeit von systematischen Fehlern und die Aufarbeitung der Daten bereitete dabei einige Herausforderungen. Es war schwierig, alle benötigten Parameter aufgrund von Datenschutzberechtigungen und Zuständigkeiten der einzelnen Fachrichtungen im elektronischen Krankenhausinformationssystem SAP einsehen zu können. Eine gewissenhafte Dokumentation der behandelnden Ärzte und des Pflegepersonals war hierfür erforderlich, da nur Daten ausgewertet werden konnten, die auch dokumentiert wurden. Die größten Schwierigkeiten bereitete es, die antimikrobielle Therapie der SAB nachvollziehen zu können, da im untersuchten Zeitraum noch keine elektronischen Patientenakten verwendet wurden und somit in SAP die handgeschriebenen Patientenkurven eingescannt waren. Teilweise waren die einzelnen Seiten ungeordnet, schlecht lesbar oder unvollständig. Des Weiteren kamen die Patienten aus verschiedenen Fachbereichen, hatten sehr unterschiedliche

Komorbiditäten und hatten neben der SAB oft noch weitere infektiologische Erkrankungen, wie zum Beispiel nosokomiale Pneumonien oder Wundinfektionen, welche durch andere Antibiotika zeitgleich therapiert werden mussten. So blieb gelegentlich unklar, welche antibiotische Therapie welcher Erkrankung galt. Auch die bisherige Dauer oder geplante Dauer der antimikrobiellen Therapie waren oft nicht eindeutig ersichtlich. So kann es sein, dass eine durch einen Arzt angesetzte antibiotische Therapie durch einen anderen Arzt nicht rechtzeitig abgesetzt wird, oder auch frühzeitig beendet wurde. Durch die Digitalisierung der Krankenakten, welche zum Untersuchungszeitraum lediglich auf der interdisziplinären Intensivstation (IOI) bereits durchgehend etabliert war, wurden die Daten besser nachvollziehbar. Zeiträume, Dosierungen und Wechsel der antibiotischen Therapie konnten dort gezielt nachverfolgt werden und waren gut lesbar. Die bisherige Dauer der antibiotischen Therapie war besser ersichtlich, ebenso das geplante Datum zum Absetzen der Therapie. Vorteile zeigten sich auch in der Dokumentation einliegender Katheter und Fremdkörper. Die oben genannten Probleme ergaben sich auch bei der Frage der Focussuche. Diese wurde selten als solche gezielt im Arztbrief erwähnt, wodurch es schwierig war, herauszufinden, ob diese gezielt durchgeführt wurde, oder ob diagnostische Bildgebung aus anderen Gründen veranlasst wurde. Gut nachvollziehbar und eindeutig waren die Daten in den meisten Fällen aus dem Laborinformationssystem M/LAB, jedoch fehlten auch hier gelegentlich klinische Angaben seitens des Probeneinsenders wie Entnahmezeitpunkt oder Entnahmestelle der Blutkulturen. Auch die Analyse der Letalität war aufgrund der sehr unterschiedlichen Zusammensetzung der Grundgesamtheit mit verschiedenen Grunderkrankungen und Komorbiditäten mit gewissen Irritationen verbunden. So ließ sich häufig retrospektiv nicht eindeutig eruieren, ob der Patient an der SAB und deren Folgen oder seiner eigentlichen Grunderkrankung verstarb. Ebenso war es aufgrund des retrospektiven Charakters nicht immer möglich, den Patienten nach dem Aufenthalt weiterzuverfolgen und so mögliche Rezidive oder spätere Todesfälle zu erfassen.

Zur SAB finden sich viele Daten aus meist retrospektiven Studien aus den USA, anderen europäischen Ländern und sowie aus Asien. Diese spiegeln sehr unterschiedliche Gegebenheiten und Patientenkollektive wider, wobei praktisch keine vergleichbaren Daten aus Deutschland zum Vergleich vorlagen.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Demographische und klinische Charakteristika

Die allgemeinen demographischen Daten in der hier vorliegenden Analyse entsprechen weitestgehend den Daten einer großen Metaanalyse mit 3395 SAB-Patienten in 20 Zentren in Deutschland, Spanien, Großbritannien und den USA, die *Kaasch et al.* 2014 veröffentlichten [37]. Dazu wurde unter anderem auch die an den Universitätskliniken Köln und Freiburg durchgeführte INSTINCT-Studie für Daten aus Deutschland ausgewertet [76]. Das durchschnittliche Alter lag am UKS bei 65 Jahren im Vergleich zu 66 Jahren in der INSTINCT-Studie. Ebenso war der Anteil männlicher Patienten mit 64.7% ähnlich hoch (INSTINCT 66.4%). MRSA wurde mit 15.2% in vergleichbarer Häufigkeit wie in der INSTINCT Studie mit 14% nachgewiesen. Patienten auf Intensivstationen hatten mit 19.9% häufiger MRSA in der Blutkultur ($p = 0.034$) als Patienten auf peripheren Stationen. Passend zu den allgemeinen Daten aus Deutschland im Surveillance Report der *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe* von 2016 konnten wir eine Reduktion der MRSA Häufigkeit von 2012 bis 2015 nachweisen [91]. Diese könnten durch ein großes Paket an Maßnahmen sowie eine durch die KRINKO (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention) und verschiedene Fachgesellschaften durchgeführte Surveillance von nosokomialen Infektionen bedingt sein: Durch die KRINKO werden beispielsweise Maßnahmen wie Screenings für Risikogruppen (z.B. Dialysepatienten, etc.) in Krankenhäusern auf MRSA bei Aufnahme empfohlen, Hygienemaßnahmen im Umgang mit MRSA-Patienten sowie Empfehlungen zur Sanierung von MRSA-besiedelten Patienten, welche eine nosokomiale Transmission reduzieren können.

Die Liegedauer bei SAB am UKS betrug im Mittel 28 Tage und war deutlich länger als die Liegedauer der INSTINCT Studie mit 18 Tagen. Man muss jedoch berücksichtigen, dass die Liegedauer am UKS nicht allein auf die SAB zurückzuführen war, sondern dem generellen Klinikaufenthalt entsprach. So könnten langwierige Aufenthalte aufgrund komplizierter Grunderkrankungen oder Komorbiditäten diese stark beeinflusst und verlängert haben – insbesondere bei erst nosokomial aufgetretenen SAB ergibt sich hier eine falsch-hohe Liegedauer. In einer prospektiven Studie könnte man diesen systematischen Bias vermeiden.

5.3.2 Diagnostik

Echokardiographie und weiterführende Bildgebung

Die Auswertung der Ergebnisse bezüglich der Diagnostik einer SAB-Endokarditis durch Echokardiographie und Focusdiagnostik durch weiterführende Bildgebung zeigte durchgehend eine Verbesserung durch die Therapieempfehlungen. Der prozentuale Anteil der durchgeführten TTEs steigerte sich um 7.9% von 20.4% auf 28.3% nach Einführung der schriftlichen Therapieempfehlung. Auch wenn diese Steigerung knapp nicht statistisch signifikant ist ($p = 0.057$), lässt sich doch ein positiver Effekt vermuten, der sich möglicherweise bei einem größeren Patientenkollektiv oder einer Verlängerung des Beobachtungszeitraums noch deutlicher gezeigt hätte. Auf die Detektionsrate einer Endokarditis hatte der Zugewinn an entsprechender TTE-Diagnostik jedoch offenbar keinen Einfluss. Ein deutlicherer Effekt zeigte sich bei den empfohlenen TEEs. Diese stiegen in ihrer Häufigkeit signifikant um 8.8% auf 29.6% ($p = 0.035$), und die Endokarditis-Detektionsrate von 4.5% auf 6.3%. Damit liegt die am UKS gefundene SAB-Endokarditis-Häufigkeit im unteren Bereich im Vergleich zu Häufigkeiten anderer Studien, wo bei 5-25% der SAB Patienten eine SAB-Endokarditis diagnostiziert wurde [8, 23, 32, 39]. Jedoch schwanken diese Zahlen stark und es ist schwierig, genaue Daten ausschließlich für Deutschland zu finden. Es ist dennoch möglich, dass bei einigen Patienten in der aktuellen Studie eine tatsächlich vorliegende Endokarditis nicht detektiert wurde.

