

Klinik für Infektiologie und Mikrobiologie

der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Jan Rupp

**Beobachtungsstudie zur Epidemiologie und dem klinischen
Verlauf von Blutstrominfektionen am Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein/Campus Lübeck von 2017 bis 2018**

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

– aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von

Matthias Kleipañ

aus Bergheim

Lübeck 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jan Rupp

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jörg Braun

Tag der mündlichen Prüfung: 11.01.2021

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 11.01.2021

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

I Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Blutstrominfektion.....	1
1.2	Sepsis	1
1.3	Epidemiologie und Kosten der Sepsis	3
1.4	Blutstrominfektionen und deren häufigste Erreger	5
1.5	Multiresistente Erreger	6
1.6	Humanpathogene <i>Candida</i> spp.	9
1.7	Zielsetzung.....	11
2	MATERIAL UND METHODEN	12
2.1	Studienaufbau	12
2.1.1	Einschlusskriterien	12
2.1.2	Ausschlusskriterien	12
2.2	Definitionen	13
2.3	Ablauf der Datenerfassung.....	14
2.4	Ethikvotum	18
2.5	Statistische Methodik	18
3	ERGEBNISSE.....	19
3.1	Beschreibung der Kohorte.....	19
3.2	Geschlechterverteilung	20
3.3	Altersverteilung	21

3.4	Erregerverteilung und Resistenzen	22
3.5	Fokus der Blutstrominfektion	25
3.6	Komorbiditäten	27
3.7	Mortalität	28
3.8	Aufenthalt und Mortalität auf Intensivstation (ITS).....	31
3.9	Liegedauer	32
4	DISKUSSION	36
4.1	Alters- und Geschlechterverteilung innerhalb der Studienpopulation	36
4.2	Erregerverteilung	38
4.3	Fokus der Blutstrominfektion	40
4.4	Antibiotikaresistenzen.....	42
4.5	Mortalität	45
4.6	Liegedauer	48
4.7	Ausblick	49
5	ZUSAMMENFASSUNG	52
6	LITERATURVERZEICHNIS	53
7	ANHANG	69
7.1	Ethikvotum	69
7.2	Zusätzliche Tabellen	70
7.3	Fragebogen zur Kurzzeit-Nachverfolgung	78
7.4	Patienteninformation und Einwilligungserklärung	80

7.5	Patienteninformation und Einwilligungserklärung für Betreuer/Bevollmächtigte nicht-einwilligungsfähiger Patienten.....	84
8	DANKSAGUNG	90
9	LEBENS LAUF	91

Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich sämtliche Angaben auf Angehörige beider Geschlechter.

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm der Studienpopulation.....	19
Abbildung 2: Geschlechterverteilung bei Bakteriämie, Sepsis und verschiedenen Erregergruppen	20
Abbildung 3: Altersverteilung bei BSI mit bakteriellen Erregern und <i>Candida</i> spp.....	21
Abbildung 4: Verteilung der Infektionen ambulant vs. nosokomial erworben	22
Abbildung 5: Erregerverteilung und Häufigkeit von Resistenzen	23
Abbildung 6: Erregerverteilung <i>Candida</i> spp.	24
Abbildung 7: Fokusverteilung bakterieller BSI	25
Abbildung 8: Fokusverteilung bei <i>Candida</i> BSI.....	26
Abbildung 9: Altersangepasster Charlson Komorbiditäts-Index (CKI)	27
Abbildung 10: Gesamtmortalität in verschiedenen Gruppen.....	28
Abbildung 11: Mortalität bakterieller BSI	29
Abbildung 12: Sepsis-bezogene Mortalität	30
Abbildung 13: Mortalität auf Intensivstation und Peripherie.....	31
Abbildung 14: Liegedauer bei männlichen und weiblichen Patienten mit BSI	32
Abbildung 15: Liegedauer bei grampositiven und gramnegativen Erregern sowie <i>Candida</i> spp.....	33
Abbildung 16: Liegedauer bei BSI mit multisensiblen und multiresistenten grampositiven sowie gramnegativen Erregern	33
Abbildung 17: Unterschied der Liegedauer bei nosokomial vs. ambulant erworbener BSI.....	34
Abbildung 18: Liegedauer bei pneumogenem und urogenem BSI Fokus.....	35

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die häufigsten Foci bei Sepsis-Patienten	4
Tabelle 2: WHO Priority List zur Erforschung und Entwicklung neuer Antibiotika gegen antibiotikaresistente Bakterien	7
Tabelle 3: Abgefragte und verwendete Variablen	17
Tabelle 4: Modul Mikrobiologie	70
Tabelle 5: Modul Tag 0	70
Tabelle 6: Modul Tag 3	73
Tabelle 7: Modul Tag 7, 14, 21 usw.	74
Tabelle 8: Modul Antibiotikatherapie	74
Tabelle 9: Modul Entlassung	75
Tabelle 10: Charakterisierung der bakteriellen BSI	76
Tabelle 11: Charakterisierung der <i>Candida</i> BSI	76
Tabelle 12: Verteilung der bakteriellen Erreger	77
Tabelle 13: Erregerverteilung <i>Candida</i> spp.	77

IV Abkürzungsverzeichnis

3GCREB	Drittgenerations-Cephalosporin-resistente Enterobakterien
3MRGN	Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen
4MRGN	Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen
ABS	Antibiotic Stewardship
BLOOMY.COM	Bloodstream Infection due to Multidrug-Resistant Organisms – Multicenter Study on Determinants of Clinical Outcomes
BSI	Blutstrominfektion
° C	Grad Celsius
CKI	Charlson Komorbiditäts-Index
CoNS	Koagulase-negative Staphylokokken
CRAb	<i>Acinetobacter baumannii</i> mit phänotypischer Resistenz gegenüber mindestens einem der Carbapeneme Imipenem, Meropenem oder Doripenem
CRE	Carbapenem-resistente Enterobakterien
CRP	C-reaktives Protein
d	Tag
ECDC	Europäisches Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten
ESBL	Extended Spectrum Beta-Lactamase
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
g ⁺	grampositiv
g ⁻	gramnegativ
GCS	Glasgow Coma Scale
GPT/ALT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase/Alanin-Aminotransferase
Hb	Hämoglobin
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

ID	Identifikationsnummer
ITS	Intensivstation
IQR	Interquartilsabstand
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
MHK	Minimale Hemm-Konzentration
mm Hg	Millimeter Quecksilbersäule
MRE	multiresistente Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	Methicilin-sensibler <i>Staphylococcus aureus</i>
PCT	Procalcitonin
qSOFA	Quick Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment Score
REDCap	Research Electronic Data Capture
R-Net	DZIF Resistenz-Netzwerk
SAB	<i>S. aureus</i> -Bakteriämie
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment Score
spp	Spezies
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Blutstrominfektion

Eine Blutstrominfektion (BSI) ist im deutschsprachigen Raum gleichzusetzen mit einer Bakteriämie, Fungämie oder Virämie, also dem Einschwemmen von Bakterien, Pilzen oder Viren in den menschlichen Blutkreislauf (Bone, 1991). Im englischen Sprachgebrauch schließt die Bezeichnung „bloodstream infection“ allerdings das daraus resultierende Krankheitsbild der Sepsis je nach Zusammenhang oftmals mit ein (Laupland, 2013). Da sich die vorliegende Arbeit unter anderem auf Daten aus internationalen Studien bezieht, wird die englische Bedeutung des Begriffes verwendet.

1.2 Sepsis

Bei einer Sepsis handelt es sich um eine lebensbedrohliche Organdysfunktion basierend auf einer fehlgesteuerten Immunantwort im Zuge einer Blutstrominfektion (Singer et al., 2016). Durch ihre weltweit hohe Prävalenz und Mortalität stellt sie eine erhebliche Belastung der nationalen Gesundheitssysteme dar (Goto und Al-Hasan, 2013; Vincent et al., 2014).

Um den Begriff der Sepsis eindeutiger und weltweit einheitlich zu definieren, beschloss im Jahre 1992 eine amerikanische Konsensus-Konferenz erstmalig eine international gültige Definition der Sepsis. Diese basierte auf einer nachgewiesenen Infektion und mindestens zwei von vier erfüllten Kriterien eines „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS). Jene Kriterien beinhalteten Hypo- oder Hyperthermie, Tachykardie, Tachypnoe und eine abnorme Leukozytenzahl. Eine schwere Sepsis bezeichnete ein zusätzliches Organversagen und ein septischer Schock lag definitionsgemäß bei einer anhaltenden Hypotonie mit einem arteriellen systolischen Blutdruck < 90 mm Hg vor (Bone et al., 1992). All diese Kriterien können jedoch auch bei anderen systemischen Entzündungsreaktionen erfüllt werden. Daher wurde diese Definition 2001 trotz hoher Sensitivität aufgrund mangelnder Spezifität um klinische Symptome und weitere Laborparameter erweitert (Levy et al., 2003).

Angesichts neuer Erkenntnisse zur Pathophysiologie der Sepsis veröffentlichte die European Society of Intensive Care Medicine und die Society of Critical Care Medicine 2016

eine überarbeitete Definition der Sepsis, bei der auf die SIRS-Kriterien verzichtet wurde (Singer et al., 2016). Hauptelement dieser neuen Version ist der SOFA-Score (Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment Score), welcher sich anhand von sechs Kriterien (Glasgow Coma-Scale, Atmung, Blutgerinnung, Leberfunktion, Herzkreislauffunktion und Nierenfunktion) auf die verschiedenen Organfunktionen fokussiert. Der Score wird alle 24 Stunden bestimmt und gibt in seiner Entwicklung Auskunft über das Mortalitätsrisiko im Verlauf einer intensivmedizinischen Behandlung. Dabei kann sowohl die Punktentwicklung eines einzelnen Organs als auch die Summe aller Punkte betrachtet werden (Singer et al., 2016). Patienten mit einem SOFA-Score von ≥ 2 haben ein Mortalitätsrisiko von ca. 10 % (Seymour et al., 2016). Zudem wurde das Screening-Tool „qSOFA“ („q“ für Englisch quick = schnell) entwickelt, welches einen vereinfachten Score zum Erheben der Verdachtsdiagnose einer Sepsis außerhalb des intensivmedizinischen Umfelds darstellt. Die Kriterien umfassen einen systolischen Blutdruck ≤ 100 mm Hg, eine Bewusstseinsveränderung (GCS < 15) und eine Atemfrequenz ≥ 22 /min. Sind mindestens zwei Kriterien erfüllt, ist das Risiko für die Entwicklung einer Sepsis hoch, was mit einem schlechteren klinischen Therapieergebnis verbunden ist (Singer et al., 2016).

Im Zentrum der Pathophysiologie der Sepsis steht die Überreaktion des Immunsystems mit einer resultierenden Minderperfusion von Gewebe und Organen. Verantwortlich dafür ist unter anderem die Aktivierung des Gerinnungssystems, verbunden mit einer Vasodilatation und einhergehender Endothelfehlfunktion, wodurch es zu Perfusionsstörungen im kapillären Endstromgebiet kommt (van der Poll et al., 2011). Ausgelöst wird dies durch die Ausschüttung pro- und anti-inflammatorischer Mediatoren, was in der Literatur auch als Zytokin-Sturm bezeichnet wird (Cavaillon und Annane, 2006).

Die Therapie besteht im Wesentlichen aus der Sanierung des Infektfokus. Im Vordergrund stehen außerdem eine Antibiotikatherapie mit breitem Spektrum sowie eine suffiziente Volumensubstitution (Cohen et al., 2015). Eine frühe Diagnosestellung und der schnellstmögliche Einsatz von Antibiotika sind dabei entscheidend für das Überleben der Patienten (Ferrer et al., 2014). Die im Rahmen der „Surviving Sepsis Campaign“ 2016 von Rhodes und Kollegen aktualisierten und 2017 publizierten Empfehlungen sprechen sich für eine intravenöse Antibiotikagabe innerhalb der ersten Stunde nach Diagnose der Sepsis aus (Rhodes et al., 2017). Kommt es zum septischen Schock, werden auch Vasopressoren und

Organersatztherapien eingesetzt (Angus und van der Poll, 2013). Trotz Optimierung der Therapie bleibt die Sepsis jedoch ein häufig schwer zu therapierendes Krankheitsbild mit hoher Sterblichkeit, was Anlass zu dessen intensiver Erforschung gibt.

1.3 Epidemiologie und Kosten der Sepsis

Bei einer Analyse der deutschlandweiten Fallpauschalen-bezogenen Krankenhausstatistik zwischen 2007 und 2013 konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz der Sepsis in Deutschland von jährlich 256/100.000 auf 335/100.000 Einwohner angestiegen ist. Dies bedeutet einen Anstieg von 5,7 % pro Jahr (Fleischmann et al., 2016). Für diese starke Erhöhung können viele Faktoren verantwortlich gemacht werden: Zum einen spielt der demografische Wandel eine wichtige Rolle. Er ist der Grund für die steigende Zahl älterer Menschen, welche durch eine geschwächte Immunkompetenz besonders empfindlich für Blutstrominfektionen und deren Komplikationen sind (Angus et al., 2006). Zum anderen ist die zunehmende Etablierung der Immunsuppression als führende Therapieoption bei autoimmunologischen Krankheiten und Transplantationspatienten zu nennen. Darüber hinaus wird Sepsis als Diagnose häufiger gestellt und kodiert, da sie seit der Umstellung der achten Version der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD) auf ICD-9 und ICD-10 klarer definiert ist. Dies bietet in Ländern wie Deutschland einen finanziellen Anreiz für die behandelnden Kliniken (Rhee et al., 2014).

Wie Fleischmann et al. zeigen konnten, erkrankten Männer bis zu zwei Mal häufiger an einer Sepsis als Frauen (Fleischmann et al., 2016). Grund dafür scheint vor allem ein protektiver Einfluss weiblicher Sexualhormone auf die Intensität der Immunantwort zu sein (Bösch et al., 2018). Gerade in der Altersgruppe < 50 Jahre erkrankten und verstarben Männer signifikant häufiger an einer Sepsis als Frauen (Angele et al., 2014). Trotz einer stetigen Verbesserung des Behandlungserfolgs (Kaukonen et al., 2014) liegen die Mortalitätsraten für Septitiden weltweit zwischen 25 und 30 %. Bei Vorliegen eines septischen Schocks versterben sogar zwischen 40 und 50 % der Patienten (Vincent et al., 2014).

Die Sepsis-bezogene Mortalität in Deutschland sank im Zeitraum zwischen 2007 und 2013 von 27,0 % auf 24,3 %. Dabei konnten zwei Häufigkeitsgipfel festgestellt werden: bei Neugeborenen und in der Altersgruppe ≥ 85 Jahre. Die Gesamtkosten für stationäre und

anschließende ambulante Behandlungen lagen im Jahre 2013 bei 7,7 Milliarden Euro mit mittleren Ausgaben von 27.500 € pro Sepsis-Fall. Damit stellt die Sepsis eines der kostenintensivsten Krankheitsbilder in Deutschland dar (Fleischmann et al., 2016). Die jährlichen Ausgaben entsprechen ungefähr denen der Volkskrankheit Diabetes mellitus (Statistisches Bundesamt, 2015).

Dass nicht jede Sepsis gleich verläuft, zeigt Tabelle 1, in der die häufigsten Foci mit Unterschieden in Häufigkeit und Mortalität für beide Geschlechter aufgelistet sind. Die Daten entstammen einer retrospektiven US-amerikanischen Studie mit über 380.000 eingeschlossenen Patienten, die während ihres Klinikaufenthaltes an einer, nach damaliger Definition, schweren Sepsis litten. Der häufigste Sepsis-Herd in über einem Drittel der Fälle war pneumogen, gefolgt von urogenem und abdominellem Fokus. Bei jedem fünften Patienten blieb der Fokus der Sepsis unbekannt. Bei einer sonst nahezu gleichmäßigen Verteilung zwischen beiden Geschlechtern war auffällig, dass Patienten mit urogener Sepsis fast doppelt so häufig weiblich waren. Bei den verschiedenen Foci gibt es oftmals typische Erregergruppen, die durch ihr natürliches Vorkommen oder durch Besiedlung bzw. Infektion mit höherer Wahrscheinlichkeit eine BSI auslösen als andere Erreger (Mayr et al., 2014).

Tabelle 1: Die häufigsten Foci bei Sepsis-Patienten

Dargestellt sind die häufigsten Erregerherde bei Sepsis unterteilt nach Häufigkeit und Mortalität in % für die jeweiligen Geschlechter. BSI = Blutstrominfektion. (mod. n. Mayr et al., 2014).

Fokus der BSI	Häufigkeit (%)		Mortalität (%)	
	männlich	weiblich	männlich	weiblich
pneumogen	41,8	35,8	22,0	22,0
urogen	10,3	18,0	8,6	7,8
abdominell	8,6	8,1	9,8	10,6
Fremdkörper-assoziiert	1,2	1,0	9,5	9,5
Haut, Knochen, Weichteil	9,0	7,5	9,4	11,7
zentrales Nervensystem	0,7	0,5	17,3	17,5
Endokarditis	0,9	0,5	23,8	28,1
andere	6,7	8,6	7,6	6,5
unbekannt	21,0	20,0	33,5	34,9

1.4 Blutstrominfektionen und deren häufigste Erreger

Generell kann eine Blutstrominfektion durch verschiedene Pathogene wie Bakterien, Viren oder Pilze verursacht werden. Bakteriell verursachte Infektionen nehmen jedoch den größten Anteil ein. Unter ihnen sind *Escherichia coli* (*E. coli*) und *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) die zwei am häufigsten isolierten Erreger (Lenz et al., 2012; Anderson et al., 2014), welche zugleich die zwei Hauptgruppen von Bakterien repräsentieren: gramnegative und grampositive Spezies.