Holland et al. und *Weis et al.* empfehlen für jeden Patienten eine echokardiographische Diagnostik [30, 86], was in der vorliegenden Untersuchung bei 39% (182/467) der Patienten durchgeführt wurde. Es ist allerdings darauf zu verweisen, dass in der schriftlichen Therapieempfehlung auf den mikrobiologischen Befunden eine TEE auch lediglich „bei unklarem Focus“ empfohlen wurde. Eine Anpassung der Formulierung würde hier eventuell einen stärkeren Empfehlungscharakter haben.

Bezüglich der Frage, ob eine TTE ausreichend ist, oder ob eine TEE durchgeführt werden sollte, gibt es verschiedene Ansichten. *Holland et al.* empfehlen nach der Analyse von 9 Studien eine TEE, außer bei Patienten ohne Risikofaktoren für eine infektiöse Endokarditis (kein permanentes intrakardiales Device, sterile Folgeblutkulturen innerhalb der ersten vier Tage nach dem initialen BK-Paar, keine Hämodialyse, nosokomialer Erwerb der SAB, Abwesenheit von sekundären Infektionsherden und keine klinischen Zeichen einer infektiösen Endokarditis), bei denen eine TTE ausreichend sei [30]. Leider war es aufgrund des retrospektiven Aufbaus dieser Arbeit nicht immer möglich, diese Faktoren bei jedem Patienten genau zu prüfen und die Patienten dementsprechend in eine Gruppe mit niedrigem Risiko zu kategorisieren. Es könnte jedoch sinnvoll sein, oben genannte Faktoren in einer

überarbeiteten Therapieempfehlung aufzuführen, falls sich die Datenlage erhärten sollte, dass nicht alle Patienten eine TEE-Untersuchung benötigen. Dabei muss man auch bedenken, dass eine TEE eine invasive und aufwendige Untersuchung darstellt, die unter Umständen bei Patienten mit stark reduziertem Allgemeinzustand nicht durchführbar ist. Ebenso weisen *Lesens et al.* darauf hin, dass bisher der optimale Zeitpunkt zur Durchführung einer TEE bei Bakteriämie bisher noch unbekannt ist [48]. Sowohl TTE als auch TEE wurden am UKS in 15.6% der Fälle (73/467) durchgeführt. In 20/73 Fällen (27.4%) erlaubte das TTE keine finale Einschätzung, sodass im Anschluss eine TEE durchgeführt wurde. Dies betont die Überlegenheit der Sensitivität der TEE im Vergleich zur TTE. Allerdings muss man einschränkend hinzusagen, dass hierbei weder der Zeitpunkt, noch der Abstand oder die Reihenfolge der Untersuchungen berücksichtigt werden konnte. Bei einer TEE hat der Untersucher eine deutlich bessere Bildqualität, da er näher an den zu untersuchenden Herzklappen ist und Hindernisse wie Adipositas oder den luftgefüllten Thorax, die eine TTE deutlich erschweren, umgehen kann. Auch *Sekar et al.* konnten zeigen, dass selbst bei guter TTE Bildqualität in der TEE Endokarditiden diagnostiziert wurden, die in der TTE nicht sichtbar waren [77].

Doch nicht nur in der echokardiographischen Diagnostik konnte eine Verbesserung durch die schriftliche Therapieempfehlung erreicht werden, sondern auch in der weiterführenden Bildgebung zur Focusdiagnostik steigerte sich die Anzahl der Untersuchungen signifikant ($p = 0.002$). Es ist jedoch schwierig einzuschätzen, inwiefern dies durch die Therapieempfehlung verursacht wurde, da die weiterführende Bildgebung dort nicht explizit erwähnt wird. Durch gezielte Untersuchungen der weiterführenden Bildgebung könnte die Focussuche noch weiter verbessert werden und zu einer zügigen Beseitigung des Focus beitragen. Bei unklarem Focus, persistierend positiven Blutkulturen oder „Fever of unknown origin“ sollte eine umfassende weiterführende Bildgebung durchgeführt werden, da die Patienten oft nicht über hinweisende Symptome klagen [16]. Zur erweiterten Focussuche empfehlen *Vos et al.* bei Patienten mit komplizierter SAB die Durchführung einer Echokardiographie in Kombination mit einer Ganzkörper FDG-PET/CT [84], welches eine Sensitivität von 99% und Spezifität von 92% zur Suche metastatischer Infektionsfoci aufweist. Im Gegensatz zu CT, MRT oder Ultraschall, die meist nur bei entsprechenden Symptomen durchgeführt werden, ist die Ganzkörper FDG-PET/CT bei symptomlosen Foci überlegen. Man könnte argumentieren, dass durch die schriftliche Therapieempfehlung lediglich zusätzliche Bildgebungsuntersuchungen generiert wurden, ohne dass diese einen klinischen Benefit wie verringerte Sterblichkeit gebracht hätten. Doch Studien wie die von *Berrevoets et al.* zeigen, dass beispielsweise mittels 18F-FDG PET/CT in 71.2% der Patienten mit metastatischen Infektionen diese noch vor klinischen Zeichen oder Symptomen

nachweisbar waren [3]. So konnte auch eine retrospektive Studie von *Kimmig et al.* zeigen, dass durch den Einsatz von infektiologischen Konsilen die Krankenhaussterblichkeit bei SAB Patienten signifikant gesenkt werden konnte. Sie führen dies unter anderem auf den häufigeren Nachweis von Manifestationen in der Konsil-Gruppe durch die intensivere Diagnostik und dementsprechend frühzeitigere Therapie zurück [41]. Des Weiteren verringert die verbesserte Erkennung von tiefsitzenden Infektionsfoci auch das Auftreten von wiederkehrenden Infektionen.

Folgeblutkulturen

Die Entnahme von Folgeblutkulturen ist eine wichtige Maßnahme zum Monitoring der Therapie einer SAB. Innerhalb der ersten 2-4 Tage nach Diagnose der SAB sollten bei jedem Patienten Folgeblutkulturen bis zu ihrer Negativierung entnommen werden, da persistierend positive BKs ein Therapieversagen beziehungsweise eine komplizierte SAB indizieren [22]. Da am UKS nur bei 64.9% (303/467) der Patienten Folgeblutkulturen entnommen wurden, besteht noch erheblicher Verbesserungsbedarf. Durch die Einführung der schriftlichen Therapieempfehlung konnte eine signifikante Steigerung ($p = 0.001$) der Entnahme von Folgeblutkulturen von 64.9% auf 80.4% der Fälle erreicht werden. Damit ist der prozentuale Anteil an Folgeblutkulturen gleichwertig mit der Studie von *Fowler et al.* (79%) [22]. Daten der deutschen INSTINCT Studie zeigen mit 67% abgenommener Kontrollblutkulturen ähnliche Werte [76]. Mögliche Gründe für die relativ niedrige Quote an Folgeblutkulturen könnte beispielsweise Unkenntnis in der Ärzteschaft im Management von Bakteriämien beziehungsweise Sepsis sein. Die Entnahme von Blutkulturen bei Patienten mit schlechten Venenverhältnissen, beispielsweise im septischen Schock oder bei multimorbiden älteren Patienten kann eine relativ zeitaufwendige Prozedur sein.

Weiterhin ist zu betonen, dass Folgeblutkulturen auch nach Abklingen der Symptome entnommen werden sollten, bis diese negativ sind. Dies bestätigt auch eine Studie von *Kim et al.* von 2020 [40]

5.3.3 Therapie

Für eine erfolgreiche antibiotische Therapie sind mehrere Faktoren von Bedeutung: Die Wahl eines geeigneten Antibiotikums, eine geeignete Dosierung, ein zeitnaher Beginn und eine geeignete Therapiedauer.

Die empfohlenen Antibiotika mit den jeweiligen Dosierungen wurden bereits in der Einleitung dargestellt. Betrachtet man, wie oft diese Substanzen der ersten Wahl eingesetzt wurden, so fällt auf, dass hier noch ein deutliches Optimierungspotenzial besteht. Flucloxacillin (über mindestens 14 Tage) wurde nur in 26.4% (72/273) aller

möglichen Fälle eingesetzt. Nach Einführung der schriftlichen Therapieempfehlung konnte eine statistisch nicht signifikante Steigerung ($p = 0.102$) der Therapierate mit Flucloxacillin auf 32.3% der Fälle erreicht werden. Es scheint, als zeige die schriftliche Therapieempfehlung Wirkung, aber werde noch nicht ausreichend befolgt. Möglicherweise werden Breitbandantibiotika wie beispielsweise Meropenem, Ampicillin/Sulbactam oder Piperacillin/Tazobactam initial eingesetzt und nach Antibiotogramm nicht entsprechend deeskaliert. Dies oder andere Gründe für die Wahl des Antibiotikums sollte in einer eigenen, idealerweise prospektiven Studie untersucht werden, da sich antibiotische Therapieentscheidungen nur bedingt in der vorliegenden retrospektiven Arbeit herausarbeiten ließen.

Vancomycin wurde in mehr als einem Viertel der Fälle insgesamt (27.4%) als Antibiotikum eingesetzt. Bei MRSA-Bakteriämien, wo Vancomycin als Mittel der Wahl gilt, erhielten jedoch nur etwa die Hälfte der Fälle (54.9%) diese Substanz. Die Frage, ob Vancomycin oft nur als initiale Therapie eingesetzt und dann deeskaliert wurde, kann nicht abschließend beantwortet werden. *Schweizer et al.* konnten eine stark verbesserte Überlebensrate der MSSA-Patienten bei Deeskalation von initial Vancomycin zu Nafcillin oder Cefazolin im Gegensatz zur Dauertherapie mit Vancomycin nachweisen [75]. Erfreulich ist, dass in über 80% der Fälle ein Talspiegel bestimmt wurde, insbesondere bei 87.2% der MRSA-Bakteriämien. Mit über 82.4% lag die Therapie mit ≥ 10 mg/dl zumindest einmal im von uns als ausreichend erachteten Bereich. Empfohlen wird in den meisten Leitlinien ein Talspiegel von 10-20 mg/dl, häufig sogar 15-20 mg/dl [86]. Die intravenöse Gabe und die notwendigen Spiegelbestimmungen machen Vancomycin zu einer etwas aufwendigeren Therapie. Eine Studie von *Tong et al.* zur Kombination von Vancomycin oder Daptomycin mit einem β -Laktam Antibiotikum (Flucloxacillin, Cloxacillin oder Cefazolin) bei MRSA-Bakteriämien musste aufgrund von erhöhtem Risiko von Nierenschäden bei der Interventionsgruppe und mangelndem Benefit frühzeitig beendet werden [81].

Als Alternative zu Vancomycin kann bei MRSA-Bakteriämien Daptomycin eingesetzt werden [21, 49]. Mehrere Studien zeigen sogar eventuelle Vorteile von Daptomycin gegenüber der Standardtherapie mit Vancomycin bei erhöhter minimum inhibitory concentration (MIC) > 1 mg/Liter im Sinne einer öfter erfolgreichen Therapie und verringerten Letalität [55, 58]. Eine Studie von *Claeys et al.* beobachtete eine verringerte Letalität und erhöhte Erfolgsrate von Daptomycin unabhängig von der MIC nachweisen [10]. Etwa ein Drittel (36.6%) der MRSA-Fälle in unserer Studie wurden mit Daptomycin therapiert. Hier erhielten 46.2% eine mindestens 14-tägige Therapie.

Eine möglichst frühe Therapie innerhalb von 48 Stunden sollte laut *Vos et al.* angestrebt werden, auch wenn *Kaasch et al.* in ihrer Studie einen Vorteil für Patienten, die nicht in schwerer Sepsis oder septischem Schock sind, nicht bestätigen konnten [80, 84]. Der Beginn der Therapie im Bezug zum Keimnachweis konnte in unserer Studie nicht eindeutig nachgewiesen und deshalb nicht ausgewertet werden.

Wie bereits in der schriftlichen Therapieempfehlung festgehalten beträgt die empfohlene Therapiedauer für eine unkomplizierte SAB mindestens 14 Tage nach negativer Blutkultur [86]. Die komplizierte SAB sollte vier bis sechs Wochen lang therapiert werden. Dabei sollte die erste negative Blutkultur als erster Tag der wirksamen Therapiedauer gerechnet werden. Nach neuen Erkenntnissen ist sogar bei der komplizierten Form in der Regel nach zwei Wochen eine Oralisierung der antibiotischen Therapie möglich [36].

Im Durchschnitt lag die Therapiedauer mit 17.16 Tagen somit im empfohlenen Bereich. Der genaue Zeitpunkt des Beginnes der Therapie nach Nachweis konnte oft nicht ermittelt werden und dementsprechend nicht ausgewertet werden. Hierfür würde sich ein prospektiver Studienaufbau besser eignen.

Eine dem Resistenzmuster der Blutkultur entsprechende wirksame Therapie über mindestens 7 Tage erhielten 81.2% (350/431) der Patienten. Eine den Empfehlungen entsprechende mindestens 14 Tage umfassende wirksame Therapie erhielten insgesamt nur 52.7% (227/431) der Fälle. Hier besteht noch erheblicher Verbesserungsbedarf, da wahrscheinlich häufig die Therapie nach Negativierung der Blutkulturen oder bei klinischer Besserung des Patienten zu früh beendet wurde. Dies birgt die Gefahr einer nicht kompletten Elimination des Erregers mit der Folge von Rezidiven oder Spät komplikationen. *Chong et al.* zeigten eine Rückfallquote von 8% bei Therapiedauer unter 14 Tagen für die unkomplizierte SAB im Vergleich zu 0% bei Therapie länger als 14 Tage [9]. Andere Gründe für eine nicht der Therapieempfehlung entsprechende Therapie beinhalten möglicherweise eine Therapie mit einem Breitspektrumantibiotikum, die zum Zeitpunkt klinischer Symptome ohne Nachweis eines bestimmten Keimes begonnen wurde, jedoch nach dem Nachweis von *S. aureus* nicht entsprechend deeskaliert wurde. Dies sollte durch ein interdisziplinäres Antibiotic Stewardship Programm mit speziell ausgebildeten ABS-Teams verbessert werden [18]. Es sollte weiter versucht werden, eine ausreichende Therapiedauer zu gewährleisten und die Stationsärzte vermehrt darauf hingewiesen und geschult werden. Auch bei der Therapiedauer über mindestens 14 Tage zeigte sich kein signifikanter Unterschied (49.5% vs. 58.4%). So sollte besonders die zweite Therapiewoche im Fokus der Verbesserung liegen.