E. coli gilt als wichtigster Vertreter der Enterobacteriaceae, einer Gruppe von gramnegativen Bakterien der physiologisch besiedelten Darmflora des Menschen. Sie übernehmen dort unter anderem wichtige Aufgaben bei der Nahrungsaufschlüsselung und -verwertung. In anderen Organen und Geweben des menschlichen Körpers ist *E. coli* jedoch ein häufiger Verursacher von Harnwegsinfekten, Lebensmittelinfektionen, Meningitiden (bei Neugeborenen) und Blutstrominfektionen (Allocati et al., 2013).

Andere häufig beobachtete gramnegative Erreger sind *Klebsiella pneumoniae* und *Enterobacter* spp., welche ebenfalls zu den Enterobacteriaceae gehören, sowie *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) und *Bacteroides fragilis* (Lenz et al., 2012).

S. aureus hingegen wird häufig auf der Haut und auf Schleimhäuten gefunden. Die Besiedlungsrate mit den grampositiven Kokken bei gesunden Erwachsenen liegt zwischen 30 und 50 %, womit ein erhöhtes Risiko für eine Infektion im Laufe der Kolonisation besteht. Unter anderem weisen Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1, i.v.-Drogenabhängige sowie HIV-, Dialyse- und operierte Patienten eine erhöhte Kolonisierungsrate auf (del Rio et al., 2009). *S. aureus* verfügt über verschiedene Pathogenitätsfaktoren, welche zu einer starken Gewebepenetranz führen und somit den Erreger dazu befähigen, lange im Körper zu persistieren (Lowy, 1998). Eine wichtige Komplikation einer *S. aureus*-Bakteriämie (SAB) ist die Endokarditis, die es im Falle einer Infektion auszuschließen gilt (Tubiana et al., 2016). Die Prävalenz einer BSI ist bei *S. aureus* durchschnittlich ca. 20 % niedriger als bei *E. coli* (Lenz et al., 2012). Dennoch sind ihre Mortalitätsrate und die Länge des resultierenden Klinikaufenthalts größer. Daher sind die gesundheitsökonomischen Kosten, ausgelöst durch diese zwei häufigen BSI, annähernd gleich groß (Stewardson et al., 2016).

Eine andere große Gruppe von grampositiven Keimen stellen Koagulase-negative

Staphylokokken (CoNS) dar. Sie gehören zur physiologischen Bakterienflora der Haut, wodurch es oft zu Kontaminationen bei der Abnahme von Blutkulturen kommt (Becker et al., 2014). Durch ihre Fähigkeit einen Biofilm zu produzieren sind sie ein häufiger Erreger von Fremdkörper-assoziierten Infektionen. Vor allem intravaskuläre Katheter können durch CoNS besiedelt werden und so zu einer BSI führen (Dimitriou et al., 2011). In bis zu 65 % der Fälle einer positiven Blutkultur mit CoNS handelt es sich dennoch um eine Kontamination (Elzi et al., 2012).

Aus der Gruppe der grampositiven Bakterien sind darüber hinaus vor allem *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) sowie *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) und *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) zu nennen (Lenz et al., 2012).

Auf die Rolle von Pilzen, im speziellen *Candida* spp., als Verursacher von Blutstrominfektionen wird in Abschnitt 1.6 separat eingegangen.

1.5 Multiresistente Erreger

Mehrfach antibiotikaresistente Bakterien sind weltweit auf dem Vormarsch (Tacconelli et al., 2018). Für ihre Ausbreitung werden u. a. der Einsatz von Antibiotika in der Landwirtschaft und die unkritische Verwendung in der Humanmedizin verantwortlich gemacht. Durch ihren breiten Gebrauch wirkt ein starker Selektionsdruck auf die Erreger, der eine Resistenzbildung begünstigt (WHO, 2014). Alleine die landwirtschaftliche Nutzung nimmt stark zu: Der weltweite Einsatz antimikrobieller Mittel in der Fleischproduktion wird zwischen 2010 und 2030 voraussichtlich um 67 % zunehmen (Boeckel et al., 2015).

Resistenzen verbreiten sich in sehr kurzer Zeit über den gesamten Globus. Dies zeigen die Ergebnisse einiger Arbeitsgruppen aus dem Jahre 2017: Colistin-resistente Bakterien waren innerhalb von 18 Monaten nach der ersten Entdeckung in chinesischen Schweinen in verschiedenen Ländern und Kontinenten der Welt zu finden (Reardon, 2017). Colistin wurde in den 1950er Jahren entwickelt und galt lange als Reserveantibiotikum. Heutzutage wird es wiederum zunehmend eingesetzt, wenn andere gängige Mittel unwirksam sind. Im klinischen Gebrauch verursacht es jedoch schwere Nebenwirkungen, wie akutes Nierenversagen, was verglichen mit anderen Antibiotikatherapien zu höheren Mortalitätsraten führt (Paul et al., 2010). Die Inkaufnahme dieser Umstände zeigt, wie angespannt die Lage in Bezug auf Antibiotikaresistenzen wirklich ist. Denn noch immer gibt

es einen beachtlichen Mangel an neuen wirksamen Antibiotika, obwohl sich viele Präparate bereits in der Entwicklung befinden (WHO, 2017). Ein Hauptproblem liegt darin, dass zwar neue Substanzen für den klinischen Gebrauch zugelassen werden, diese aber allesamt Abkömmlinge von bereits bis 1984 entwickelten Antibiotikaklassen darstellen und somit durch analoge Resistenzmechanismen schneller unwirksam werden (Shore und Coukell, 2016). Im Jahre 2016 wurde die World Health Organization (WHO) von ihren Mitgliedsstaaten aufgefordert, eine Liste mit den wichtigsten antibiotikaresistenten Bakterien zu erstellen, um die Erforschung und Entwicklung neuer effektiver Antibiotika zu unterstützen. In Tabelle 2 werden die Ergebnisse dieser von internationalen Experten erarbeiteten Liste dargestellt. Diese zeigt ein Ranking basierend auf verschiedenen Kriterien wie Mortalität, Resistenzen, Krankenhausliegedauer u. a. (Tacconelli et al., 2018). Viele der mit den zwei höchsten Risikostufen *kritisch* und *hoch* angegebenen bakteriellen Erreger jener WHO „Priority Pathogen List“ wurden auch in der vorliegenden Arbeit untersucht. Es wird deutlich, dass Resistenzen gegen Carbapeneme und Drittgenerations-Cephalosporine unter gramnegativen Bakterien sowie Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) von klinischer, aber auch wirtschaftlicher Bedeutung sind (Tacconelli et al., 2018).

Tabelle 2: WHO Priority List zur Erforschung und Entwicklung neuer Antibiotika gegen antibiotikaresistente Bakterien

Abgebildet sind die weltweit wichtigsten antibiotikaresistenten Bakterien unterteilt nach Bedeutung in die drei Gruppen *kritisch*, *hoch* und *medium*. (mod. n. Tacconelli et al., 2018).

Priorität 1: kritisch

Acinetobacter baumannii, Carbapenem-resistent
Pseudomonas aeruginosa, Carbapenem-resistent
 Enterobacteriaceae, Carbapenem-resistent, Drittgenerations-Cephalosporin-resistent

Priorität 2: hoch

Enterococcus faecium, Vancomycin-resistent
Staphylococcus aureus, Methicillin-resistent, Vancomycin-resistent
Helicobacter pylori, Clarithromycin-resistent
Campylobacter spp., Fluorchinolon-resistent
Salmonella spp., Fluorchinolon-resistent
Neisseria gonorrhoeae, Drittgenerations-Cephalosporin-resistent, Fluorchinolon-resistent

Priorität 3: medium

Streptococcus pneumoniae, Penicillin-resistent
Haemophilus influenzae, Ampicillin-resistent
Shigella spp., Fluorchinolon-resistent

An der Spitze der WHO-Liste steht das gramnegative Bakterium *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) in seiner Carbapenem-resistenten Form. Der Erreger ist kein üblicher Kommensal des Menschen, kann in der Natur aber oft isoliert werden. Durch seine Fähigkeit, Resistenzen zu verschiedenen Antibiotika-Klassen zu erwerben und mehrere Wochen an trockenen Oberflächen zu überleben, ist er ein typischer nosokomialer Erreger, dessen Auftreten oftmals auf Intensivstationen beobachtet wird (Fournier und Richet, 2006). Mehr als die Hälfte der infizierten Patienten entwickeln eine Pneumonie, bei jedem vierten Patienten kommt es zu einer Blutstrominfektion (Queenan et al., 2012). In den letzten zwei Jahrzehnten haben Ausbrüche mit diesem Keim weltweit stark zugenommen (Peleg et al., 2008). Anfang 2015 berichtete das Deutsche Ärzteblatt über einen großen Ausbruch auf einer Intensivstation der Universitätsklinik Kiel. Innerhalb von drei Monaten infizierten sich dort 31 Patienten mit einem multiresistenten *A. baumannii*. Von diesen verstarben 12, wobei nach Angaben der Klinik bei neun der Patienten die Infektion nicht die verantwortliche Todesursache war (Siegmond-Schultze, 2015). In Deutschland besteht für solche multiresistente gramnegative Bakterien (MRGN) eine eigene Definition. Im Jahre 2012 wurde diese von der vom Robert Koch Institut eingerichteten Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) veröffentlicht. Dabei wurden vier Gruppen von Antibiotika definiert, welche klinisch bei schweren Infektionen mit gramnegativen Bakterien eingesetzt werden. Eine Zahl zwischen zwei und vier beschreibt, gegen wie viele dieser vier Antibiotikaklassen (Acylureidopenicilline, Cephalosporine der 3. und/oder 4. Generation, Carbapeneme oder Fluorchinolone) der Erreger resistent ist. Die Zahl wird gewöhnlich der Abkürzung MRGN vorangestellt (KRINKO, 2012).

Die Bedrohung durch Multiresistenzen der zwei häufigsten Erreger von BSI, *E. coli* und *S. aureus*, ist ebenso groß: In einer deutschen Studie konnte gezeigt werden, dass jeder zehnte Patient bereits bei Aufnahme mit einem Drittgenerations-Cephalosporin-resistenten Enterobakterium (3GCREB) kolonisiert ist (Hamprecht et al., 2016). Laut einer europäischen retrospektiven Multicenter-Studie von Stewardson und Kollegen mit über 600.000 Patientendaten, liegt die Rate an 3GCREB bei 15 % unter BSI mit Enterobakterien (*E. coli*, *Klebsiella* spp. und *Proteus* spp.). Vergleichsweise liegt der Anteil an MRSA unter *S. aureus* BSI mit 16 % ähnlich hoch. In der gleichen Studie konnte gezeigt werden, dass 3GCREB bei Patienten mit *E. coli* und *Klebsiella pneumoniae* BSI ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko und eine längere Krankenhausverweildauer gegenüber sensiblen

Stämmen darstellte. Für MRSA und MSSA (Methicilin-sensibler *Staphylococcus aureus*) konnten diese Zusammenhänge nicht bestätigt werden (Stewardson et al., 2016).

Die Vorherrschaft von resistenten Stämmen unterliegt regional großen Unterschieden. So zeigt der jährliche „Surveillance Report über Antibiotikaresistenzen“ des Europäischen Zentrums für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) für das Jahr 2017 folgendes Bild: Im Durchschnitt waren über die Hälfte der untersuchten *E. coli* Isolate resistent gegenüber mindestens eine von fünf definierten großen Antibiotika-Klassen (Aminopenicilline, Fluorchinolone, Drittgenerations-Cephalosporine, Carbapeneme und Aminoglykoside). Die Zahlen schwanken hier zwischen 70–75 % in Rumänien und Polen, und 40–45 % in Finnland und Norwegen. Deutschland liegt mit ca. 53 % knapp unter dem europäischen Durchschnitt (58 %). Zu beobachten ist zudem eine leichte, aber signifikante, generelle Zunahme der Resistenzen zwischen 2014 und 2017. Ähnliche Verteilungen zeigen sich für weitere häufige Erreger: Im Süden, und vor allem im Osten, Europas sind teilweise über 50 % der Erreger wie *K. pneumoniae* oder *A. baumannii* resistent gegen mindestens drei der fünf Antibiotika-Klassen. In skandinavischen und westlichen Ländern des Kontinents hingegen zeigen sich pansensible Stämme meist in über 90 % der Isolate (ECDC, 2018). Dies liegt vor allem an den strikten Regelungen zum Gebrauch von Antibiotika in Krankenhäusern, im ambulanten Sektor sowie in der landwirtschaftlichen Nutzung (ECDC, 2018).

1.6 Humanpathogene *Candida* spp.

In einer großen prospektiven Studie aus den USA konnten landesweit *Candida* spp. an vierter Stelle der häufigsten Sepsis-Erreger beobachtet werden (Wisplinghoff et al., 2004). In Europa gehört *Candida* spp. ebenfalls zu den zehn häufigsten Sepsis-Erregern, jedoch steht er abhängig vom untersuchten Land an 5.–10. Stelle (Bouza und Muñoz, 2008).

Mit 40–70 % stellt *Candida albicans* (*C. albicans*) weltweit die häufigste Spezies des Hefepilzes dar. Die Verteilung der anderen, non-*albicans* Stämme, unterliegt deutlichen regionalen Unterschieden: In nord-europäischen Ländern und den USA ist *C. glabrata* mit bis zu über 30 % am stärksten vertreten, in Süd-Europa, Asien, Australien und Südamerika sind es hingegen vor allem *C. parapsilosis* und *C. tropicalis*. In den letzten Jahren ist ein vermehrtes Vorkommen von non-*albicans* *Candida* spp. zu beobachten gewesen (Godoy et

al., 2003; Almirante et al., 2005; Colombo et al., 2006; Al-Tawfiq, 2007; Playford et al., 2010; Wisplinghoff et al., 2014; Kullberg und Arendrup, 2015; Hesstvedt et al., 2017). Diese Entwicklung wiederum ist von hoher klinischer Relevanz, da bei non-albicans *Candida* spp., insbesondere bei *C. glabrata*, höhere Resistenzraten bestehen. Während Resistenzen gegen das am häufigsten angewandte Antimykotikum Fluconazol weit verbreitet und schon lange bekannt sind (Smith et al., 1986), treten Echinocandin-Resistenzen unter *Candida* spp. seit ihrer Entdeckung 2005 (Park et al., 2005) mit < 3 % bei *C. albicans* und anderen relevanten Stämmen deutlich seltener auf (Castanheira et al., 2010). Die Ausnahme bildet hierbei *C. glabrata*, dessen Resistenzentwicklung laut einer britischen Studie innerhalb von 10 Jahren (2001–2010) von 4,9 % auf 12,3 % gegen Echinocandine und von 18 % auf 30 % gegen Fluconazol gestiegen ist (Alexander et al., 2013). Diese Stämme tragen häufig eine intrinsische Kreuzresistenz gegen Azole und Echinocandine, was schwer zu therapierende multiresistente Stämme hervorbringt. In einer 2014 veröffentlichten US-amerikanischen Studie waren 36 % der Echinocandin-resistenten Isolate ebenfalls gegen Fluconazol resistent (Pham et al., 2014).

Das Auftreten von *Candida* BSI ist oft mit einer intensivmedizinischen und/oder chirurgischen Therapie assoziiert. Insgesamt treten 33–55 % aller Candidämien auf Intensivstationen auf. Die Mortalitätsrate schwankt je nach Angabe zwischen 35 und 75 % (Tortorano et al., 2004; Almirante et al., 2005; Kett et al., 2011; Brown et al., 2012; Lortholary et al., 2014). Insbesondere im Gastrointestinaltrakt sind ca. 80 % aller Menschen mit *Candida* spp. besiedelt. Dabei kommt es normalerweise zu keiner Erkrankung, da es sich um einen harmlosen Kommensal handelt. Erst durch prädisponierende Faktoren, wie z. B. länger anhaltende (Breitband-) Antibiosen, Immunsuppression, umfangreiche abdominalchirurgische Operationen oder Malignome, kann es zu einer Candidämie bzw. disseminierten Candidiasis kommen. Die Eintrittspforte ist dabei gewöhnlich eine lokalisierte Schleimhautläsion (Koh et al., 2008) oder ein intravenöser Katheter, wodurch der Erreger in den Blutstrom gelangen kann. An dieser Stelle ist die Gefahr der Gewebsinvasion deutlich erhöht. Somit kann bei einer Dissemination der Befall aller wesentlichen Organe erfolgen (Haase, 2012; Kullberg und Arendrup, 2015). Patienten mit einem Tumorleiden, sowohl hämatologisch als auch solide, besitzen dabei ein großes Risiko für eine Candidämie. Die Gesamtmortalität bei diesem Patientenkollektiv ist signifikant höher als bei vergleichbaren Patienten, die an einer bakteriellen BSI leiden (Li et al., 2017).

1.7 Zielsetzung

Bis auf wenige monozentrische Registerdaten sind geeignete Angaben zur nationalen Epidemiologie der Sepsis und BSI im Allgemeinen bisher nicht verfügbar (Thiel et al., 2011). Aufgrund der unzureichenden Datenlage besteht daher die Notwendigkeit für aktuelle epidemiologische und klinische Daten für diese Krankheitsbilder. Dies wird besonders im Hinblick auf die steigende Inzidenz, die hohe Mortalität und die wirtschaftlichen Kosten deutlich (Goto und Al-Hasan, 2013; Vincent et al., 2014; Singer et al., 2016). Die hohe Sterblichkeit bei *Candida* BSI sowie die sich auf dem Vormarsch befindenden non-albicans *Candida* spp. unterstreichen zudem die Relevanz speziell dieser Infektion (Wisplinghoff et al., 2014).

Das Ziel dieser Arbeit war es, die aktuelle epidemiologische Situation der häufigsten BSI Erreger am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH)/Campus Lübeck zu erfassen. Anschließend wurden die Daten im Hinblick auf Resistenzen sowie klinische Faktoren wie Mortalität, Fokus der Infektion, Dauer des Klinikaufenthaltes und geschlechtsspezifische Unterschiede ausgewertet. Dabei sollten Unterschiede von i) grampositiven gegenüber gramnegativen Erregern, ii) sensiblen gegenüber multiresistenten Erregern und iii) *Candida*-Infektionen gegenüber bakteriellen Infektionen untersucht werden.