5.3.4 Letalität

Die Letalität im beobachteten Zeitraum am UKS entspricht mit 25.2% während des stationären Aufenthaltes etwa dem Durchschnitt anderer Studien, bei denen die Letalität zwischen 10% und 44% lag [5, 37, 76]. Vergleichsweise zeigte sich in der INSTINCT Studie von *Seifert et al.* aus Deutschland eine Letalität von 22% [76]. *Borde et al.* konnten diese durch striktes Einhalten eines „antibiotic stewardship bundle“ auf 10% senken [5]. Vergleichbar reduzierten zuvor *Lopez-Cortes et al.* die 30-tages Letalität durch ein ähnliches Konzept signifikant auf 16.7% [51]. Durch die schriftliche Therapieempfehlung konnte in unserer Studie die Letalität hingegen nicht verringert werden. Dabei muss beachtet werden, dass es durch das retrospektive Design unserer Studie nicht möglich war, herauszufinden, ob der Tod durch die SAB oder eine andere Erkrankung eingetreten ist. Betrachtet man nur die Letalität der MSSA-Patienten, so lag diese bei 22%. Die MRSA-Bakteriämie wird in einigen Studien mit einem schlechteren Outcome assoziiert, was in dieser Arbeit mit einer Letalität von 43% bestätigt werden konnten ($p = <0.001$) [2, 14, 37, 43]. Im Vergleich zu Patienten mit MSSA war die Odds Ratio 2.7-fach höher für MRSA-Patienten zu versterben ($p < 0.001$). Es sollte daher versucht werden MRSA frühzeitig nachzuweisen, um dementsprechend frühzeitig therapieren zu können. Eventuell wäre bei MRSA eine eigene schriftliche Therapieempfehlung sinnvoll. *Bassetti et al.* vermuten eine inadäquatere Therapie bei MRSA im Vergleich zu MSSA als möglichen Grund der erhöhten Letalität von MRSA Patienten [2].

5.4 Ausblick

Aus den gewonnenen Erkenntnissen dieser Studie lassen sich folgende Schlüsse ziehen: Um verlässlichere Aussagen zur Therapie treffen zu können, müsste ein prospektives Studiendesign mit besserer Erfassung der zu dokumentierenden Faktoren erfolgen. Am besten könnte dies im Rahmen des Antibiotic Stewardship durch ein ABS-Team begleitet werden. Dabei sollten als Interventionsgruppe Patienten berücksichtigt werden, die eine gewährleistete ausreichend lange und ausreichend dosierte Therapie nach den Empfehlungen erhalten. Der Therapiebeginn, geplantes Ende und tatsächliches Ende der Therapie sollten dokumentiert werden. Ebenso sollte der Nachweis von *S. aureus* in der Blutkultur und die dementsprechende Deeskalation der Therapie durchgeführt werden. Man müsste darauf achten, Folgeblutkulturen bis zu deren Negativierung in vorher festgelegten Abständen, beispielsweise alle 2 Tage, zu entnehmen und diese mit dem Ergebnis der Blutkultur zu dokumentieren. Eine Fokussuche sollte systematisch durchgeführt werden, um etwaige Foci schnellstmöglich zu eradizieren und Streuherde zu vermeiden. Dabei wären Gefäßkatheter, die man

durch Entfernung beziehungsweise Wechsel schnell sanieren kann, von Haut- und Weichteilinfekten, die ein Debridement oder eine antibiotische Therapie benötigen, zu unterscheiden. Zum Ausschluss einer Endokarditis sollte die dementsprechende TTE/TEE Untersuchung mit Datum dokumentiert sowie das Ergebnis und das therapeutische Procedere festgehalten werden. Erweiterte Bildgebung wie Oberbauchsonographie, CT-Thorax, CT-Abdomen, Ganzkörper-CT, MRTs oder PET-CTs sollte bei entsprechendem klinischen Bild erwogen werden. Eine Nachverfolgung der Patienten über ein Jahr würde helfen, mögliche Rezidive oder Spätkomplikationen aufzudecken.

All diese Maßnahmen könnten in Form eines erweiterten Textbausteines beziehungsweise einer erweiterten Therapieempfehlung als Checkliste an den behandelnden Arzt zusammen mit dem Antibiogramm versandt werden. Sehr übersichtlich ist dies *Frau Dr. med. Furitsch* in einer Checkliste für die Patientenakte gelungen [25]. Eine Checkliste könnte die mangelnde Adhärenz an bisher in mehreren Studien erfolgreich getestete „Quality of care indicators“ verbessern [51]. Die dazu weiterhin durchgeführte telefonische Beratung bei der Meldung positiver Blutkulturen könnte die Adhärenz zusätzlich verbessern und eine Möglichkeit zur Diskussion individueller Patientencharakteristika schaffen. Doch laut einer Studie von *Forsblom et al.* ist diese, auch als ‘curbside consultation’ bezeichnete, Form der Konsultation nicht ausreichend [20]. Vielmehr zeigten die Forscher, dass durch eine Visite am Patientenbett durch infektiologische Spezialisten eine Reduktion der Fälle von schwerer Sepsis, eine vermehrte leitliniengerechte Therapiedauer mit kürzerer Zeit von Fieber, verringerte Letalität in den ersten drei Tagen und über 90 Tagen sowie eine höhere Rate an gefunden tiefen Infektionsfoci erreicht werden konnte [20]. Auch *Rieg und Küpper* stellten fest, dass die telefonische Beratung stets die Gefahr birgt, dass „anamnestische Angaben, klinische oder mikrobiologische Befunde durch den anfragenden Arzt versehentlich fehler- oder lückenhaft weitergegeben oder interpretiert werden“ [20, 66]. Als weitere Schwächen sahen sie „die fehlende klinische Untersuchung durch den Konsiliararzt sowie die unsichere Umsetzung der ausgesprochenen Empfehlungen und das fehlende Follow-up der Patienten“ [66]. Eine niederländische Studie konnte zusätzlich zeigen, dass selbst die elektronische Verfügbarkeit von detaillierten mikrobiologischen Testergebnissen die medizinischen Entscheidungen der Ärzte nicht suffizient beeinflussten [6]. Es wäre also anzuraten, dass, zumindest bei komplizierten SAB, eine Visite am Patientenbett (‘bedside consultation’) und Begleitung der Patienten durch Infektiologen durchgeführt werden sollte, um so eine Verminderung von Komplikationen und Letalität erreichen zu können. Diese sind allerdings nicht in allen Krankenhäusern verfügbar [64], sodass die hier dargestellten schriftlichen

Empfehlungen eine partielle Verbesserung des klinischen Managements einer SAB erwarten lassen. Der sehr positive Effekt der bedside-Konsultation von Infektiologen oder klinischen Mikrobiologen in Bezug auf verbesserte Diagnostik, Therapie und verringerte Letalität konnte bisher durch zahlreiche Studien belegt werden [23, 33, 45, 68, 71] und sollte mittelfristig an möglichst vielen klinischen Zentren etabliert werden.

Literaturverzeichnis

1. Bai AD, Showler A, Burry L et al (2015) Comparative effectiveness of cefazolin versus cloxacillin as definitive antibiotic therapy for MSSA bacteraemia: results from a large multicentre cohort study. *J Antimicrob Chemother* 70:1539–1546. <https://doi.org/10.1093/jac/dku560>
2. Bassetti M, Peghin M, Treçarichi EM et al (2017) Characteristics of *Staphylococcus aureus* Bacteraemia and Predictors of Early and Late Mortality. *PLOS ONE* 12:e0170236. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170236>
3. Berrevoets MAH, Kouijzer IJE, Aarntzen EHJG et al (2017) ¹⁸F-FDG PET/CT Optimizes Treatment in *Staphylococcus Aureus* Bacteremia and Is Associated with Reduced Mortality. *J Nucl Med* 58:1504–1510. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.191981>
4. Bloos F, Thomas-Rüddel D, Rüddel H et al (2014) Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Crit Care* 18:R42. <https://doi.org/10.1186/cc13755>
5. Borde JP, Batin N, Rieg S et al (2014) Adherence to an antibiotic stewardship bundle targeting *Staphylococcus aureus* blood stream infections at a 200-bed community hospital. *Infection* 42:713–719. <https://doi.org/10.1007/s15010-014-0633-1>
6. Bruins MJ, Ruijs GJ, Wolfhagen MJ et al (2011) Does electronic clinical microbiology results reporting influence medical decision making: a pre- and post-interview study of medical specialists. *BMC Med Inform Decis Mak* 11:19. <https://doi.org/10.1186/1472-6947-11-19>
7. Brunkhorst F, Seifert H, Kaasch A, Welte T (2010) Leitliniengerechte Blutkulturdiagnostik bei Sepsis und schweren Organinfektionen in der Intensivmedizin - ein unterschätztes Defizit. *DIVI* 1:50–57
8. Chang F-Y, MacDonald BB, Peacock JE et al (2003) A Prospective Multicenter Study of *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Incidence of Endocarditis, Risk Factors for Mortality, and Clinical Impact of Methicillin Resistance. *Medicine (Baltimore)* 82:322–332. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000091185.93122.40>
9. Chong YP, Moon SM, Bang K-M et al (2013) Treatment Duration for Uncomplicated *Staphylococcus aureus* Bacteremia To Prevent Relapse: Analysis of a Prospective Observational Cohort Study. *Antimicrob Agents Chemother* 57:1150–1156. <https://doi.org/10.1128/AAC.01021-12>
10. Claeys KC, Zasowski EJ, Casapao AM et al (2016) Daptomycin Improves Outcomes Regardless of Vancomycin MIC in a Propensity-Matched Analysis of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 60:5841–5848. <https://doi.org/10.1128/AAC.00227-16>
11. Cockerill FR, Wilson JW, Vetter EA et al (2004) Optimal Testing Parameters for Blood Cultures. *Clin Infect Dis* 38:1724–1730. <https://doi.org/10.1086/421087>

12. Coiffier G, Albert J-D, Arvieux C, Guggenbuhl P (2013) Optimizing combination rifampin therapy for staphylococcal osteoarticular infections. *Joint Bone Spine* 80:11–17. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2012.09.008>
13. Coorevits L, Van den Abeele A-M (2015) Evaluation of the BD BACTEC FX blood volume monitoring system as a continuous quality improvement measure. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 34:1459–1466. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2373-2>
14. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN et al (2003) Comparison of Mortality Associated with Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 36:53–59. <https://doi.org/10.1086/345476>
15. Cosgrove SE, Vigliani GA, Champion M et al (2009) Initial Low-Dose Gentamicin for *Staphylococcus aureus* Bacteremia and Endocarditis Is Nephrotoxic. *Clin Infect Dis* 48:713–721. <https://doi.org/10.1086/597031>
16. Cuijpers MLH, Vos FJ, Bleeker-Rovers CP et al (2007) Complicating infectious foci in patients with *Staphylococcus aureus* or Streptococcus species bacteraemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 26:105–113. <https://doi.org/10.1007/s10096-006-0238-4>
17. Daver NG, Shelburne SA, Atmar RL et al (2007) Oral step-down therapy is comparable to intravenous therapy for *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. *J Infect* 54:539–544. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2006.11.011>
18. De With K, Wilke K, Kern W et al (2018) S-3 Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus (update 2018).
19. Expertengremium Mikrobiologisch-Infektiologische Qualitätsstandards, Seifert H, Abele-Horn M et al (2007) Blutkulturdiagnostik: Sepsis, Endokarditis, Katheterinfektionen, Teil I, 2. Aufl. Elsevier, Urban & Fischer, München
20. Forsblom E, Ruotsalainen E, Ollgren J, Järvinen A (2013) Telephone Consultation Cannot Replace Bedside Infectious Disease Consultation in the Management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Infect Dis* 56:527–535. <https://doi.org/10.1093/cid/cis889>
21. Fowler VG, Boucher HW, Corey GR et al (2006) Daptomycin versus Standard Therapy for Bacteremia and Endocarditis Caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 355:653–665. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa053783>
22. Fowler VG, Olsen MK, Corey GR et al (2003) Clinical Identifiers of Complicated *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Arch Intern Med* 163:2066. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.17.2066>
23. Fowler VG, Sanders LL, Sexton DJ et al (1998) Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 27:478–486
24. Friedman ND (2002) Health Care–Associated Bloodstream Infections in Adults: A Reason To Change the Accepted Definition of Community-Acquired Infections. *Ann Intern Med*

137:791. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-10-200211190-00007>

25. Furitsch M (2017) Merkblatt SAB. Online verfügbar auf: https://www.uniklinik-ulm.de/fileadmin/default/Institute/Mikrobiologie-Hygiene/Aktuelles/Merkblatt_SAB.pdf

Zugegriffen: 03. Juli 2021

26. Gatermann S (2016) Staphylokokken. In: Suerbaum S, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF (Hrsg) Med. Mikrobiol. Infekt. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, S 187–196

27. Gyawali B, Ramakrishna K, Dharmoon AS (2019) Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. SAGE Open Med 7:205031211983504. <https://doi.org/10.1177/2050312119835043>

28. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ et al (2015) 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J 36:3075–3128. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319>

29. Heriot G, Yeoh J, Street A, Ratnam I (2015) Echocardiography has minimal yield and may not be warranted in *Staphylococcus aureus* bacteremia without clinical risk factors for endocarditis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 34:1231–1236. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2352-7>

30. Holland TL, Arnold C, Fowler VG (2014) Clinical Management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Review. JAMA 312:1330. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.9743>

31. Holmes N, Tong S, Davis J, Hal S (2015) Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Vancomycin and Beyond. Semin Respir Crit Care Med 36:017–030. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1397040>

32. Incani A, Hair C, Purnell P et al (2013) *Staphylococcus aureus* bacteraemia: evaluation of the role of transoesophageal echocardiography in identifying clinically unsuspected endocarditis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 32:1003–1008. <https://doi.org/10.1007/s10096-013-1838-4>

33. Jenkins TC, Price CS, Sabel AL et al (2008) Impact of Routine Infectious Diseases Service Consultation on the Evaluation, Management, and Outcomes of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. Clin Infect Dis 46:1000–1008. <https://doi.org/10.1086/529190>