2 Material und Methoden

2.1 Studienaufbau

Es handelt sich um eine prospektive Beobachtungsstudie, in welcher epidemiologische, klinische und mikrobiologische Daten von Patienten mit Blutstrominfektionen erfasst wurden. Durchgeführt wurde sie am UKSH/Campus Lübeck, einem Krankenhaus der Maximalversorgung mit 1049 Betten und einem jährlichen Patientenaufkommen von ca. 55.000 stationären Fällen (Qualitätsbericht 2017). Die Daten wurden unter anderem im Rahmen der BLOOMY.COM-Studie (Bloodstream Infection due to Multidrug-Resistant Organisms – Multicenter Study on Determinants of Clinical Outcomes), einer vom Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) geförderten multizentrischen Studie über die Erforschung von Risikofaktoren und Langzeitverläufen bei Blutstrominfektionen, erhoben.

2.1.1 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden alle ambulant und nosokomial erworbenen, mono- und polymikrobiellen Blutstrominfektionen mit einem der folgenden Ziel-Organismen der BLOOMY.COM-Studie: *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter* spp., *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus* sowie zusätzlich *Candida* spp. (nicht Teil der BLOOMY.COM-Studie). Es wurden erwachsene Patienten (Alter ≥ 18 Jahre) eingeschlossen, die stationär am UKSH/Campus Lübeck zwischen dem 11.03.2017 und dem 10.03.2018 behandelt wurden.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Nicht eingeschlossen in die Studie wurden alle Patienten < 18 Jahren sowie erwachsene Patienten aus den Fachbereichen der Pädiatrie, Ophthalmologie und Psychiatrie/Psychosomatik.

2.2 Definitionen

Blutstrominfektion: Jeder Nachweis eines Erregers aus der Gruppe der oben genannten Ziel-Organismen in mindestens einer peripher oder zentral entnommenen Blutkultur, unabhängig von der klinischen Symptomatik.

Charlson Komorbiditäts-Index: Abfrage von 19 Krankheitsbildern (Tabelle 3) mit verschiedenem Punktwert. Da es sich in vorliegender Studie um den altersangepassten Charlson Komorbiditäts-Index handelt, wurden zu der Summe der addierten Punktwerte bei Vorhandensein einer entsprechenden Vorerkrankung jeweils ein Punkt pro Lebensdekade bei einem Alter ≥ 50 Jahre hinzuaddiert.

Liegedauer: Bezieht sich auf die Zeit zwischen Aufnahme in die Klinik und Entlassung/Versterben des Patienten. Bei einer ambulant erworbenen Blutstrominfektion können Abnahmedatum der initialen Blutkultur und Aufnahme in die Klinik auf denselben Tag fallen.

Monomikrobielle Blutstrominfektion: Der Nachweis eines einzelnen Ziel-Organismus oder eines Ziel-Organismus sowie zusätzlich eines Nicht-Ziel-Organismus oder eines Bakteriums der physiologischen Hautflora (Koagulase-negative Staphylokokken, Korynebakterien, Propionibakterien etc.).

Mortalität: Sofern nicht anders angegeben, bezieht sich die Mortalität auf den Zeitraum von 30 Tagen nach Abnahme der ersten positiven Blutkultur (30-Tages-Mortalität).

Multiresistenter Erreger (MRE): Das Kriterium MRE galt als erfüllt, wenn einer der folgenden Resistenzen phänotypisch vorlag: Oxacillin-Resistenz bei *S. aureus* (MRSA); Vancomycin-Resistenz bei *E. faecalis* und *E. faecium* (VRE); Enterobakterien mit phänotypischer Resistenz gegenüber mindestens einem der Drittgenerations-Cephalosporine Cefotaxim, Ceftriaxon oder Ceftazidim (3GCREB); Enterobakterien (nur *E. coli*, *Enterobacter* spp. und *Klebsiella* spp.) mit phänotypischer Resistenz gegenüber mindestens einem der Carbapeneme Imipenem, Meropenem oder Doripenem (CRE); *A. baumannii* mit phänotypischer Resistenz gegenüber mindestens einem der

Carbapeneme Imipenem, Meropenem oder Doripenem (CRAB); gramnegative Erreger mit phänotypischer Resistenz gegenüber mindestens drei der vier Antibiotika(gruppen) Piperacillin, Ceftazidim und Cefepim, Ciprofloxacin, Imipenem und Meropenem (3MRGN bzw. 4MRGN sofern Resistenzen gegen alle vier Gruppen vorlagen).

Nosokomial erworbene Blutstrominfektion: Mindestens 48 h nach Aufnahme in die Klinik erworbene Blutstrominfektion.

Polymikrobielle Blutstrominfektion: Der Nachweis zweier Ziel-Organismen, z. B. *E. coli* und *Klebsiella pneumoniae*. Wurden ein Ziel-Organismus sowie zusätzlich ein Nicht-Ziel-Organismus oder ein Bakterium der physiologischen Hautflora (Koagulase-negative Staphylokokken, Korynebakterien, Propionibakterien etc.) nachgewiesen, erfüllte dies dagegen nicht die Definition der polymikrobiellen Blutstrominfektion.

Sepsis: Eine Sepsis lag vor, wenn sie im finalen Arztbrief von ärztlicher Seite als solche diagnostiziert und dokumentiert wurde. Es wurden nur Sepsis-Fälle berücksichtigt, bei denen ein Erregernachweis mittels positiver Blutkultur vorlag. Jede Sepsis stellte somit eine BSI dar. Patienten, die im Studienzeitraum die Diagnose einer Sepsis ohne diagnostischen Nachweis einer BSI erhielten, blieben unberücksichtigt.

2.3 Ablauf der Datenerfassung

Für die Dauer der Studie bestand Zugriff auf die im Krankenhausinformationssystem ORBIS hinterlegten Patientendaten wie Arztbriefe, Labordaten, mikrobiologische Befunde, Medikationsanordnungen und medizinische Dokumentation.

Die Blutentnahme(n), deren anschließende Beimpfung in einer Blutkultur sowie die darauffolgende mikrobiologische Diagnostik erfolgten ausschließlich aufgrund einer klinischen Indikation.

Zur Erfassung wurden innerhalb der BLOOMY.COM-Studie sämtliche patientenbezogene, klinische, mikrobiologische sowie epidemiologische Daten in einer webbasierten Datenbank (REDCap - Research Electronic Data Capture) eingetragen. Diese gliederte sich in mehrere separate Eingabemodule. Für die Eingabe der meisten Variablen war eine

automatische Vorauswahl vorhanden. Bei Eingabe von Laborwerten, Dosierungen etc. sowie wenigen weiteren Variablen war eine schriftliche Eingabe per Freitext möglich.

Die Eingabe erfolgte pseudonymisiert durch Vergabe einer Studien-ID in Form einer chronologischen Nummerierung. Zusätzlich wurde eine Fall-ID vergeben, die sich wie folgt zusammensetzte: RBL-JJ-ZZZ (RB = R-Net Blutstrominfektionen; L = Anfangsbuchstabe des DZIF-Zentrums Lübeck; JJ = Jahr; ZZZ = laufende Fallnummer im jeweiligen Jahr). Analog dazu wurden zusätzlich alle Patienten mit einer positiven Blutkultur für *Candida* spp. in einer weiteren Datenbank erfasst und ebenfalls mittels einer Studien-ID pseudonymisiert.

Mit dem Erhalt des mikrobiologischen Befundes der ersten positiven Blutkultur begann die Datenerfassung. Entsprechend der Datenbankstruktur von BLOOMY.COM erfolgten die ersten Eintragungen in das Modul *Mikrobiologie*, welches die in Tabelle 4 (Anhang) genannten Daten abfragte. Hierfür wurde keine Einwilligung des Patienten benötigt. Zusätzlich wurden hier im Verlauf alle Befunde etwaiger Folgeblutkulturen sowie mikrobiologische Ergebnisse anderer positiver Befunde (Urinkulturen, Abstriche usw.), die der Verifikation des Fokus dienen, eingetragen.

Das Modul *Tag 0* bezog sich auf den Tag der Abnahme der initialen Blutkultur und umfasste Daten wie Laborwerte, den Pitt Bakteriämie Score, Komorbiditäten, mögliche Eintrittspforten und eine vorangegangene Antibiotikatherapie (Tabelle 5, Anhang). Jegliche Daten wurden erhoben, nachdem die Einwilligungserklärung des Patienten vorlag.

An *Tag 3* (= dritter Tag nach Abnahme der ersten positiven Blutkultur) fand jeweils eine Visite statt. Hier erfolgte die Aufklärung des Patienten sowie die Einholung der Einwilligungserklärung. Außerdem fand eine erste klinische Beurteilung des Patienten mit anschließender Anamnese zu Risikofaktoren und Krankenvorgeschichte statt (Tabelle 6 und Einwilligungserklärung, Anhang).

Im weiteren Verlauf wurden die Daten der Kurzzeit-Nachverfolgung ab Tag 7 wöchentlich bis zur Entlassung des Patienten erfasst (Tabelle 7, Anhang) und in die Datenbanken eingepflegt.

Nach der Entlassung, der Verlegung oder dem Versterben des Patienten wurde das Modul *Entlassung* ausgefüllt und die Module *Mikrobiologie* und *Antibiotikatherapie* vervollständigt (Tabelle 8, Anhang).

Nach Abschluss des Studienzeitraums wurde die webbasierte BLOOMY.COM-Datenbank REDCap in ein mit Microsoft Excel kompatibles Dateiformat zur weiteren Analyse überführt. Diese Datenbank wurde anschließend mit der Datenbank der *Candida*-Fälle zusammengefügt.

Die REDCap-basierte Datenerhebung im Rahmen der BLOOMY.COM-Studie fand in Zusammenarbeit mit dem Doktoranden Yannic Blum statt.

Als Grundlage für die vorliegende Arbeit wurden die in Tabelle 3 gezeigten Daten verwendet.

Tabelle 3: Abgefragte und verwendete Variablen

Dargestellt sind sämtliche abgefragte Variablen, welche zur Anfertigung der vorliegenden Arbeit herangezogen wurden.

Überschrift	Abgefragte Variablen
Aktueller Einschluss in BLOOMY.COM oder <i>Candida</i> BSI Erfassung Stammdaten	Fall-ID BSI Geburtsjahr Geschlecht Datum der stationären Aufnahme Abnahmedatum
Erste positive Blutkultur Erwerbsart der BSI Station bei Blutkulturabnahme	Nosokomial oder ambulant erworben? Station/Abteilung
Erster Erreger der ersten positiven Blutkultur	Studienisolatnummer Erreger Spezies
MRE-Status Erreger	3GCREB, CRE, MRSA, VRE Handelt es sich um einen MRGN-Erreger?
Charlson Komorbiditäts-Index	Herzinfarkt Herzinsuffizienz Periphere arterielle Verschlusskrankheit Demenz Cerebrovaskuläre Erkrankung Chronische Lungenerkrankung Kollagenose Gastroduodenale Ulkuskrankheit Leichte Lebererkrankung Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung Diabetes mellitus ohne Endorganschäden Diabetes mellitus mit Endorganschäden Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung Halbseitenlähmung Tumorerkrankung Metastasierter solider Tumor HIV
Daten zur Entlassung	War der Patient auf der Intensivstation? Entlassungsdatum Diagnose bei Entlassung Entlassungsstatus Fokus der BSI bei Entlassung

2.4 Ethikvotum

Von sämtlichen Studienteilnehmern wurde nach erfolgter Aufklärung eine Einwilligungserklärung eingeholt. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Universität zu Lübeck unter dem Aktenzeichen 17-070 zugelassen. Das Ethikvotum ist im Anhang auf Seite 69 wiederzufinden.

2.5 Statistische Methodik

Für die statistische Auswertung der vorliegenden Daten wurden die Computerprogramme Microsoft Excel 2016 und GraphPad Prism 6 verwendet. Neben der Erstellung von Graphiken zur deskriptiven Darstellung wurden die erhobenen Daten auch auf statistische Unterschiede hin untersucht. Dazu wurde bei normalverteilten Stichproben der t-Test verwendet. Für nicht normalverteilte Stichproben wurden der Mann-Whitney-U-Test sowie der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Zum Testen von Unterschieden bei Häufigkeiten wurde der Chi-Quadrat-Test benutzt. Ein $p\text{-Wert} \leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Ein $p\text{-Wert} \leq 0,01$ galt als sehr signifikant und ein $p\text{-Wert} \leq 0,001$ als statistisch hoch signifikant.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Kohorte

Im oben genannten Zeitraum wurden insgesamt 506 Patienten mit einer positiven Blutkultur für einen der neun Ziel-Organismen erfasst. Von diesen wurden 93 Patienten aufgrund von bereits beendetem Klinikaufenthalt vor möglicher Aufklärung/Einwilligung, oder mangels Einwilligungsfähigkeit ($n = 81$), Ablehnung der Studienteilnahme ($n = 8$) oder sprachlichen Barrieren ($n = 4$) nicht in die Studie aufgenommen. Zum Zeitpunkt des Studienendes war zudem bei 8 Patienten der Klinikaufenthalt noch nicht beendet, sodass die finale Studienkohorte aus 405 Patienten bestand (Abbildung 1).

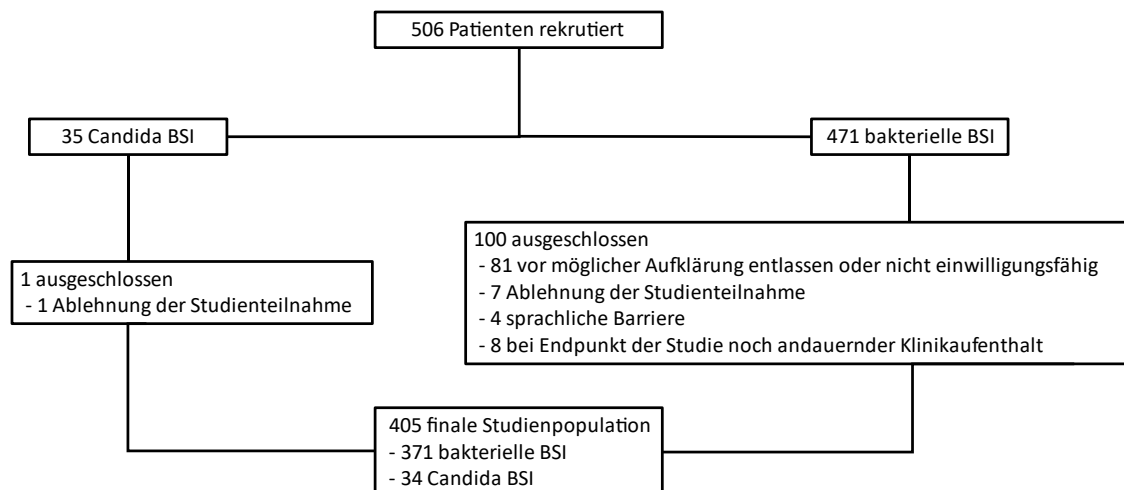


Abbildung 1: Flussdiagramm der Studienpopulation

Abgebildet ist das Zustandekommen der finalen Studienpopulation ($n = 405$). BSI = Blutstrominfektion.

3.2 Geschlechterverteilung

Insgesamt waren 62 % ($n = 251$) der Studienteilnehmer männlichen (m) und 38 % ($n = 154$) weiblichen (w) Geschlechts. Zur genaueren Übersicht wurde bei den bakteriellen BSI noch eine Unterscheidung in reine Bakteriämie und Sepsis vorgenommen, um das Krankheitsbild der Sepsis abzugrenzen. Ebenso wurde die Gruppe MRE abgebildet, um deren Wichtigkeit hervorzuheben. Zu ihnen zählen 3GCREB, 3MRGN, MRSA und VRE. Männliche Patienten waren in allen Erregerklassen und BSI-Entitäten häufiger vertreten als weibliche. Der absolute Geschlechterunterschied war am größten in den Gruppen „*Candida* BSI“ (m: 70,6 % vs. w: 29,4 %), MRE (m: 66,1 % vs. w: 33,9 %) und „Bakteriämie grampositiv“ (m: 65,8 % vs. w: 34,2 %). Am kleinsten war der Unterschied in den Gruppen „gramnegativ gesamt“ (m: 58,1 % vs. w: 41,9 %) und „Sepsis gramnegativ“ (m: 55,9 % vs. w: 44,1 %). Beim Vergleich der relativen Häufigkeiten in den verschiedenen Gruppen beider Geschlechter glichen sich die Unterschiede an und waren nicht signifikant (Abbildung 2).