34. Jensen AG (2002) Importance of focus identification in the treatment of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. J Hosp Infect 52:29–36. <https://doi.org/10.1053/jhin.2002.1270>

35. Jensen AG, Wachmann CH, Espersen F et al (2002) Treatment and Outcome of *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Prospective Study of 278 Cases. Arch Intern Med 162:25. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.1.25>

36. Jung N, Rieg S (2018) Essentials in the management of *S. aureus* bloodstream infection.

Infection 46:441–442. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1130-8>

37. Kaasch AJ, Barlow G, Edgeworth JD et al (2014) *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: A pooled analysis of five prospective, observational studies. *J Infect* 68:242–251. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2013.10.015>
38. Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K (2000) A New Class of Genetic Element, *Staphylococcus* Cassette Chromosome *mec*, Encodes Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 44:1549–1555. <https://doi.org/10.1128/AAC.44.6.1549-1555.2000>
39. Khatib R, Sharma M (2013) Echocardiography Is Dispensable in Uncomplicated *Staphylococcus aureus* Bacteremia: *Medicine (Baltimore)* 92:182–188. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e318294a710>
40. Kim T, Lee SC, Kim MJ et al (2020) Clinical significance of follow-up blood culture in patients with a single *Staphylococcus aureus* -positive blood culture. *Infect Dis* 52:207–212. <https://doi.org/10.1080/23744235.2019.1701198>
41. Kimmig A, Weis S, Hagel S et al (2018) Infektiologische Konsile bei Patienten mit *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie – eine retrospektive Beobachtungsstudie am Universitätsklinikum Jena. *Dtsch Med Wochenschr* 143:e179–e187. <https://doi.org/10.1055/a-0653-7826>
42. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H (1997) Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: Epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clinical Microbiology Reviews* 10:505–520
43. de Kraker MEA, Wolkewitz M, Davey PG, Grundmann H (2011) Clinical Impact of Antimicrobial Resistance in European Hospitals: Excess Mortality and Length of Hospital Stay Related to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 55:1598–1605. <https://doi.org/10.1128/AAC.01157-10>
44. Kriegeskorte A, Ballhausen B, Idelevich EA et al (2012) Human MRSA Isolates with Novel Genetic Homolog, Germany. *Emerg Infect Dis* 18:1016–1018. <https://doi.org/10.3201/eid1806.110910>
45. Lahey T, Shah R, Gittzus J et al (2009) Infectious Diseases Consultation Lowers Mortality From *Staphylococcus aureus* Bacteremia: *Medicine (Baltimore)* 88:263–267. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3181b8fceb>
46. Lenz R, Leal JR, Church DL et al (2012) The distinct category of healthcare associated bloodstream infections. *BMC Infect Dis*. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-85>
47. Leonard SN (2012) Synergy between Vancomycin and Nafcillin against *Staphylococcus aureus* in an In Vitro Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model. *PLoS ONE* 7:e42103. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042103>
48. Lesens O (2004) Positive surveillance blood culture is a predictive factor for secondary

- metastatic infection in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Infect* 48:245–252. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2003.10.010>
49. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE et al (2011) Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children: Executive Summary. *Clin Infect Dis* 52:285–292. <https://doi.org/10.1093/cid/cir034>
50. Lominski I, Grossfeld E (1944) A direct coagulase test for rapid detection of *Staphylococcus aureus*. *British Medical Journal* 2:854
51. Lopez-Cortes LE, del Toro MD, Galvez-Acebal J et al (2013) Impact of an Evidence-Based Bundle Intervention in the Quality-of-Care Management and Outcome of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Infect Dis* 57:1225–1233. <https://doi.org/10.1093/cid/cit499>
52. Lowy FD (2003) Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest* 111:1265–1273. <https://doi.org/10.1172/JCI200318535>
53. Martinez JA, DesJardin JA, Aronoff M et al (2002) Clinical utility of blood cultures drawn from central venous or arterial catheters in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 30:7–13
54. Moet GJ, Jones RN, Biedenbach DJ et al (2007) Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998–2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 57:7–13. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.05.009>
55. Moore CL, Osaki-Kiyan P, Haque NZ et al (2012) Daptomycin Versus Vancomycin for Bloodstream Infections Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* With a High Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration: A Case-Control Study. *Clin Infect Dis* 54:51–58. <https://doi.org/10.1093/cid/cir764>
56. Murakami K, Minamide W, Wada K et al (1991) Identification of methicillin-resistant strains of staphylococci by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 29:2240–2244
57. Murdoch DR (2009) Clinical Presentation, Etiology, and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century: The International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 169:463. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.603>
58. Murray KP, Zhao JJ, Davis SL et al (2013) Early Use of Daptomycin Versus Vancomycin for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia With Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration >1 mg/L: A Matched Cohort Study. *Clin Infect Dis* 56:1562–1569. <https://doi.org/10.1093/cid/cit112>
59. Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P (2009) *Mikrobiologische Diagnostik*, 2. Aufl. <https://doi.org/10.1055/b-002-19462>
60. Nouwen JL, Fieren MWJA, Snijders S et al (2005) Persistent (not intermittent) nasal carriage of *Staphylococcus aureus* is the determinant of CPD-related infections. *Kidney Int*

67:1084–1092. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00174.x>

61. Nouwen JL, Ott A, Kluytmans-Vandenberg MFQ et al (2004) Predicting the *Staphylococcus aureus* Nasal Carrier State: Derivation and Validation of a „Culture Rule“. *Clin Infect Dis* 39:806–811. <https://doi.org/10.1086/423376>

62. Ogston A (1881) Report upon Micro-Organisms in Surgical Diseases. *British Medical Journal* 1:369–375. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.1054.369>

63. Pletz MW, Burkhardt O, Welte T (2010) Nosocomial methicillin-resistant *staphylococcus aureus* (MRSA) pneumonia: linezolid or vancomycin? - comparison of pharmacology and clinical efficacy. *Eur J Med Res* 15:507. <https://doi.org/10.1186/2047-783X-15-12-507>

64. Read RC, Cornaglia G, Kahlmeter G (2011) Professional challenges and opportunities in clinical microbiology and infectious diseases in Europe. *Lancet Infect Dis* 11:408–415. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70294-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70294-2)

65. Riedel S, Bourbeau P, Swartz B et al (2008) Timing of Specimen Collection for Blood Cultures from Febrile Patients with Bacteremia. *J Clin Microbiol* 46:1381–1385. <https://doi.org/10.1128/JCM.02033-07>

66. Rieg S, Küpper MF (2015) Der Einfluss eines infektiologischen Konsiliardienstes auf die Versorgungsqualität und das Überleben von Patienten mit Infektionskrankheiten. *Z Für Evidenz Fortbild Qual Im Gesundheitswesen* 109:500–510. <https://doi.org/10.1016/j.zefq.2015.09.008>

67. Rieg S, Küpper MF (2016) Infectious diseases consultations can make the difference: a brief review and a plea for more infectious diseases specialists in Germany. *Infection* 44:159–166. <https://doi.org/10.1007/s15010-016-0883-1>

68. Rieg S, Peyerl-Hoffmann G, de With K et al (2009) Mortality of *S. aureus* bacteremia and infectious diseases specialist consultation – A study of 521 patients in Germany. *J Infect* 59:232–239. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2009.07.015>

69. Rosenbach FJ (1884) Mikro-organismen bei den Wund-Infektions-Krankheiten des Menschen. <https://doi.org/10.5962/bhl.title.22955>