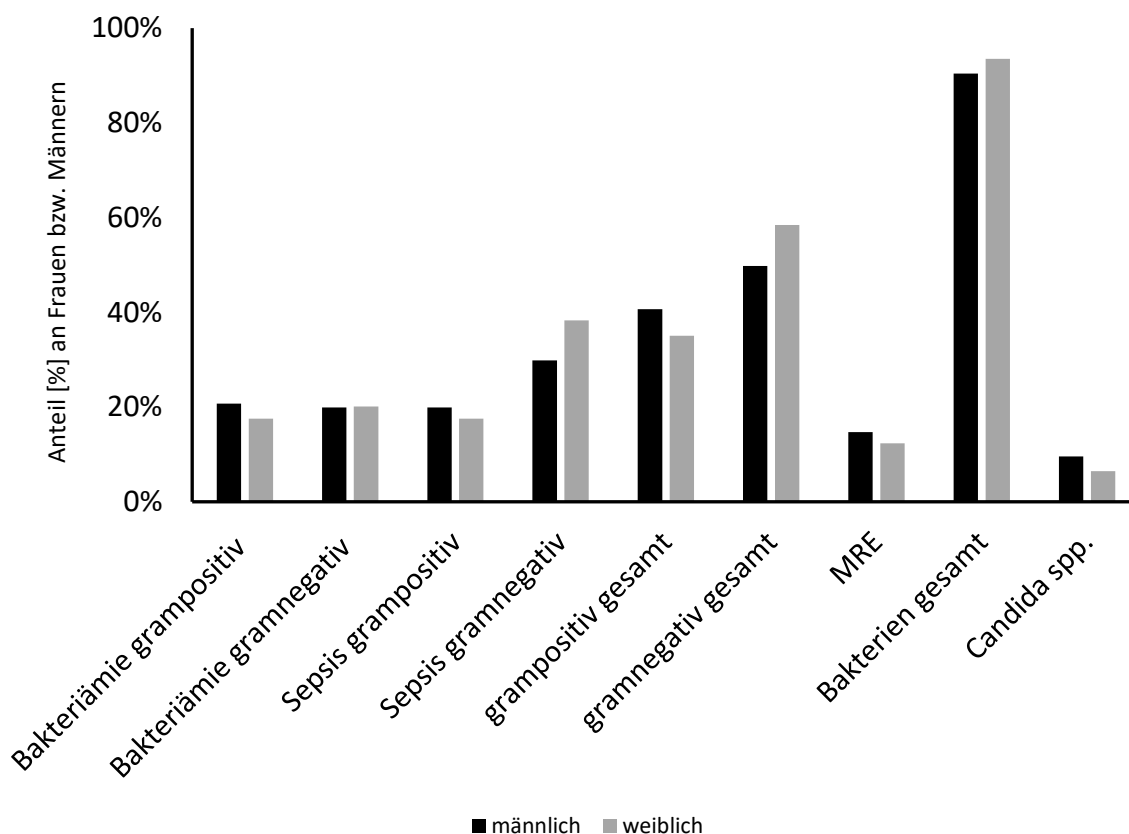


Abbildung 2: Geschlechterverteilung bei Bakteriämie, Sepsis und verschiedenen Erregergruppen

Dargestellt sind die prozentualen Anteile verschiedener BSI-Befunde für beide Geschlechter ($n = 405$). Die Gruppen „grampositiv gesamt“ und „gramnegativ gesamt“ beziehen sich auf beide Formen der BSI: reine Bakteriämie und Sepsis. „Bakterien gesamt“ beschreibt sämtliche bakterielle BSI. MRE = multiresistente Erreger (Teilmenge von „Bakterien gesamt“).

3.3 Altersverteilung

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wiesen ein mittleres Alter von 70,5 Jahren auf (Median 73 Jahre; zwischen 31 und 98 Jahren). Mehr als drei Viertel des Patientenkollektivs waren zwischen 60 und 89 Jahre alt. In dieser Altersgruppe waren Männer signifikant jünger als Frauen ($74,5 \pm 7,2$ y vs. $75,1 \pm 8,2$ y; $p \leq 0,05$).

Männliche Patienten waren im Schnitt $69,5 \pm 13,1$ Jahre, weibliche Patienten $72,0 \pm 13,3$ Jahre alt (Abbildung 3). Patienten, die lediglich eine Bakteriämie aufwiesen, waren im Mittel $70,7 \pm 12,6$ Jahre alt. Patienten, die laut ärztlicher Diagnose zusätzlich auch das Krankheitsbild einer Sepsis zeigten, hatten ein durchschnittliches Alter von $71,1 \pm 13,5$ Jahren.

Patienten, die an einer durch *Candida* spp. verursachten BSI litten, waren im Schnitt $65,2 \pm 13,4$ Jahre alt und damit mehr als 5 Jahre jünger als Patienten mit bakterieller BSI ($70,9 \pm 13,1$ Jahre). Dieser Altersunterschied war statistisch signifikant ($p \leq 0,05$).

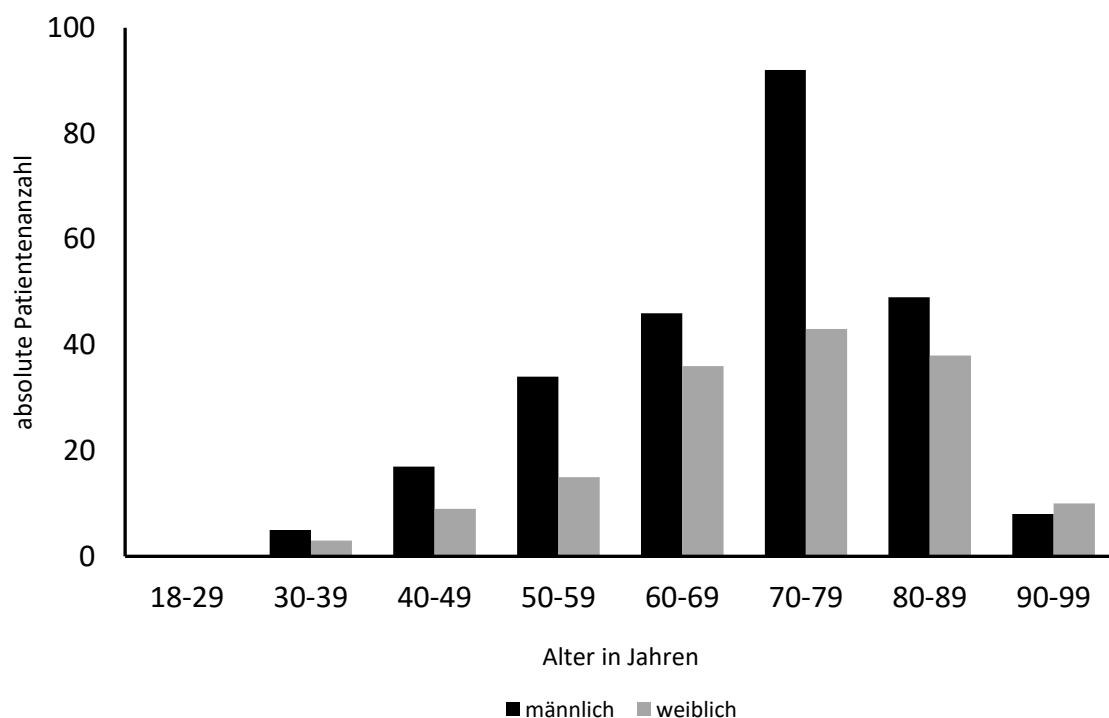


Abbildung 3: Altersverteilung bei BSI mit bakteriellen Erregern und *Candida* spp.

Abgebildet sind die absoluten Häufigkeiten von Patienten mit bakterieller und durch *Candida* spp. verursachter BSI in den entsprechenden Altersgruppen unterteilt nach Geschlecht ($n = 405$).

3.4 Erregerverteilung und Resistenzen

Bei den 371 in die Studie aufgenommenen Patienten mit bakterieller BSI gab es im Studienverlauf 19 Fälle, in denen eine polymikrobielle BSI vorlag. Bei allen anderen Fällen handelte es sich um monomikrobielle BSI. Daher liegen insgesamt 390 Erreger-Isolate bei 371 Studienteilnehmern vor. Bei den polymikrobiellen BSI konnte stets eine Zuordnung in grampositiv oder gramnegativ erfolgen, da es nur homogene Verteilungen gab und keine Mischungen aus beiden Erregergruppen.

Insgesamt wurden gramnegative Erreger häufiger isoliert als grampositive (223 vs. 167). Bei ambulant erworbener BSI lag die Verteilung zwischen diesen beiden Gruppen bei 54,4 % ($n = 80$) grampositiv und 45,6 % ($n = 67$) gramnegativ. Bei nosokomial erworbener BSI hingegen waren die Erreger fast doppelt so häufig gramnegativ (148 vs. 76). Dieser Unterschied in der Verteilung zwischen ambulant und nosokomial erworbener BSI war statistisch hoch signifikant (Abbildung 4; $p \leq 0,001$).

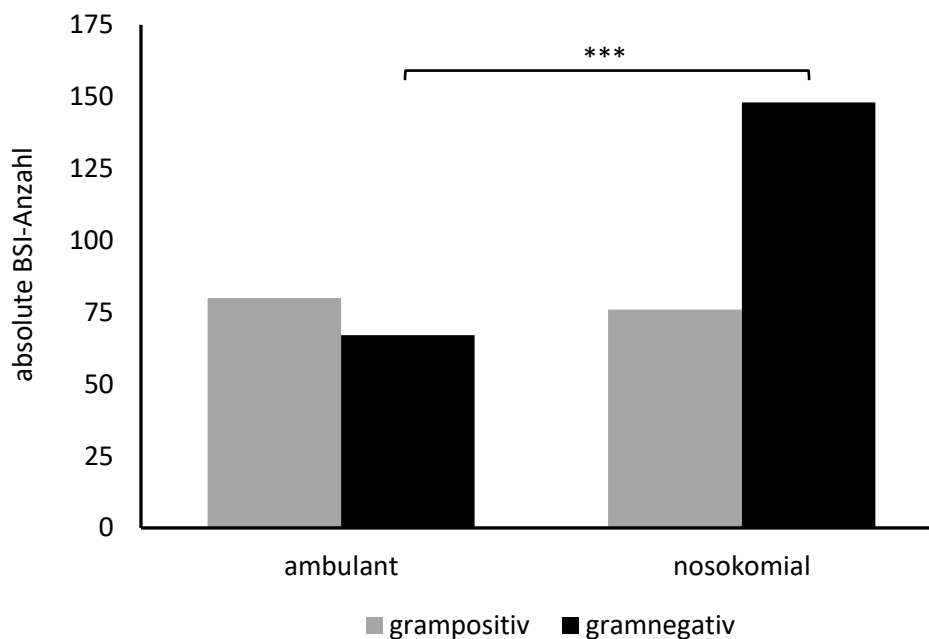


Abbildung 4: Verteilung der Infektionen ambulant vs. nosokomial erworben

Dargestellt ist die absolute Anzahl an BSI mit der Verteilung von grampositiven und gramnegativen BSI in den Gruppen „ambulant“ und „nosokomial“ ($n = 371$; *** $p \leq 0,001$).

Unter den Bakterien waren *E. coli* mit 36,7 % ($n = 143$) und *S. aureus* mit 25,4 % ($n = 99$) die Keime, welche am häufigsten isoliert wurden. Ca. 17 % ($n = 25$) der *E. coli* wiesen Multiresistenzen im Sinne einer phänotypischen Resistenz gegenüber mindestens einem

der Drittgenerations-Cephalosporine Cefotaxim, Ceftriaxon oder Ceftazidim (3GCREB) auf. Darunter handelte es sich in 70 % ($n = 17$) der Fälle um 3MRGN, welche zusätzlich noch Resistenzen gegen zwei weitere Antibiotika-Hauptgruppen besaßen. Fast ein Drittel ($n = 9$) der 29 isolierten *Enterobacter* spp. waren 3GCREB, in einem Fall lag ein 3MRGN vor. Bei *Klebsiella* spp. waren 9 der 36 Isolate 3GCREB, unter ihnen lag in 8 Fällen ein 3MRGN vor. Bei *P. aeruginosa* traten keine Multiresistenzen auf. MRSA machte ca. 10 % ($n = 10$) der *S. aureus* Isolate aus. Bei den 28 *E. faecium* Isolaten besaßen 3 Resistenzen gegen Vancomycin (VRE) (Abbildung 5).

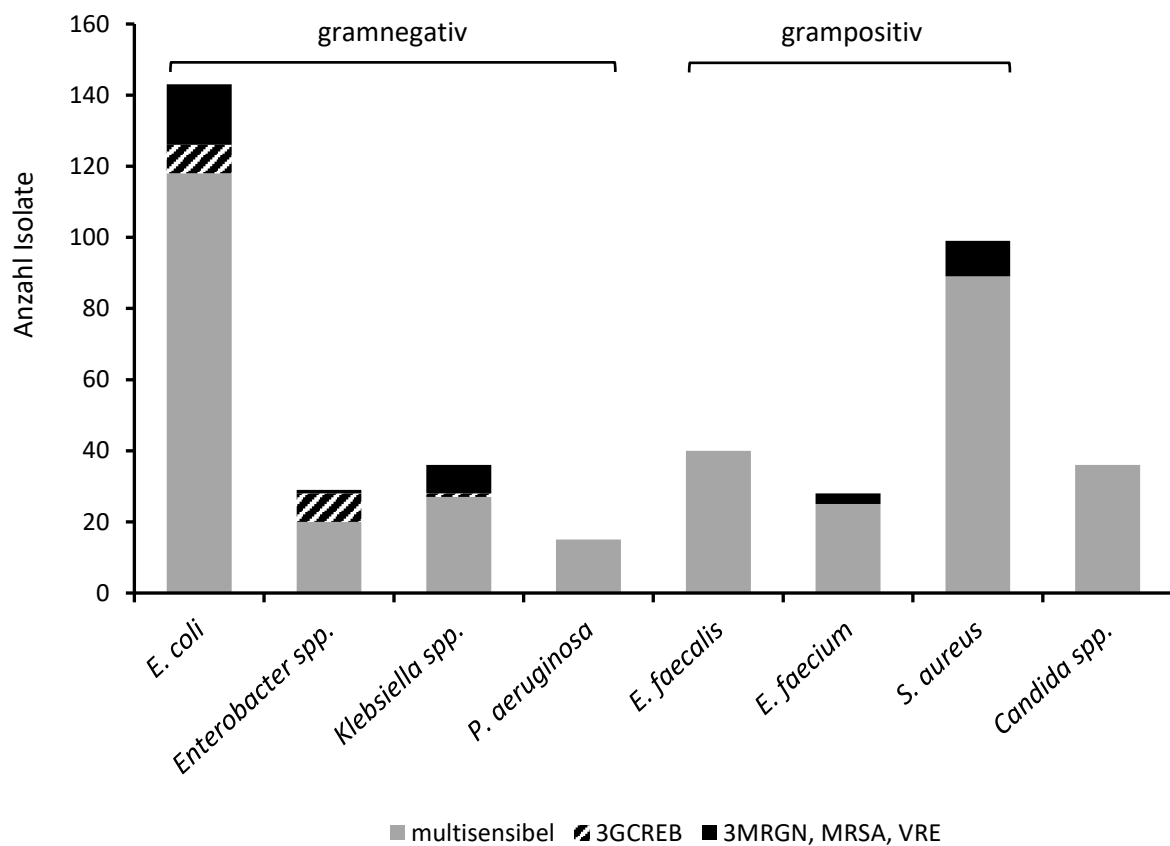


Abbildung 5: Erregerverteilung und Häufigkeit von Resistenzen

Dargestellt sind die absoluten Häufigkeiten der isolierten Erreger ($n = 426$). Multisensibel = Bakterien ohne Multiresistenzen, 3MRGN = Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen (Teilmenge von 3GCREB), 3GCREB = Drittgenerations-Cephalosporin-resistente Enterobakterien, VRE = Vancomycin-resistenter Enterococcus, MRSA = Methicilin-resistenter *Staphylococcus aureus*.

Insgesamt wurde unter allen isolierten gramnegativen Erregern kein 4MRGN festgestellt. Im gesamten Studienzeitraum wurde zudem kein *A. baumannii* isoliert.

8,4 % aller BSI wurden durch *Candida* spp. ausgelöst ($n = 34$). In zwei Fällen wurden zwei verschiedene *Candida* Stämme gleichzeitig isoliert, weshalb insgesamt 36 Isolate vorliegen. Unter diesen kamen *C. albicans* und *Candida* non-*albicans* Stämme gleich häufig vor. Unter den non-*albicans* Stämmen machte *C. glabrata* mit 55,6 % ($n = 10$) den größten Anteil aus, gefolgt von *C. krusei* mit 16,7 % ($n = 3$). *C. kefyr* wurde zweimal isoliert; *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* und *C. lusitaniae* jeweils einmal.

C. glabrata war in der Resistenztestung bei allen Isolaten nur *intermediär* sensibel gegenüber Fluconazol, d. h., dass für eine erfolgreiche Therapie mit dem entsprechenden Antimykotikum höhere Dosierungen, verkürzte Intervalle und/oder Darreichungsformen mit erhöhter Konzentration am Erregerherd hätten angewendet werden müssen. Für die anderen gängigen Antimykotika waren sie sensibel. Alle anderen isolierten *Candida* Stämme waren pansensibel gegenüber den getesteten Antimykotika.

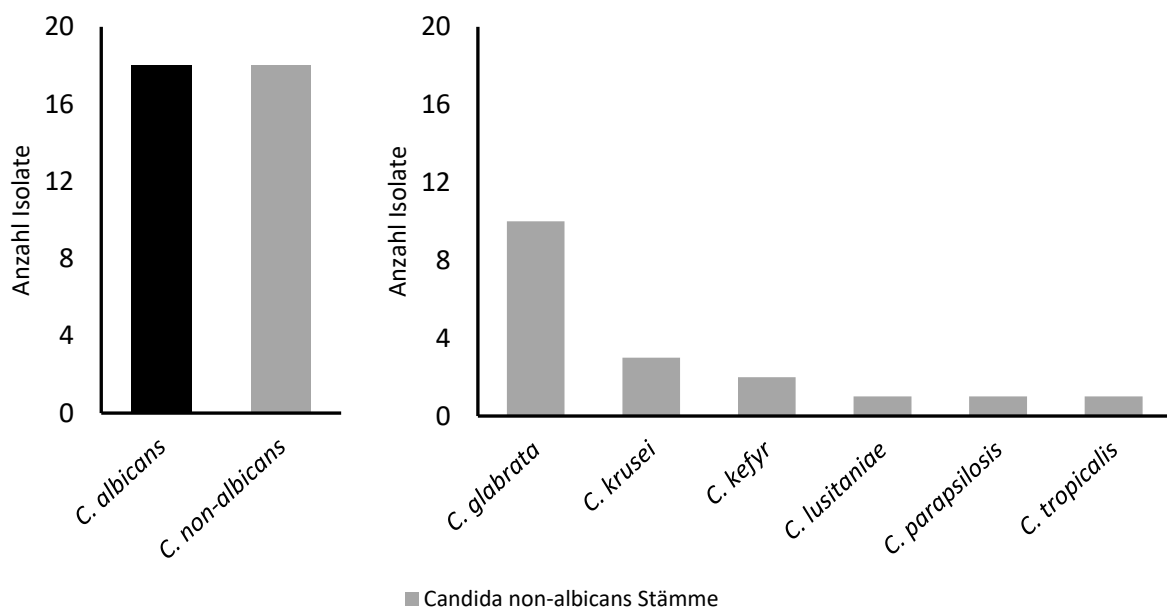


Abbildung 6: Erregerverteilung *Candida* spp.

Links sind die absoluten Häufigkeiten der isolierten Erreger aufgeteilt nach *C. albicans* und *C. non-albicans* Stämmen dargestellt ($n = 36$). Rechts sind die absoluten Häufigkeiten der einzelnen *C. non-albicans* Stämme dargestellt ($n = 18$). *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. kefyr*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis* und *C. tropicalis* stellen Teilmengen von *Candida* non-*albicans* dar.

Eine genaue Aufschlüsselung der Erregerverteilung sowohl für die bakteriellen Ziel-Organismen als auch für *Candida* spp. können den Tabellen 12 und 13 (Anhang) entnommen werden.

3.5 Fokus der Blutstrominfektion

Die Harnwege waren unter allen Studienteilnehmern der häufigste Fokus einer bakteriellen BSI (32,3 %; $n = 120$). Dabei wurden 17,5 % ($n = 21$) der BSI durch grampositive und 82,5 % ($n = 99$) durch gramnegative Erreger ausgelöst. Der zweithäufigste Fokus war pneumogenen Ursprungs (21 %; $n = 78$), wovon 42,3 % ($n = 45$) durch grampositive (g^+) und 57,7 % ($n = 33$) durch gramnegative Erreger (g^-) ausgelöst wurden. Ein abdomineller Erregerherd (8,6 %; $n = 32$; g^+ : 25 %; $n = 8$; g^- : 75 %; $n = 24$) und ein Fokus in Haut, Knochen oder Weichteilen (8,4 %; $n = 31$; g^+ : 77,4 %; $n = 24$; g^- : 22,6 %; $n = 7$) sowie ein Katheter-assoziiertes Fokus (8,4 %; $n = 31$; g^+ : 74,2 %; $n = 23$; g^- : 25,8 %; $n = 8$) kamen ähnlich häufig vor. In 14,8 % der Fälle ($n = 55$) wurde kein Fokus angegeben. Dabei fanden sich in 69 % ($n = 38$) grampositive und in 31 % ($n = 17$) gramnegative Erreger.

In einem Fall ging die BSI von einer Infektion der Hirnhäute aus, in einem weiteren wurde der Fokus im Gebiss des Patienten lokalisiert. Beide Fälle wurden als „divers“ ($n = 2$) zusammengefasst (Abbildung 7).

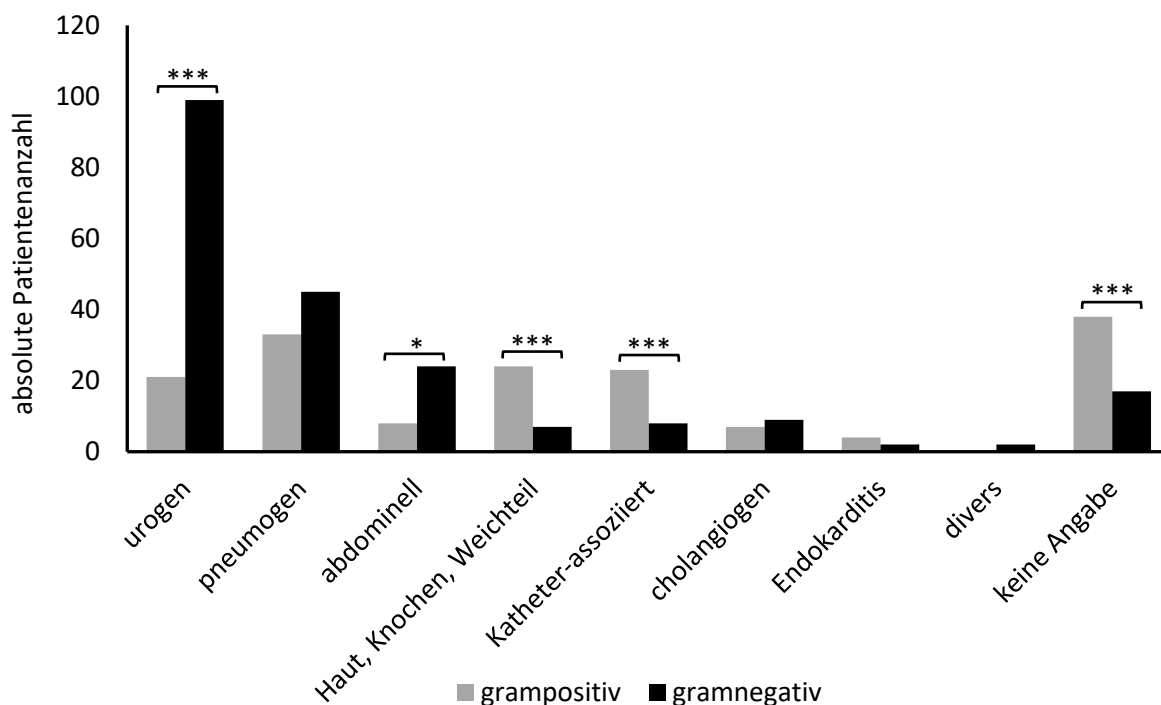


Abbildung 7: Fokusverteilung bakterieller BSI

Dargestellt sind die unterschiedlichen Foci, die als wahrscheinlichste Ursache der BSI in der medizinischen Dokumentation genannt wurden, unterteilt nach grampositiven oder gramnegativen Erregern ($n = 371$; * $p \leq 0,05$; *** $p \leq 0,001$).

Die Fokusverteilung bei BSI ausgelöst durch *Candida* spp. lässt sich Abbildung 8 entnehmen. Der häufigste Infektionsherd laut ärztlicher Diagnose war abdominell (26,5 %; $n = 9$). Am zweithäufigsten wurde ein pneumogener Fokus diagnostiziert (14,7 %; $n = 5$). Ein Fokus in Haut, Knochen oder Weichteilen, ein urogener sowie Katheter-assoziiertes Fokus kamen mit jeweils 11,8 % ($n = 4$) gleich häufig vor. In 23,5 % ($n = 8$) der Fälle wurde kein Infektionsherd angegeben. In 58,9 % ($n = 20$) der Fälle fand im Zeitraum von ≤ 12 Tagen vor der Diagnose der BSI ein operativer Eingriff statt.

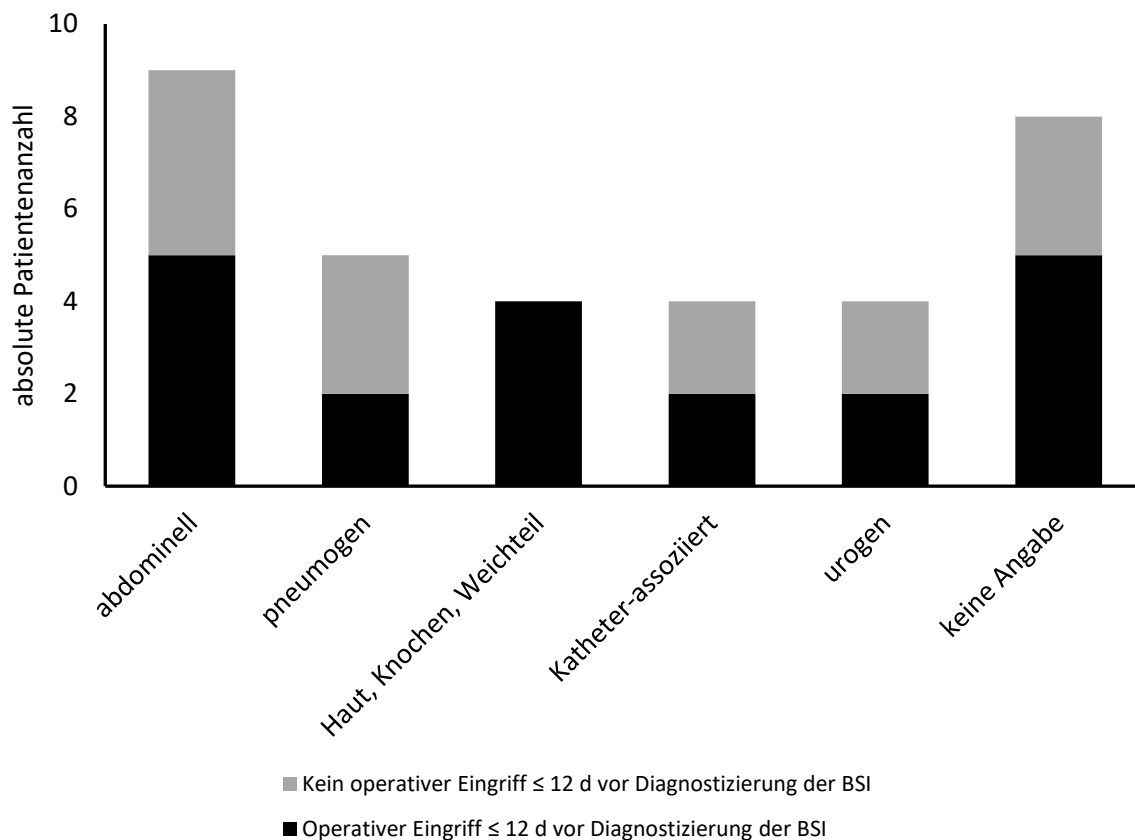


Abbildung 8: Fokusverteilung bei *Candida* BSI

Dargestellt sind die unterschiedlichen Foci, die am wahrscheinlichsten als Ursache der BSI in der medizinischen Dokumentation festgehalten wurden ($n = 34$). Anteilig sieht man die Fälle hervorgehoben, bei denen ein operativer Eingriff ≤ 12 Tage vor Diagnosestellung der BSI stattfand.

Eine genaue Aufschlüsselung der Fokusverteilung sowohl für die bakteriellen Erreger als auch für *Candida* spp. können den Tabellen 10 und 11 (Anhang) entnommen werden.

3.6 Komorbiditäten

Der mediane altersangepasste Charlson Komorbiditäts-Index (CKI) betrug 6 (IQR 5–7). Männer wiesen durchschnittlich eine geringfügig höhere Komorbidität auf als Frauen ($6,2 \pm 2,0$ vs. $6,1 \pm 2,1$), was jedoch keinen signifikanten Unterschied darstellte. Ebenso verhielt es sich mit den Gruppen MSE vs. MRE und auch im Vergleich von Bakterien gegenüber *Candida* spp. konnten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf den altersangepassten CKI festgestellt werden.

Es konnte jedoch gezeigt werden, dass Patienten, die an einer BSI mit grampositivem Keim litten, einen signifikant höheren CKI aufwiesen als Patienten, deren BSI durch ein gramnegatives Bakterium ausgelöst wurde ($6,7 \pm 2,0$ vs. $5,8 \pm 1,8$; $p \leq 0,001$). (Abbildung 9).

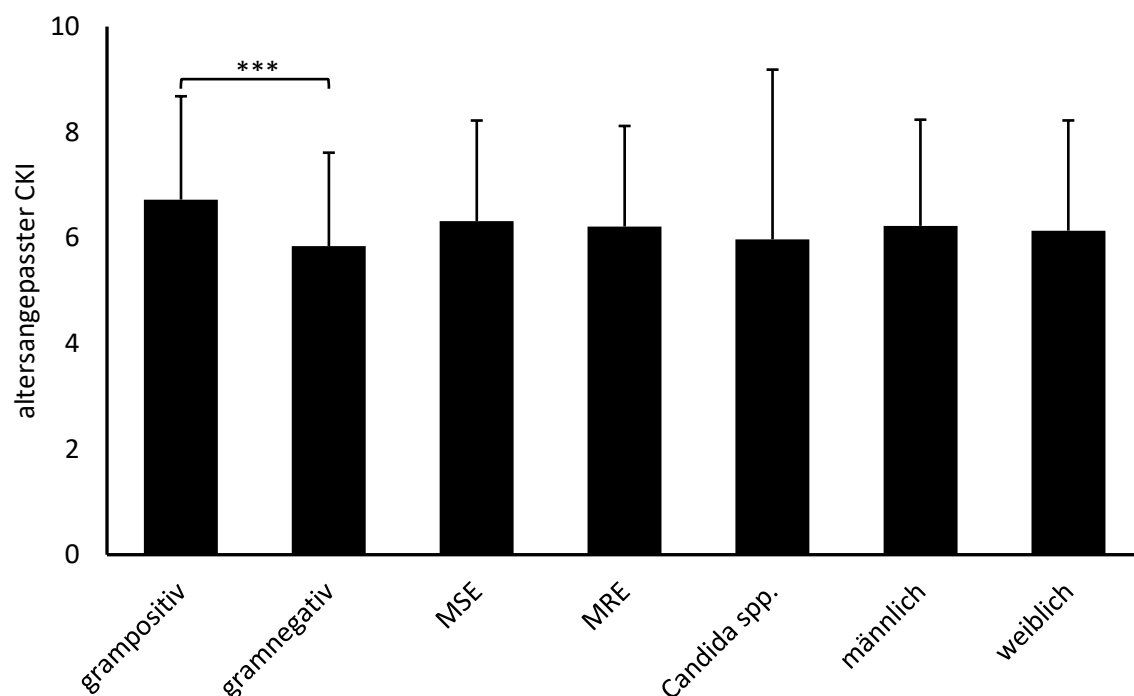


Abbildung 9: Altersangepasster Charlson Komorbiditäts-Index (CKI)

Abgebildet sind Mittelwert sowie Standardabweichung des altersangepassten CKI in verschiedenen Gruppen. „Grampositiv“ und „gramnegativ“ beziehen sich sowohl auf multisensible als auch multiresistente Keime (MW, SD, $n = 405$; *** $p \leq 0,001$). MSE = multisensible Erreger, MRE = multiresistente Erreger.

3.7 Mortalität

Abbildung 10 zeigt die Krankenhaus-Sterblichkeit verschiedener Gruppen innerhalb der untersuchten Studienpopulation. Die Gesamtmortalität betrug 20,2 % ($n = 82$). Dies beinhaltete 14,7 % ($n = 34$) der ambulant, und 34,5 % ($n = 48$) der nosokomial, erworbenen BSI. Bei Patienten mit einer reinen Bakteriämie verstarben 14,4 % ($n = 23$), bestand eine Sepsis lag die Gesamtmortalität bei 24,6 % ($n = 52$; $p \leq 0,05$). Handelte es sich bei dem Erreger um einen MRE, verstarben 23,2 % ($n = 13$) der Patienten.

Die Sterblichkeit bei *Candida* BSI lag bei 20,6 % ($n = 7$). Es verstarben 2 weibliche (Mortalität: 20,0 %) und 5 männliche Patienten (Mortalität: 20,8 %). Ob es sich hierbei um eine reine Candidämie oder eine *Candida* Sepsis handelte, konnte aufgrund unzureichender ärztlicher Dokumentation nicht weiter differenziert werden.

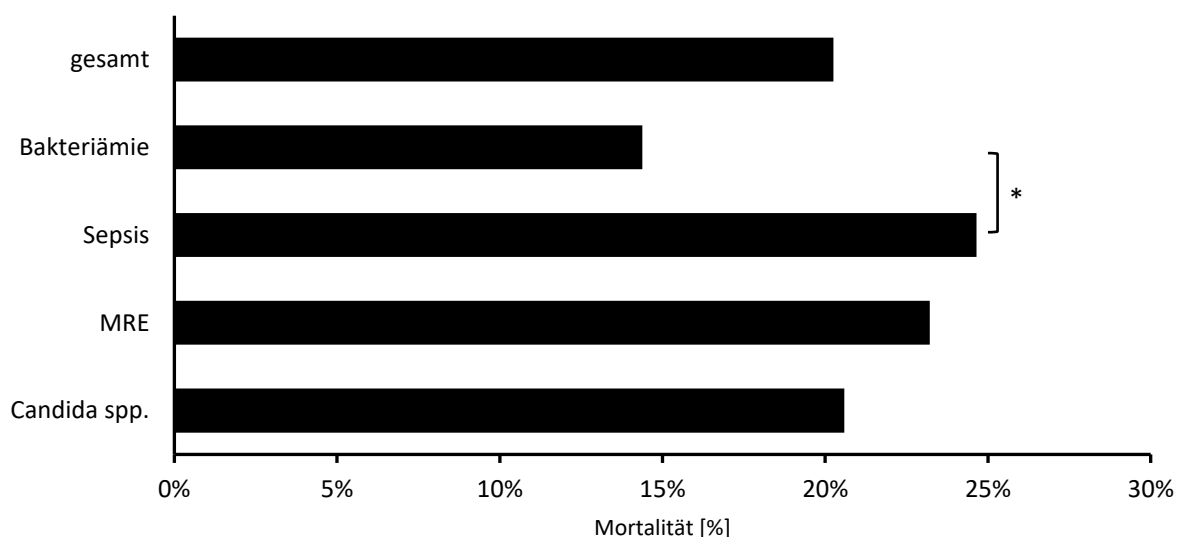


Abbildung 10: Gesamtmortalität in verschiedenen Gruppen

Gezeigt ist die Gesamtmortalität [%] der Studienpopulation bei BSI in verschiedenen Gruppen ($n = 405$;

* $p \leq 0,05$). MRE = multiresistente Erreger.

Bei einer reinen Bakteriämie verstarben in der Gruppe „grampositiv“ 12,7 % ($n = 10$), in der Gruppe „gramnegativ“ 16 % ($n = 13$) der Studienteilnehmer. Bei septischen Patienten betrug der Unterschied 35,1 % ($n = 27$) vs. 18,7 % ($n = 25$; $p \leq 0,01$).

Insgesamt verstarben 16,7 % ($n = 24$) der weiblichen Patienten mit bakterieller BSI. Die Mortalität bei grampositivem Erreger betrug 24,1 % ($n = 13$), bei gramnegativem 12,2 % ($n = 11$). Bei den männlichen Patienten mit bakterieller BSI verstarben insgesamt 22,2 %

($n = 51$). Hier lag die Mortalität bei grampositivem Erreger bei 23,5 % ($n = 24$), bei gramnegativem bei 21,6 % ($n = 27$; Abbildung 11).