70. Sader HS, Farrell DJ, Jones RN (2010) Antimicrobial susceptibility of Gram-positive cocci isolated from skin and skin-structure infections in European medical centres. *Int J Antimicrob Agents* 36:28–32. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.03.016>

71. Saunderson RB, Gouliouris T, Nickerson EK et al (2015) Impact of routine bedside infectious disease consultation on clinical management and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteraemia in adults. *Clin Microbiol Infect* 21:779–785. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.05.026>

72. Schleifer K-H, Bell JA (2009) Family VIII. Staphylococcaceae fam. nov. In: De Vos P, Garrity GM, Jones D, et al (Hrsg) *Bergeys Man. Syst. Bacteriol.*, 2. Aufl. Springer New York, S 392

73. Schneider, Sarah Charakteristika und Risikofaktoren einer *Staphylococcus aureus*-Bakteriämie bei Patienten am Universitätsklinikum des Saarlandes, 2012-2015. Universität des Saarlandes
74. Schneider SM, Schaeg M, Gärtner BC et al (2020) Do written diagnosis-treatment recommendations on microbiological test reports improve the management of *Staphylococcus aureus* bacteremia? A single-center, retrospective, observational study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 98:115170. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115170>
75. Schweizer ML, Furuno JP, Harris AD et al (2011) Comparative effectiveness of nafcillin or cefazolin versus vancomycin in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *BMC Infect Dis*. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-279>
76. Seifert H, Wisplinghoff H, Kaasch A et al (2008) Epidemiologie, Verlauf und Prognose der *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie - Erste Ergebnisse der INSTINCT-Kohorte. *DMW - Dtsch Med Wochenschr* 133:340–345. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1046715>
77. Sekar P, Johnson JR, Thurn JR et al (2017) Comparative Sensitivity of Transthoracic and Transesophageal Echocardiography in Diagnosis of Infective Endocarditis Among Veterans With *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Open Forum Infect Dis* 4:ofx035. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx035>
78. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ et al (2016) Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315:762. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0288>
79. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315:801. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
80. The preSABATO study group*, Kaasch AJ, Rieg S et al (2013) Delay in the administration of appropriate antimicrobial therapy in *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a prospective multicenter hospital-based cohort study. *Infection* 41:979–985. <https://doi.org/10.1007/s15010-013-0428-9>
81. Tong SYC, Lye DC, Yahav D et al (2020) Effect of Vancomycin or Daptomycin With vs Without an Antistaphylococcal β -Lactam on Mortality, Bacteremia, Relapse, or Treatment Failure in Patients With MRSA Bacteremia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 323:527. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0103>
82. Townsend J, Pelletier J, Peterson G et al (2016) Quality Improvement of *Staphylococcus aureus* Bacteremia Management and Predictors of Relapse-free Survival. *Am J Med* 129:195–203. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.09.016>
83. Vogel M, Schmitz RPH, Hagel S et al (2016) Infectious disease consultation for *Staphylococcus aureus* bacteremia – A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 72:19–28. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.09.037>

84. Vos FJ, Kullberg BJ, Sturm PD et al (2012) Metastatic Infectious Disease and Clinical Outcome in *Staphylococcus aureus* and Streptococcus species Bacteremia: Medicine (Baltimore) 91:86–94. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e31824d7ed2>
85. Walter J, Noll I, Feig M et al (2017) Decline in the proportion of methicillin resistance among *Staphylococcus aureus* isolates from non-invasive samples and in outpatient settings, and changes in the co-resistance profiles: an analysis of data collected within the Antimicrobial Resistance Surveillance Network, Germany 2010 to 2015. BMC Infect Dis. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2271-6>
86. Weis S, Kaasch A, Rieg S et al (2015) *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie – eine eigene Entität. DMW - Dtsch Med Wochenschr 140:982–989. <https://doi.org/10.1055/s-0041-102453>
87. Weis S, Kimmig A, Hagel S, Pletz MW (2017) Antibiotic Stewardship am Beispiel der *Staphylococcus aureus* Bakteriämie. Med Klin - Intensivmed Notfallmedizin 112:192–198. <https://doi.org/10.1007/s00063-017-0270-4>
88. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC et al (2005) The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. Lancet Infect Dis 5:751–762. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70295-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70295-4)
89. White A (1961) Relation between quantitative nasal cultures and dissemination of staphylococci. Journal of Laboratory and Clinical Medicine 58:273–277
90. Williams REO (1963) Healthy carriage of *Staphylococcus aureus*: Its prevalence and importance. Bacteriological Reviews 27:56–71
91. (2017) European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.
92. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S-3 Leitlinie Sepsis: Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge. 2018. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/079-0011_S3_Sepsis-Praevention-Diagnose-Therapie-Nachsorge_2020-03_01.pdf. Zugegriffen: 03. Juli 2021
93. European Commission, EU Guidelines for the prudent use of antimicrobials in human health. https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_guidelines_prudent_use_en.pdf. Zugegriffen: 03. Juli 2021

Publikationen

Teile dieser Dissertation wurden als geteilte Erstautorenschaft publiziert in der folgenden Zeitschrift [74]:

Schneider SM, Schaeg M, Gärtner BC, Berger FK, Becker SL.

Do written diagnosis-treatment recommendations on microbiological test reports improve the management of *Staphylococcus aureus* bacteremia? A single-center, retrospective, observational study.

Diagn Microbiol Infect Dis. 2020 Dec;98(4):115170. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115170. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32911296.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Sören Becker (Direktor des Institutes für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene) für die Möglichkeit, am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene am UKS promovieren zu dürfen. Danke für die kollegiale, unkomplizierte Unterstützung und geduldige Begleitung bei der Erstellung dieser Arbeit, zunächst als Betreuer und dann als Doktorvater. Ich habe unsere Dialoge stets als Ermutigung und Motivation empfunden. Danke auch für die Begeisterung zur Mikrobiologie und die exzellente Lehre, von der ich im Klinikalltag sehr profitiere.

Danke auch an Frau Prof. Dr. med. Barbara Gärtner (Leitung Krankenhaushygiene), die mich bei der Erstellung dieser Arbeit und der Publikation sehr unterstützt hat. Ebenso in meiner Tätigkeit als Mikrobiologie Tutor.

Ferner danke ich Oberarzt, Dr. med. Fabian Berger, für die Betreuung dieser Arbeit, die freundliche Unterstützung und konstruktiven regelmäßigen Gespräche auf fachlicher und persönlicher Ebene. Danke für die viele Mühe und Zeit.

Ebenso danke ich Sarah Schneider, die mit mir in mühevoller Arbeit den Datenpool gemeinsam erstellt hat. Die vielen Gespräche und zweckdienlichen Diskussionen, vor allem aber ihr moralischer Beistand und der menschliche Halt, haben mir Kraft und Mut zur Anfertigung und Vollendung meiner Dissertation gegeben.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern am IMMH des UKS danke ich für die gute und zuverlässige Zusammenarbeit und Unterstützung.

Voller Stolz danke ich meinen Eltern, Ilona und Norbert Schaeg, die mir den Arztberuf ermöglichten, mit mir jede Hürde gemeinsam nahmen und mich jederzeit auf meinem Weg unterstützen und denen ich diese Arbeit widme.

Danke auch an meinen Bruder Frederik.

Danke dir Marlene.

Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht

Appendix

Auswertung nach Fachrichtungen

Tabelle 15: TTE Diagnostik nach Fachrichtung. Die Tabelle zeigt die Anzahl und Prozentwerte der jeweils durchgeführten TTEs pro Abteilung. Die Spalte TTE positiv bezieht sich auf die durchgeführten TTEs.