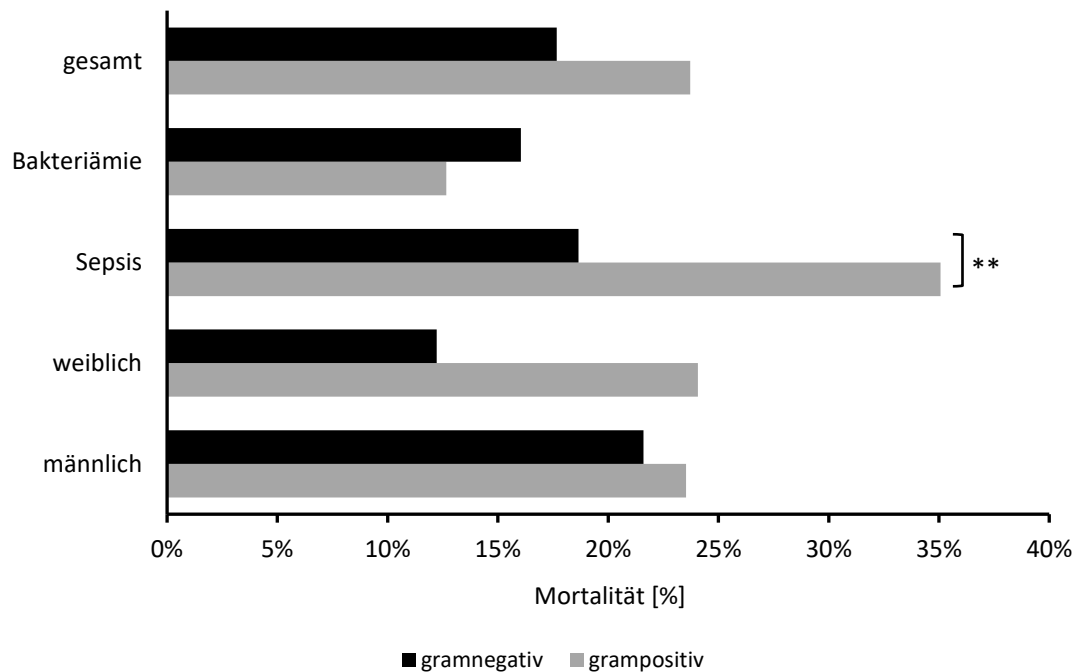


Abbildung 11: Mortalität bakterieller BSI

Dargestellt ist die Mortalität [%] bei bakterieller BSI in verschiedenen Gruppen unterteilt nach grampositiv und gramnegativ ($n = 371$; ** $p \leq 0,01$).

Abbildung 12 gibt einen Überblick über die Sterblichkeit bei Patienten mit ärztlich dokumentierter Sepsis. Wurde sie durch einen MRE ausgelöst, betrug die Mortalität 29,4 % ($n = 10$). Bei multisensiblen Erregern lag sie bei 23,7 % ($n = 42$). Auf ITS verstarben 47,6 % ($n = 40$) der Patienten, auf peripheren Stationen waren es 9,4 % ($n = 12$). Dieser Unterschied war statistisch hoch signifikant ($p \leq 0,001$). Unter den männlichen Patienten verstarben 25,6 % ($n = 32$), bei den weiblichen waren es 23,3 % ($n = 20$).

Ebenfalls abgebildet ist die Sterblichkeit für die zwei am häufigsten dokumentierten Foci bei Sepsis. Bei den Patienten, bei denen für die jeweilige Sepsis ein urogener Fokus dokumentiert wurde, betrug die Mortalität 2,6 % ($n = 2$). Bei einem pneumogenen Fokus betrug sie 53,6 % ($n = 30$). Dieser Unterschied war statistisch hoch signifikant ($p \leq 0,001$).

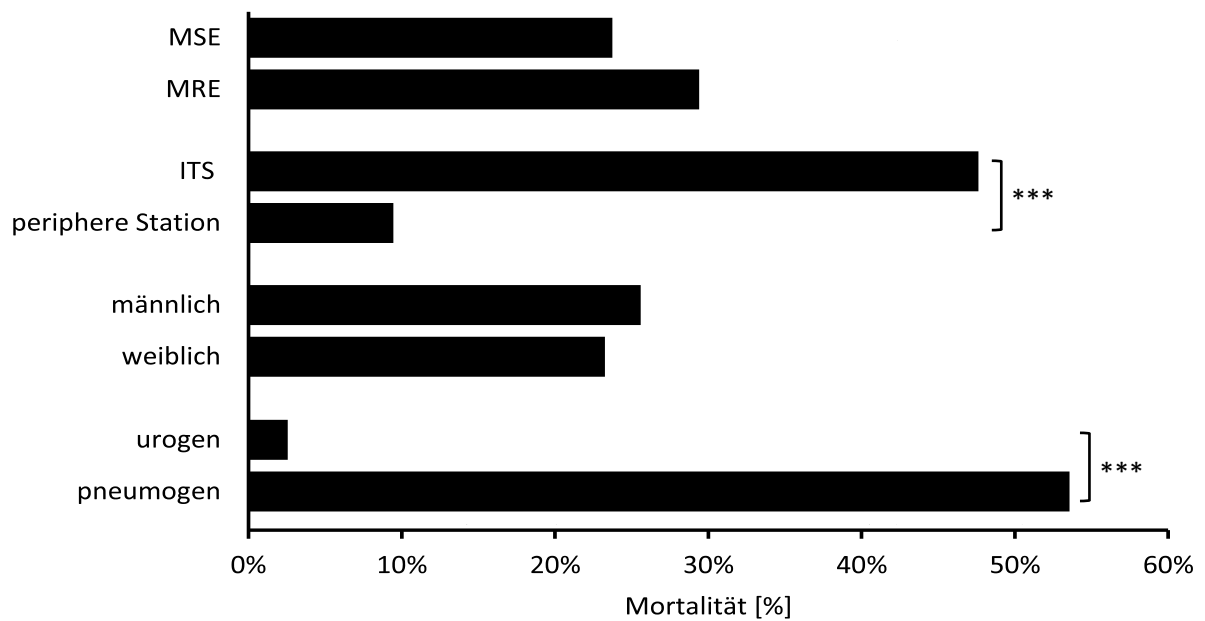


Abbildung 12: Sepsis-bezogene Mortalität

Abgebildet ist die Sepsis-bezogene Mortalität [%]. Die Bezeichnungen „urogen“ und „pneumogen“ beziehen sich auf den im Arztbrief angegebenen Fokus der Sepsis. Angegeben sind ausschließlich bakterielle BSI ($n = 211$; *** $p \leq 0,001$). MSE = multisensible Erreger, MRE = multiresistente Erreger, ITS = Intensivstation.

3.8 Aufenthalt und Mortalität auf Intensivstation (ITS)

Insgesamt hielten sich 32,1 % ($n = 119$) der Patienten im Laufe ihrer bakteriellen BSI auf einer ITS auf. Dies beinhaltete 41 % ($n = 64$) der BSI ausgelöst durch grampositive und 25,6 % ($n = 55$) durch gramnegative Erreger. Ebenso verhielt es sich für 28,6 % ($n = 16$) aller Patienten, die mit einem MRE infiziert waren und 32,7 % ($n = 103$) aller Patienten mit multisensiblen Keim.

Die Gesamtmortalität von bakteriellen BSI auf ITS betrug 43,7 % ($n = 52$), auf peripheren Stationen lag sie bei 9,1 % ($n = 23$). Der relative Unterschied in der Mortalität zwischen grampositiven und gramnegativen Erregern war auf peripheren Stationen größer (g^+ : 13,0 %; $n = 12$ vs. g^- : 6,9 %; $n = 11$) als auf ITS (g^+ : 39,1 %; $n = 25$ vs. g^- : 49,1 %; $n = 27$). Das Gleiche galt für den relativen Unterschied zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht (m : 10,2 %; $n = 15$ bzw. w : 7,6 %; $n = 8$ auf peripheren Stationen vs. m : 45,0 %; $n = 36$ bzw. w : 41,0 %; $n = 16$ auf ITS). Ob es sich um einen MRE oder um einen multisensiblen Keim handelte, stellte auf Intensivstationen keinen statistisch signifikanten Unterschied dar (43,8 %; $n = 7$ vs. 43,7 %; $n = 45$). In der Peripherie lag die Mortalität bei MRE bei 15,0 % ($n = 6$) im Gegensatz zu 8,0 % ($n = 17$) bei multisensiblen Erregern. Diese Unterschiede waren nicht signifikant. Abbildung 13 zeigt eine Übersicht.

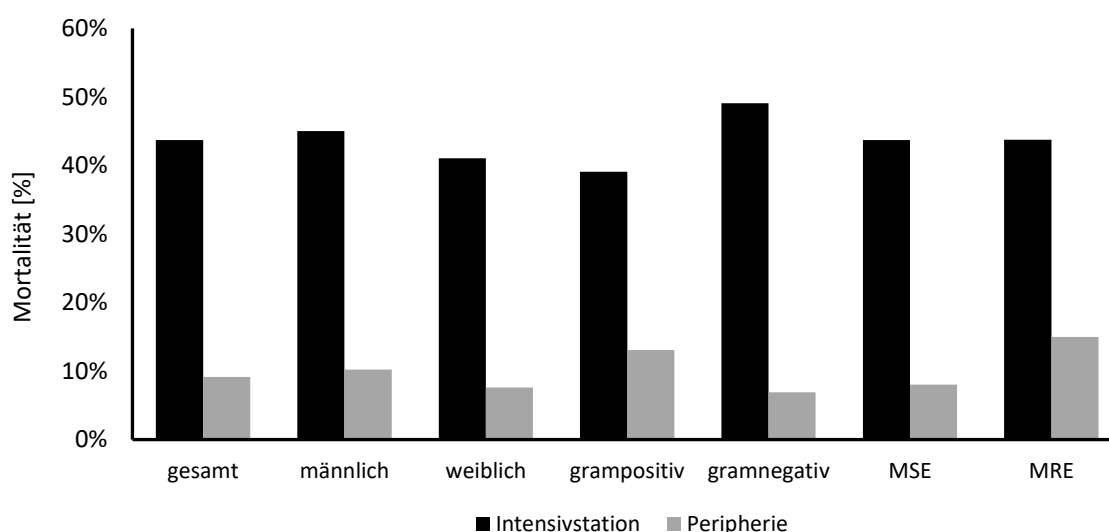


Abbildung 13: Mortalität auf Intensivstation und Peripherie

Dargestellt ist die Gesamtmortalität [%] auf ITS im Vergleich zur Peripherie bei bakterieller BSI ($n = 371$). MSE = multisensible Erreger, MRE = multiresistente Erreger.

3.9 Liegedauer

Der Klinikaufenthalt von männlichen Patienten dauerte durchschnittlich $25,8 \pm 28,0$ Tage, der von weiblichen Patienten $20,5 \pm 17,6$ Tage (Abbildung 14). Dies stellte jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied dar.

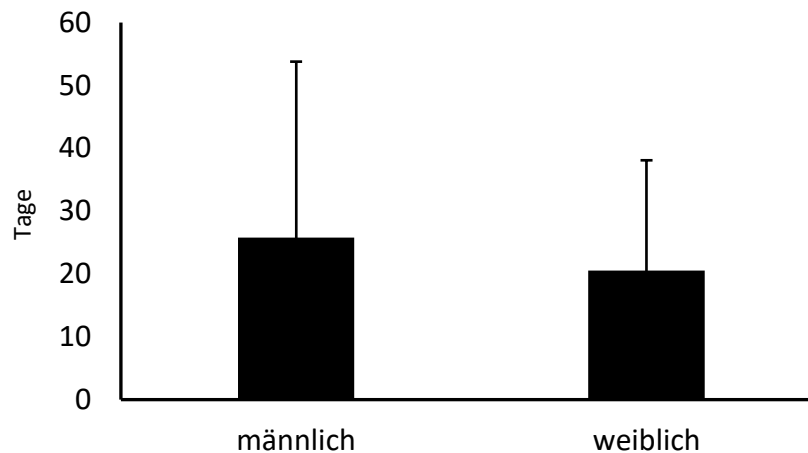


Abbildung 14: Liegedauer bei männlichen und weiblichen Patienten mit BSI

Gezeigt sind Mittelwert und Standardabweichung der Liegedauer für den gesamten Klinikaufenthalt kombiniert, d. h. sowohl auf peripheren als auch auf Intensivstationen für beide Geschlechter (MW, SD, $n = 405$).

Patienten mit grampositiver BSI wurden durchschnittlich $27,9 \pm 27,5$ Tage stationär behandelt. Dies stellte einen signifikant längeren Krankenhausaufenthalt als der von Patienten mit gramnegativer BSI dar ($17,2 \pm 18,3$ d; $p \leq 0,001$). Mit $44,4 \pm 36,2$ Tagen waren Patienten, die an einer *Candida* BSI litten, durchschnittlich am längsten in stationärer Behandlung. Dies war signifikant länger als in den Gruppen „BSI grampositiv“ ($p \leq 0,05$) und „BSI gramnegativ“ ($p \leq 0,001$; Abbildung 15).

Sowohl bei grampositiver als auch bei gramnegativer BSI war die Liegedauer der Patienten im Falle einer Sepsis kürzer als bei einer reinen Bakteriämie. Bei grampositiver Sepsis betrug sie $26,6 \pm 30,9$ d vs. $29,0 \pm 24,2$ d, bei gramnegativer Sepsis $15,9 \pm 15,9$ d vs. $19,4 \pm 21,7$ d. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Abbildung 16 zeigt die Unterschiede zwischen multisensiblen und multiresistenten Erregern in Bezug auf die Dauer des Krankenhausaufenthalts. Bei grampositiver BSI betrug die Liegedauer bei multisensiblen Erregern $27,9 \pm 27,5$ Tage. Bei multiresistenten Erregern betrug sie $26,8 \pm 13,9$ Tage. Bei gramnegativer BSI betrug die Liegedauer bei multisensiblen

Erregern $17,2 \pm 18,3$ Tage. Bei multiresistenten Erregern betrug sie $18,8 \pm 15,6$ Tage. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

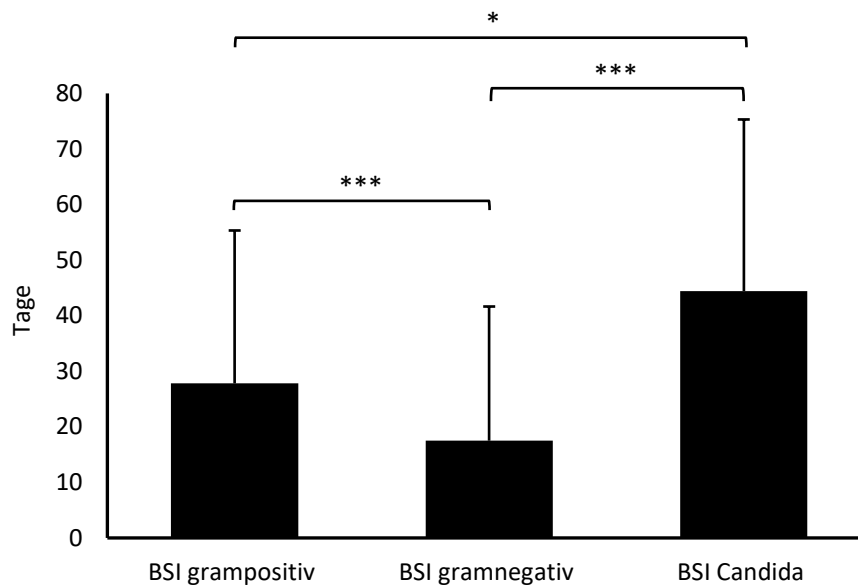


Abbildung 15: Liegedauer bei grampositiven und gramnegativen Erregern sowie *Candida* spp.

Gezeigt sind Mittelwert und Standardabweichung der Liegedauer für den gesamten Klinikaufenthalt kombiniert, d. h. sowohl auf peripheren als auch auf Intensivstationen (MW, SD, $n = 405$; * $p \leq 0,05$; *** $p \leq 0,001$).

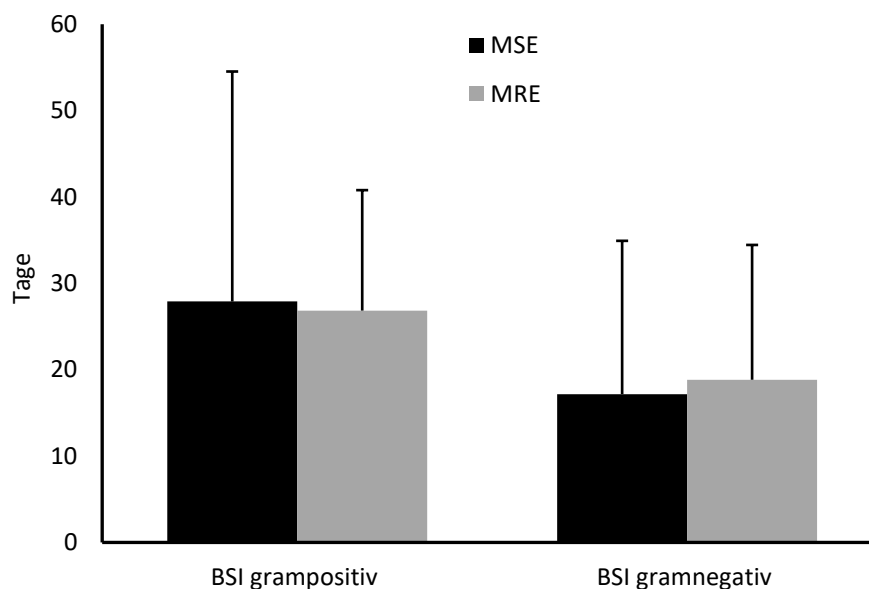


Abbildung 16: Liegedauer bei BSI mit multisensiblen und multiresistenten grampositiven sowie gramnegativen Erregern

Gezeigt sind Mittelwert und Standardabweichung der Liegedauer für den gesamten Klinikaufenthalt kombiniert, d. h. sowohl auf peripheren als auch auf Intensivstationen in den Gruppen „BSI grampositiv“ und „BSI gramnegativ“ unterteilt in MRE und multisensibel (MW, SD, $n = 371$). MSE = multisensible Erreger, MRE = multiresistente Erreger.