Fachrichtung	TTE durchgeführt		TTE Endokarditis	
	N	%	N	%
Chirurgie				
<i>Allgemeinchirurgie</i>	8	16.7	0	0
<i>Herz-Thorax-Chirurgie</i>	5	22.7	1	20
<i>Neurochirurgie</i>	6	11.5	0	0
<i>Orthopädie</i>	2	8.7	1	50
<i>Unfallchirurgie</i>	1	16.7	0	0
Innere				
<i>Hämato-Onkologie</i>	10	31.3	0	0
<i>Gastro-Enterologie</i>	3	27.3	0	0
<i>Kardiologie</i>	23	37.7	1	4.3
<i>Nephrologie</i>	6	16.7	0	0
<i>Pneumologie</i>	7	35	0	0
Andere				
<i>Interdisziplinäre Intensiv (IOI)</i>	15	26.8	1	6.7
<i>Urologie</i>	1	4	0	0
<i>Dermatologie</i>	6	35.3	1	5.9
<i>Kinderklinik</i>	1	8.3	0	0
<i>Neurologie</i>	8	34.8	0	0
<i>Augenheilkunde</i>	-	-	-	-
<i>Frauenklinik</i>	2	66.7	0	0
<i>Notaufnahme</i>	-	-	-	-
<i>Psychiatrie</i>	-	-	-	-
<i>Strahlentherapie</i>	-	-	-	-

Tabelle 16: TEE und weiterführende Bildgebung nach Fachrichtung. Die Tabelle zeigt die Anzahl und prozentuale Anteile durchgeführter TEE Untersuchungen sowie weiterer Bildgebung. Die prozentualen Anteile in der Spalte TEE positiv beziehen sich jeweils auf die durchgeführte Anzahl.

Abteilung	TEE durchgeführt		TEE Endokarditis		Weiterführende Bildgebung	
	N	%	N	%	N	%
Chirurgie						
Allgemeinchirurgie	9	18.8	2	22.2	12	26.5
Herz-Thorax-Chirurgie	10	45.5	4	18.2	9	40.9
Neurochirurgie	4	7.7	1	25	23	44.2
Orthopädie	10	43.5	0	0	21	91.3
Unfallchirurgie	1	16.7	0	0	1	16.7
Innere						
Hämato-Onkologie	6	18.8	0	0	6	20
Gastro-Enterologie	4	36.4	0	0	5	45.5
Kardiologie	26	42.6	6	23.1	9	15
Nephrologie	5	13.9	0	0	5	13.9
Pneumologie	5	25	1	20	3	15
Andere						
Interdisziplinäre Intensiv (IOI)	6	10.7	2	33.3	23	41.1
Urologie	4	16	1	25	5	20
Dermatologie	4	23.5	1	25	3	17.6
Kinderklinik	4	30.8	1	25	6	46.2
Neurologie	8	34.8	4	50	9	39.1
Augenheilkunde	-	-	-	-	-	-
Frauenklinik	2	66.7	0	0	0	0
Notaufnahme	-	-	-	-	-	-
Psychiatrie	-	-	-	-	-	-
Strahlentherapie	-	-	-	-	-	-

Tabelle 17: Therapie nach Fachrichtungen. Die Tabelle zeigt die Anzahl von Fällen, die jeweils länger als 7 bzw. 14 Tage mit einem staphylokokkenwirksamen / MRSA-wirksamen Antibiotikum therapiert wurden. Lücken im Therapieverlauf wurden herausgerechnet.

Fachrichtung	Therapie ≥ 7 Tage		Therapie ≥ 14 Tage	
	N	%	N	%
Chirurgie				
Allgemeinchirurgie	28	93.3	21	70
Herz-Thorax-Chirurgie	15	93.8	11	68.8
Neurochirurgie	33	94.3	24	68.6
Orthopädie	21	100	19	90.5
Unfallchirurgie	6	100	5	83.3
Innere				
Hämato-Onkologie	21	95.5	17	77.3
Gastro-Enterologie	8	100	7	87.5
Kardiologie	37	86	25	58.1
Nephrologie	28	93.3	17	56.7
Pneumologie	17	100	9	52.9
Andere				
Interdisziplinäre Intensiv (IOI)	40	87	32	69.6
Urologie	17	85	7	35
Dermatologie	10	83.3	3	25
Kinderklinik	9	90	8	80
Neurologie	16	94.1	13	76.5
Augenheilkunde	-	-	-	-
Frauenklinik	3	100	1	33.3
Notaufnahme	-	-	-	-
Psychiatrie	-	-	-	-
Strahlentherapie	-	-	-	-

Tabelle 18: Therapieempfehlungen nach Fachrichtungen. Die Tabelle zeigt in wie vielen Fällen die Fachrichtung eine Therapieempfehlung vom IMMH erhalten hat, und wie oft diese Empfehlungen umgesetzt wurden.

Fachrichtung	Empfehlung erhalten		Empfehlung umgesetzt	
	N	%	N	%
Chirurgie				
Allgemeinchirurgie	25	83.3	21	84
Herz-Thorax-Chirurgie	14	87.5	14	87.5
Neurochirurgie	28	80	24	85.7
Orthopädie	17	77.3	15	88.2
Unfallchirurgie	5	83.3	4	80
Innere				
Hämato-Onkologie	16	64	11	84.6
Gastro-Enterologie	8	100	6	85.7
Kardiologie	37	82.2	24	72.7
Nephrologie	21	70	18	85.7
Pneumologie	16	88.9	9	64.3
Andere				
Interdisziplinäre Intensiv (IOI)	29	63	16	55.2
Urologie	18	90	15	83.3
Dermatologie	11	91.7	10	90.9
Kinderklinik	5	45.5	4	100
Neurologie	16	94.1	14	87.5
Augenheilkunde	-	-	-	-
Frauenklinik	3	100	3	100
Notaufnahme	-	-	-	-
Psychiatrie	-	-	-	-
Strahlentherapie	1	50	-	-

Tabelle 19: Vancomycinspiegel nach Fachrichtungen. Die Tabelle zeigt, wie oft bei Vancomycingabe der Talspiegel von der jeweiligen Fachrichtung bestimmt wurde und wie oft der Talspiegel mindestens einmal über dem Wert von 10 mg/l lag.

Fachrichtung	Vancomycin Talspiegel bestimmt		Talspiegel jemals \geq 10 mg/l	
	N	%	N	%
Chirurgie				
Allgemeinchirurgie	7	87.5	5	71.4
Herz-Thorax-Chirurgie	8	80	2	25
Neurochirurgie	18	90	15	83.3
Orthopädie	8	100	4	50
Unfallchirurgie	-	-	-	-
Innere				
Hämato-Onkologie	14	93.3	11	87.6
Gastro-Enterologie	4	80	3	75.5
Kardiologie	23	92	13	56.5
Nephrologie	14	77.8	10	71.4
Pneumologie	8	88.9	7	87.5
Andere				
Interdisziplinäre Intensiv (IOI)	3	50	3	100
Urologie	6	100	4	66.7
Dermatologie	2	66.7	1	50
Kinderklinik	2	66.7	1	50
Neurologie	10	90.9	9	90
Augenheilkunde	-	-	-	-
Frauenklinik	-	-	-	-
Notaufnahme	-	-	-	-
Psychiatrie	-	-	-	-
Strahlentherapie	-	-	-	-