Der Klinikaufenthalt bei ambulant erworbener BSI dauerte im Durchschnitt $14 \pm 12,3$ Tage. Wurde die BSI allerdings im Laufe eines Klinikaufenthaltes (nosokomial) erworben, dauerte er durchschnittlich $34,9 \pm 28,7$ Tage, was einen statistisch hoch signifikanten Unterschied darstellte ($p \leq 0,001$; Abbildung 17).

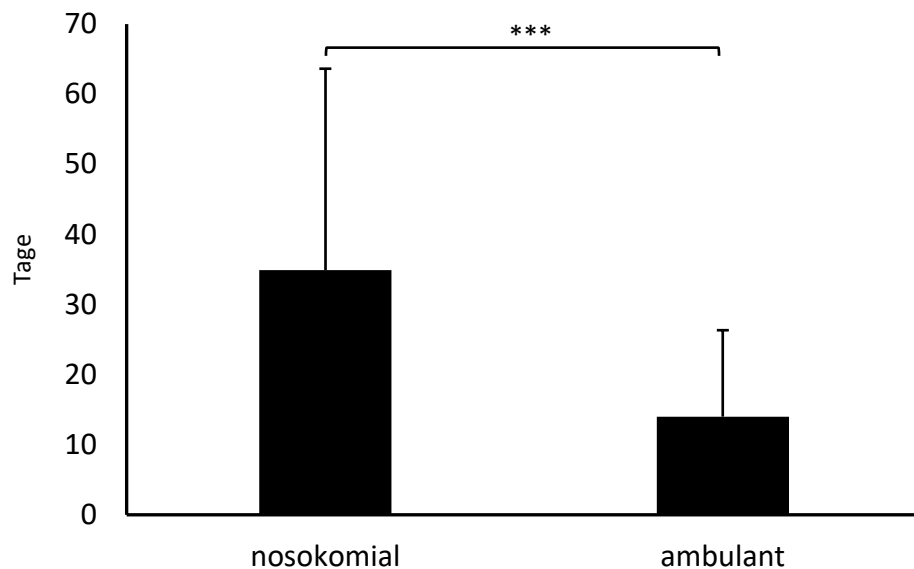


Abbildung 17: Unterschied der Liegedauer bei nosokomial vs. ambulant erworbener BSI

Gezeigt sind Mittelwert und Standardabweichung der Liegedauer für den gesamten Klinikaufenthalt kombiniert, d. h. sowohl auf peripheren als auch auf Intensivstationen. Als nosokomial galten alle BSI, die nach ≥ 2 Tagen auftraten (MW, SD, $n = 371$; *** $p \leq 0,001$).

Vom Zeitpunkt der Blutentnahme, und der damit verbundenen Diagnose einer BSI, bis zum Versterben (Cut-Off ≤ 30 d) der Patienten, variierte die Zeit zwischen den verschiedenen Gruppen. Durchschnittlich betrug diese $6,7 \pm 7,2$ Tage bei grampositiven, $5,2 \pm 4,3$ Tage bei gramnegativen Erregern und $13,1 \pm 5,3$ Tage bei *Candida* spp. Die Zeitspanne zwischen Erwerb der BSI und versterben der Patienten war somit bei *Candida* BSI signifikant ($p \leq 0,01$) länger als bei einer BSI, die durch Bakterien verursacht wurde. Bei reiner Bakteriämie betrug diese Dauer $7,2 \pm 7,6$ Tage, bei bakterieller Sepsis lag sie bei $5,4 \pm 5,0$ Tage. Dieser Unterschied war nicht signifikant.

Handelte es sich um einen pneumogenen Fokus, lagen Patienten durchschnittlich $23,0 \pm 18,7$ Tage in der Klinik. Patienten mit urogenem Fokus waren im Mittel $15,5 \pm 17$ Tage in stationärer Behandlung (Abbildung 18). Dies stellte einen statistisch hoch signifikanten Unterschied dar ($p \leq 0,001$).

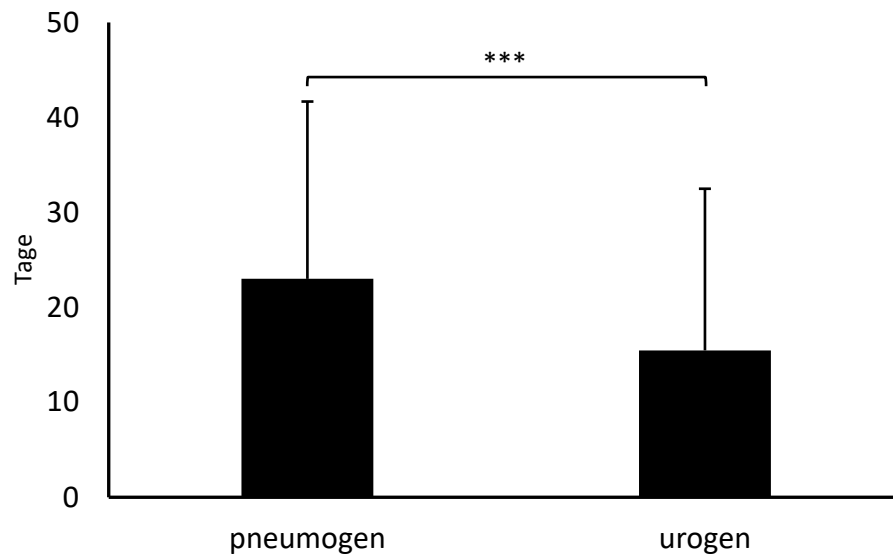


Abbildung 18: Liegedauer bei pneumogenem und urogenem BSI Fokus

Gezeigt sind Mittelwert und Standardabweichung der Liegedauer für den gesamten Klinikaufenthalt kombiniert, d. h. sowohl auf peripheren als auch auf Intensivstationen für die beiden BSI Entitäten pneumogen und urogen (MW, SD, $n = 198$; *** $p \leq 0,001$).

4 Diskussion

Durch ihre weltweit hohe Prävalenz und Mortalität stellen Blutstrominfektionen nach wie vor eine erhebliche medizinische sowie gesundheitsökonomische Belastung dar (Goto und Al-Hasan, 2013; Vincent et al., 2014).

Das Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob am UKSH/Campus Lübeck Unterschiede bei BSI innerhalb der Gruppe der bakteriellen Erreger sowie zwischen Bakterien und *Candida* Spezies in Bezug auf Alters- und Geschlechterverteilung, Infektionsherd, Antibiotikaresistenzen, Mortalität sowie Liegedauer existieren.

Der Begriff der Blutstrominfektion umfasst dabei Bakteriämien bzw. Candidämien mit - und ohne - daraus resultierender Sepsis. Eine Bakteriämie bzw. Candidämie meint lediglich den Nachweis des jeweiligen Erregers im Blut des Patienten. Der Begriff der Sepsis wird für das Krankheitsbild verwendet, bei dem es sich um eine lebensbedrohliche Organdysfunktion basierend auf einer fehlgesteuerten Immunantwort im Zuge einer BSI handelt (Singer et al., 2016).

In der vorliegenden Arbeit wurden nur Sepsis-Fälle berücksichtigt, bei denen ein Erregernachweis mittels positiver Blutkultur vorlag. Patienten, die im Studienzeitraum die Diagnose einer Sepsis ohne diagnostischen Nachweis einer BSI erhielten, blieben somit unberücksichtigt.

4.1 Alters- und Geschlechterverteilung innerhalb der Studienpopulation

In einer großen Multi-Center Studie von Martin et al., basierend auf Entlassungsdaten von 500 US-amerikanischen Kliniken, konnte gezeigt werden, dass Patienten ≥ 65 Jahre zwar nur 12 % der Bevölkerung darstellen, aber ca. 65 % der Sepsis-Fälle ausmachen (Martin et al., 2006). Dass in der vorliegenden Studie sogar mehr als 75 % des Studienkollektivs zwischen 60 und 89 Jahre alt war, unterstreicht auch hier das hohe Durchschnittsalter bei BSI. Die steigende Zahl älterer Menschen im Rahmen des demografischen Wandels stellt unser Gesundheitssystem vor große Herausforderungen (Robert Koch-Institut, 2015). Gerade im Alter lässt die Immunkompetenz des Menschen nach, sodass infektiologische Krankheitsbilder, zu denen die BSI zählt, häufiger auftreten (Simon A. Katharina et al., 2015).

In Bezug auf das Alter der in die Studie eingeschlossenen Patienten, war der Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern auffällig. Weibliche Patienten waren durchschnittlich 2,4 Jahre älter als männliche. Daher lässt sich vermuten, dass Männer im Alter generell einen schlechteren Gesundheitszustand aufweisen als Frauen bzw. früher anfälliger für etwaige Erkrankungen sind. Diese Vermutung würde sich mit der Lebenserwartung in Deutschland decken, welche für Frauen mit 83,2 Jahren deutlich höher liegt als für Männer mit 78,4 Jahren (Statistisches Bundesamt, 2019).

Bei einem Blick auf die Geschlechterverteilung innerhalb der Studienpopulation wird außerdem deutlich, dass männliche Patienten deutlich häufiger vertreten waren als weibliche. Die Forschungsgruppen um Fleischmann et al. sowie um Sakr et al. konnten diesen Unterschied für das Krankheitsbild der Sepsis in ihren Studien ebenfalls zeigen (Sakr et al., 2013; Fleischmann et al., 2016). Ein Grund dafür könnte die von Bösch et al. beschriebene protektive Eigenschaft weiblicher Sexualhormone auf die Intensität einer Immunantwort sein (Bösch et al., 2018). Dies könnte bedeuten, dass BSI bei weiblichen Patienten evtl. häufiger symptomlos verlaufen als bei männlichen Patienten. Dieser Sachverhalt könnte wiederum zu selteneren Abnahmen von Blutkulturen und somit letztendlich zu einer geringeren weiblichen Fraktion innerhalb derartiger Studien führen. Für die Praxis könnte dies bedeuten, dass z. B. im hausärztlichen Sektor männliche Patienten bei z. B. ambulant erworbener Pneumonie früher in eine Klinik überwiesen werden sollten, um das Risiko des Übergangs in eine lebensbedrohliche Sepsis zu verringern. Im Allgemeinen sollte in der Gesellschaft das Bewusstsein unter Männern gestärkt werden, bei gesundheitlichen Beschwerden frühzeitig einen Arzt aufzusuchen (Marschall et al., 2016).

Die Anteile beider Geschlechter in verschiedenen Gruppen der Studienpopulation zeigten indes ähnliche Ergebnisse und keine signifikanten Unterschiede. Im klinischen Umfeld bedeutet dies, dass es bei BSI in den verschiedenen Erregergruppen und Entitäten keine bedeutsamen Verschiebungen der relativen Häufigkeiten zwischen den Geschlechtern gibt. Leichte Differenzen gab es lediglich bei gramnegativen BSI, zu denen vor allem die urogene BSI zählt. Aufgrund der physiologisch kürzeren Harnröhre und der Nähe zum Anus treten diese deutlich häufiger bei Frauen als bei Männern auf (Tarr et al., 2013). Ähnliche Ergebnisse konnten auch schon 2014 von Mayr et al. in einer Studie über die Epidemiologie der Sepsis in den USA gezeigt werden (Mayr et al., 2014).

4.2 Erregerverteilung

Der am häufigsten isolierte Erreger innerhalb der Studie war *E. coli*. Die drei anderen berücksichtigten gramnegativen Erreger (*Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp. und *P. aeruginosa*) machten zusammen nur 36 % der gramnegativen Erreger aus, was die Bedeutung von *E. coli* als häufigsten Verursacher von BSI unterstreicht. Am zweithäufigsten wurde *S. aureus* isoliert. Diese Verteilung deckt sich annähernd mit den Beobachtungen von Lenz et al., welche ebenfalls *E. coli* und *S. aureus* als häufigste Keime bei BSI isolierten (Lenz et al., 2012). In der Studie wurden zwischen 2000 und 2007 in Kanada insgesamt fast 8.000 hospitalisierte Patienten eingeschlossen, welche an einer BSI erkrankt waren. Im Vordergrund stand die Charakterisierung und Kontrastierung von ambulant und nosokomial erworbener BSI. In einer weiteren nordamerikanischen Multicenter-Studie von Anderson und Kollegen aus dem Jahre 2014 zeichnete sich ein ähnliches Bild ab: hier wurde *S. aureus* mit 28 % sogar häufiger isoliert als *E. coli* (24 %) (Anderson et al., 2014).

Analysiert man die Erregerverteilung der vorliegenden Studie, erhält man den Eindruck, grampositive Erreger wären weitaus seltener für eine BSI verantwortlich als gramnegative. Jedoch zählten *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) sowie *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) nicht zu den von BLOOMY.COM eingeschlossenen Ziel-Organismen. Bei beiden Erregern handelt es sich jedoch um grampositive Bakterien, die häufig BSI auslösen (Laupland und Church, 2014). Wegen der hohen Rate an Kontaminationen von Blutkulturen durch *S. epidermidis* (Elzi et al., 2012) wurde diese Erregerart jedoch nicht in die Studie mit aufgenommen. *S. pneumoniae* zählt zudem zum Erregerspektrum des ambulanten Sektors, was eine Vergleichbarkeit mit den anderen Erregern, welche vor allem in der Klinik eine Rolle spielen, schmälern würde. Es ist davon auszugehen, dass bei Berücksichtigung der genannten Erreger eine ausgeglichene Verteilung bzgl. grampositiv vs. gramnegativ vorläge.

Grampositive Erreger waren etwa gleich häufig für ambulante wie für nosokomial erworbene BSI verantwortlich. Bei gramnegativen Erregern überwogen hingegen deutlich nosokomiale BSI. Auch insgesamt wurden nosokomiale BSI häufiger durch gramnegative als durch grampositive Erreger ausgelöst. Innerhalb der Klinik-Umgebung sind also vor allem gramnegative Bakterien von großer Relevanz. Dies sollte bei der Einleitung einer adäquaten kalkulierten Antibiotikatherapie stets berücksichtigt werden.

Zwischen 1979 und 1989 führten Geerdes und Kollegen vier jeweils ein Jahr andauernde Studien zur Epidemiologie von BSI am Berliner Universitätsklinikum Steglitz durch. Bei einer mit dem UKSH/Campus Lübeck vergleichbaren Bettenanzahl wurden im genannten Zeitraum von vier Jahren 35 Fälle von *Candida* BSI dokumentiert (Geerdes et al., 1992). Eine ähnliche Anzahl ($n = 34$) wurde in vorliegender Studie innerhalb eines Jahres detektiert, was nur einem Viertel der Zeit entspricht. Dies stellt fast eine Vervierfachung von *Candida* BSI innerhalb von 30–40 Jahren dar.

Häufig sind Patienten mit einer eingeschränkten Immunfunktion von *Candida* BSI betroffen. Oftmals wird diese, abgesehen vom physiologischen Alterungsprozess, durch eine iatrogene (z. B. Chemotherapie, Glukokortikoide, Organtransplantation) oder endogene (z. B. HIV) Immunsuppression ausgelöst. Auch umfangreiche (abdominal-) chirurgische Interventionen können das Auftreten von *Candida* BSI begünstigen (Kullberg und Arendrup, 2015). Auch diese Beobachtungen konnten in der vorliegenden Studie bestätigt werden, bei der in fast 60 % der Fälle eine Operation im Zeitraum von ≤ 12 Tagen vor Diagnose der *Candida* BSI durchgeführt wurde. Das Durchschnittsalter lag zudem 5,7 Jahre unter dem bei bakterieller BSI, was einen signifikanten Unterschied darstellte, obwohl die Fallzahl dieser Kohorte mit 34 Patienten relativ klein war. Eine solche Beobachtung wurde bisher noch nicht beschrieben. Da ein Zusammenhang zwischen chirurgischen Eingriffen und dem Erwerb einer *Candida* BSI besteht (Kuhns et al., 2015), könnte eine Erklärung für das seltenere Vorkommen dieser Infektion in höheren Altersgruppen sein, dass große Operationen im Alter oft vermieden werden, bzw. deren Indikation deutlich strenger gestellt wird (Mennigen und Senninger, 2015).

Unter den *Candida*-Isolaten machte *C. albicans* in der vorliegenden Arbeit mit der Hälfte der kultivierten Isolate den häufigsten Stamm aus, was auch in der Literatur oft beschrieben wird (Wisplinghoff et al., 2014; Kullberg und Arendrup, 2015; Hesstvedt et al., 2017). Dass non-albicans Stämme dennoch auf dem Vormarsch sind, wurde auch hier deutlich. Lag der Anteil an *Candida* non-albicans Stämmen in den 1980er Jahren in Deutschland noch zwischen 30 und 40 % (Dermoumi, 1987), so fielen in vorliegender Studie 50 % aller *Candida* Isolate in diese Gruppe. Unter ihnen war *C. glabrata* der häufigste non-albicans *Candida* Stamm. Eine vergleichbare Beobachtung wurde von Hesstvedt et al. für Dänemark, Norwegen und Schweden gemacht (Hesstvedt et al., 2017). Die Ähnlichkeit der Ergebnisse könnte durch die geographische Nähe Lübecks zu den in dieser Studie

berücksichtigten skandinavischen Ländern verursacht sein. Aber auch in anderen Studien konnte gezeigt werden, dass *C. glabrata* gehäuft vorkommt. Diese bezogen sich auf Studienpopulationen in England, Frankreich und Deutschland (Lortholary et al., 2014; Montagna et al., 2014; Sasso et al., 2017). Pfaller et al. konnten 2014 in einer prospektiven Multicenter-Studie zur Erforschung der Epidemiologie von non-albicans *Candida* Stämmen in den USA außerdem zeigen, dass Patienten mit *C. glabrata* BSI durchschnittlich älter waren als Patienten mit BSI anderer *Candida* Stämme (Pfaller et al., 2014). Im Zuge des schon oben genannten demografischen Wandels, könnte diese Erkenntnis in Zusammenhang mit der zunehmend älter werdenden Gesellschaft stehen. Andere *Candida* Stämme wie *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae* oder *C. tropicalis* wurden nur jeweils einmal im gesamten Studienzeitraum isoliert und scheinen daher eine untergeordnete Rolle am UKSH/Campus Lübeck zu spielen.

Es fehlt derzeit leider an aktuellen Fallzahl-starken deutschen Studien zum Erregerspektrum bei BSI, um die gefundenen Ergebnisse in einen nationalen Kontext zu setzen und vergleichen zu können.

4.3 Fokus der Blutstrominfektion

Beim Fokus der BSI, welcher jeweils dem finalen Arztbrief entnommen wurde, konnten viele signifikante Unterschiede zwischen grampositiven und gramnegativen Erregern gefunden werden. Diese Unterschiede existierten bei urogenem und abdominellen Fokus. Auch die verantwortlichen Erregerherde in Haut, Knochen und Weichteilen wiesen Unterschiede auf.

Bei Katheter-assoziiertem Fokus wurden signifikant häufiger grampositive Erreger isoliert als gramnegative, obwohl *S. epidermidis*, welcher zu den Koagulase-negativen Staphylokokken (CoNS) zählt, nicht bei der Datenerhebung berücksichtigt wurde. Durch die Befähigung zur Biofilm-Produktion sind sie allerdings oftmals verantwortlich für Katheter- und Implantat-assoziierte BSI (Otto, 2008). Die Fallzahlen bei diesem Fokus sind also durch den Ausschluss von CoNS verfälscht. Dies hebt die herausragende Rolle grampositiver Bakterien bei dieser BSI Entität hervor.

Entgegen der Ergebnisse von Esper und Kollegen, war in der vorliegenden Studie der häufigste Fokus einer BSI nicht pneumogen sondern die Harnwege mit signifikant häufiger

isolierten gramnegativen Erregern (Esper et al., 2006). Ein Grund hierfür könnte sein, dass das grampositive Bakterium *S. pneumoniae* einen häufigen Erreger von vor allem ambulant erworbenen pneumogenen BSI darstellt (Mayr et al., 2014; Laupland und Church, 2014; Hoenigl et al., 2014; Aliyu et al., 2018). Er wird in einer Studie von Lenz und Kollegen an dritter Stelle der häufigsten Sepsis-Erreger geführt (Lenz et al., 2012). Dieser zählte jedoch nicht zu den untersuchten Ziel-Organismen und wurde somit nicht in der Datenerhebung berücksichtigt. Durch den Ausschluss von *S. pneumoniae* könnte die wahre Bedeutung der pneumogenen BSI sowie der ambulant erworbenen BSI abgeschwächt worden sein. In den Beobachtungen überwiegen folglich gramnegative Erreger, sowohl innerhalb der gesamten Studienkohorte als auch speziell bei pneumogenem Fokus. Jene gramnegativen Bakterien sind neben *S. aureus* nachweislich Hauptverursacher der nosokomial erworbenen Pneumonie (Herkel et al., 2016). Dies könnte suggerieren, dass BSI mit pneumogenem Fokus vor allem nosokomial erworben sind. Mit Einbezug von *S. pneumoniae* wäre eine höhere Rate ambulant erworbener BSI anzunehmen.

Bei BSI verursacht durch *Candida* spp. zeichnete sich im Hinblick auf den vorherrschenden Fokus ein anderes Bild ab: Hier wurde überwiegend ein abdomineller Fokus beobachtet, was sich gut mit den Operationen vereinbaren lässt, welche in fast 60 % der Fälle innerhalb von 12 Tagen vor Erwerb der BSI stattfanden. Laut Kullberg und Arendrup sind im Gastrointestinaltrakt bis zu 80 % der Menschen mit *Candida* spp. besiedelt, was eine Infektion begünstigt, falls es zu Schleimhautläsionen z. B. im Rahmen eines operativen Eingriffs kommt (Kullberg und Arendrup, 2015). Im klinischen Kontext sollte demnach besonderes Augenmerk auf die Prävention von *Candida* BSI insbesondere nach abdominalchirurgischen Eingriffen gelegt werden. Auch wenn die Existenz der *Candida* Pneumonie in der Literatur umstritten ist (Schnabel et al., 2014), so wurde an zweithäufigster Stelle ein pneumogener Fokus bei *Candida* BSI diagnostiziert. Ob es sich dabei um eine hämatogene Streuung von einer anderen Infektionsquelle, wie z. B. dem Gastrointestinal-Trakt handelt, oder, ob eine reine Besiedlung der Lunge als vermeintlicher Fokus der BSI missinterpretiert wurde, bleibt offen.

Darüber hinaus bleibt die Frage offen, warum bei bakterieller BSI in 14,8 % und bei *Candida* BSI in 23,5 % der Fälle von ärztlicher Seite kein Fokus angegeben wurde. Auffällig war zudem, dass bei grampositiven Bakterien im Vergleich zu gramnegativen Bakterien signifikant häufiger kein Erregerherd dokumentiert wurde. Mögliche Erklärungen hierfür

könnten eine unzureichende oder fehlende Diagnostik, ein mangelndes Bewusstsein sowie eine ergebnislose Suche nach dem Ursprung der Infektion sein. Ebenso könnte aber auch ein Versterben des Patienten vor abgeschlossener Fokussuche ein vorstellbarer Grund sein. Die Identifikation des mutmaßlichen Fokus ist jedoch von großer Wichtigkeit, da nicht alle Antibiotika die gleiche Bioverfügbarkeit in den verschiedenen Geweben des Körpers aufweisen. Eine intravenöse Antibiotika-Therapie kann zwar die im Blut zirkulierenden Erreger therapieren, der eigentliche Erregerherd kann jedoch evtl. nur unzureichend behandelt werden (Lagler und Zeitlinger, 2014). Durch niedrige Antibiotika-Spiegel am Ort der Infektion können wiederum Resistenzen entstehen, die eine adäquate Therapie erschweren (Moreno-Gamez et al., 2015).

4.4 Antibiotikaresistenzen

Innerhalb der vorliegenden Studie wiesen ca. 14 % der isolierten Erreger Antibiotikaresistenzen auf. Der Anteil an MRSA unter BSI mit *S. aureus* wurde von Stewardson und Kollegen in einer großen europäischen Multicenter-Studie mit 16 % angegeben (Stewardson et al., 2016). In der vorliegenden Studie war dieser Anteil mit ca. 10 % kleiner. In beiden Studien konnte kein statistischer Zusammenhang zwischen einer MRSA Infektion und einem verlängerten Krankenhausaufenthalt gezeigt werden. In vorliegender Arbeit war jedoch die Mortalität mit 42,8 % unter MRSA deutlich höher als mit 25,3 % bei MSSA. Dies könnte aber auch an einer kleineren Studienkohorte von nur 10 MRSA-positiven BSI Patienten liegen.

Beim Anteil von 3GCREB an der Gruppe der Enterobakterien ermittelten Stewardson et al. einen Wert von 15 %. In der hier vorliegenden Beobachtung lag dieser mit 20 % wiederum höher. Die signifikant höhere Mortalitätsrate und Krankenhausverweildauer bei 3GCREB unter BSI Patienten, welche Stewardson und Kollegen beschreiben, konnte nicht bestätigt werden (Stewardson et al., 2016).

Dass 3GCREB/3MRGN deutlich häufiger isoliert wurden als MRSA, könnte am strikten Management bei MRSA Besiedlung/Infektion liegen, welches am UKSH/Campus Lübeck praktiziert wird und den Empfehlungen der KRINKO folgt. Bei Aufnahme in die Klinik wird ein Fragebogen zur möglichen Besiedlung/Infektion mit MRSA ausgefüllt. Bei Verdacht werden dann verschiedene mikrobiologische Abstriche entnommen und der Patient

isoliert. Im Falle eines positiven Ergebnisses wird er antibiotisch behandelt, um die Infektion oder lediglich eine Besiedlung zu therapieren. Die Isolation bleibt bestehen, bis drei negative Kontrollabstriche vorliegen. Durch diese Maßnahmen wird von Beginn des Krankenhausaufenthaltes an die Ausbreitung eines MRSA verringert bzw. verhindert. Eine vergleichbare Vorgehensweise bei gramnegativen Multiresistenzen gibt es hingegen nur bei Besiedlung/Infektion mit einem 4MRGN positiven Keim bzw. bei 3MRGN Erregern in Risikobereichen wie Intensivstationen oder der Neonatologie. Konzepte und Maßnahmen zur Sanierung bzw. Eradikation eines MRGN-Keims, wie man sie von MRSA kennt, sind dabei bisher nicht etabliert. Lediglich für Patienten mit Mukoviszidose und Infektion mit *P. aeruginosa* sind lokale und systemische Therapien beschrieben (Hayes et al., 2011). In der größten Erregergruppe, *E. coli*, machten 3MRGN-Fälle ca. 12 % aus im Vergleich zu 10 % MRSA unter *S. aureus*. Mit einem strengeren Screeningverfahren für 3MRGN auch außerhalb von Risikobereichen könnte man evtl. deren Anteil senken und somit einen Zuwachs dieser Resistenzen verhindern.

Klebsiella spp. wurden innerhalb des Studienzeitraums ähnlich häufig isoliert wie *Enterobacter* spp. Auch die Anzahl an 3GCREB war vergleichbar hoch. Dies passt gut zur beschriebenen Fähigkeit beider Bakterien, Resistenzen gegen Betalaktam-Antibiotika inklusive Drittgenerations-Cephalosporinen durch Extended-Spectrum-Betalactamasen (ESBL) zu bilden (Bouza und Cercenado, 2002). 3MRGN wurden jedoch in vorliegender Studie wesentlich häufiger bei *Klebsiella* spp. detektiert als bei *Enterobacter* spp. Dies spricht für eine allgemeine intrinsische Neigung zur Resistenzbildung von *Klebsiella* spp. Schon im Jahre 2000 konnten Paterson et al. beobachten, dass eine Ciprofloxacin-Resistenz, welche einen 3MRGN definiert, bei *Klebsiella* spp. in Zusammenhang mit ESBL-Aktivität steht. Ebenso wäre auch eine häufig unzureichende Antibiotikatherapie bei *Klebsiella* BSI denkbar, bei der vermehrt Resistenzen entstehen. Zusammenfassend unterstreicht die hohe Rate an 3MRGN bei *Klebsiella* spp. die Bedeutung der kalkulierten Antibiotikatherapie und von adäquaten Hygiene-Maßnahmen, um eine Verbreitung etwaiger Keime zu minimieren.

Die erheblichen Unterschiede in Bezug auf Resistenzlage und Erregerspektrum verdeutlichen einmal mehr die Wichtigkeit von aktuellen epidemiologischen Daten, um mögliche Trendentwicklungen schon frühzeitig erkennen zu können.

Führend auf Platz eins der *WHO Priority Pathogen List* gilt dem Bakterium *A. baumannii* in der wissenschaftlichen Öffentlichkeit eine hohe Aufmerksamkeit (Tacconelli et al., 2018). In der Literatur werden immer wieder Fälle von schweren Verläufen durch 4MRGN Stämme beschrieben (Peleg et al., 2008; Tal-Jasper et al., 2016). Im Verlauf der Datenerhebung wurde jedoch kein Fall einer nachgewiesenen BSI mit jenem Erreger beobachtet. Dies spricht dafür, dass solche Fälle bisher eine eher untergeordnete Rolle am UKSH/Campus Lübeck spielen. Dies gilt auch für alle anderen Arten von 4MRGN Erregern: Im gesamten Studienverlauf wurde kein gramnegativer Erreger detektiert, der gegen alle vier großen Antibiotika-Klassen resistent ist. Diese Beobachtung könnte für den Erfolg des oben genannten Aufnahmescreenings auf 4MRGN sowie von so genannten Antibiotic Stewardship (ABS)-Teams sprechen. Seit Mitte 2011 setzt das UKSH/Campus Lübeck diese ABS-Teams ein, um der steigenden Anzahl von MRE und dem dadurch verbundenen hohen Verbrauch von Reserveantibiotika entgegenzuwirken. So werden klinikspezifisch therapeutische Strategien entwickelt, um die empirische antimikrobielle Therapie zu optimieren. Epidemiologische Daten bestätigen, dass der restriktive Umgang mit Antibiotika durch die Etablierung und den Einsatz solcher ABS-Teams den Selektionsdruck auf Bakterien reduziert und somit präventiv in der Entstehung von Multiresistenzen wirkt (Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V. (DGI), 2019). Es ist also auch für kleinere Krankenhäuser der Grund- und Regelversorgung stark zu empfehlen, solche ABS-Teams einzusetzen.

Resistenzen bei *Candida* Stämmen per se, wie sie in der Literatur beschrieben werden (Castanheira et al., 2010; Alexander et al., 2013; Pham et al., 2014), konnten in vorliegender Studie nicht nachgewiesen werden. Alle *C. albicans* Isolate waren multisensibel für gängige Antimykotika. Bei sämtlichen *C. glabrata* Isolaten lag die Resistenztestung für Fluconazol jedoch im intermediären Bereich, d. h. der jeweilige Stamm war weder vollständig sensibel noch resistent gegenüber dem oft verwendeten Antimykotikum. Dies entspricht den Angaben von Alexander et al., wonach *C. glabrata* in bis zu 30 % eine intrinsische Resistenz gegen Azole besitzt (Alexander et al., 2013). Dass in der vorliegenden Studie alle 10 Isolate in diesem intermediären Bereich lagen, spricht dafür, dass es sich um eine weit verbreitete Widerstands-Aktivität gegen Azole handelte, oder vielleicht um denselben Stamm innerhalb des UKSH/Campus Lübeck. Für die Therapie bedeutet dies, dass Fluconazol in der Standarddosierung nicht mehr ausreicht und entweder eine höhere Dosierung, verbunden

mit stärkeren Nebenwirkungen, oder ein anderes Antimykotikum gewählt werden muss. Bei Verdacht auf eine Infektion mit *Candida* muss die reduzierte Sensibilität gegenüber Fluconazol bei *C. glabrata* bedacht werden.

Wie *A. baumannii* bei den bakteriellen Erregern, so ist bei den Hefepilzen *Candida auris* aufgrund seiner Fähigkeit zur Resistenzbildung sehr gefürchtet. Auch dieser Stamm wurde jedoch im genannten Studienverlauf bei keinem der inkludierten Patienten nachgewiesen.

4.5 Mortalität

Im Rahmen der vorliegenden Studie wiesen die Patienten bei der Erhebung des Charlson Komorbiditäts-Index (CKI) einen Medianwert von 6 (IQR 5–7) auf. Dies spricht für die durchschnittlich starke Komorbidität bei Patienten mit BSI. Der CKI ist in der Lage, Patienten zu identifizieren, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit hohe gesundheitswirtschaftliche Kosten verursachen (Charlson et al., 2014). Innerhalb der untersuchten Kohorte war es hingegen schwierig, eindeutige Unterschiede zu finden. Die auf Basis des CKI errechneten 10-Jahres-Überlebensraten für die einzelnen Gruppen innerhalb der Studienpopulation lagen allesamt unter 5 % und waren aufgrund dessen wenig aussagekräftig für Unterschiede bzgl. einer Prognose. Evtl. wäre an dieser Stelle in Hinblick auf das Erscheinungsjahr der Erstpublikation des CKI aus dem Jahre 1987 (Charlson et al., 1987) und dem medizinischen Fortschritt seither ein neueres Verfahren zur Quantifizierung von Komorbiditäten angebracht. Dessen ungeachtet konnte jedoch gezeigt werden, dass Patienten, die an einer BSI mit grampositivem Keim litten, einen signifikant höheren CKI aufwiesen als Patienten, deren BSI durch einen gramnegativen Keim ausgelöst wurde. Die gleichen Patienten wiesen zudem ebenfalls eine höhere Mortalität auf. Sie lag mit durchschnittlich 23,7 % 6 Prozentpunkte über der Mortalität bei gramnegativer BSI.

Die erregerunabhängige Gesamt-Mortalität bei Sepsis lag in vorliegender Studie bei 24,6 %. Sie liegt damit 0,3 Prozentpunkte über der von Fleischmann und Kollegen beobachteten Sepsis-bezogenen Mortalität von 24,3 % in Deutschland im Jahre 2013 (Fleischmann et al., 2016). Eine Verbesserung hat es demnach in den fünf Jahren nach Veröffentlichung der Studie nicht gegeben. Dies könnte daran liegen, dass es keine neuen wegweisenden Erkenntnisse in der Therapie der Sepsis gibt.

Obwohl die Mortalität bei Sepsis signifikant höher war als bei einer Bakteriämie, konnte in vorliegender Studie eine relativ hohe Sterblichkeit (14,4 %) bei dieser Patientengruppe festgestellt werden. Es scheint, dass auch eine symptomlose Bakteriämie im Zusammenhang mit einem schlechten Outcome steht. Da für die Auswertung der Daten in sämtlichen Fällen auf den finalen offiziellen Arztbrief zugegriffen wurde, könnte es auch sein, dass in vereinzelten Fällen irrtümlicherweise die Diagnose einer Sepsis nicht gestellt wurde. Dadurch sind diese Fälle automatisch als Bakteriämie in die Datenbank eingegangen. Evtl. sind somit Patienten, die eigentlich an einer Sepsis litten, der Statistik entgangen. Gründe dafür könnte eine fehlende Sensibilität gegenüber BSI von ärztlicher Seite sein. Außerdem wurde 2016 die Definition der Sepsis grundlegend geändert (Singer et al., 2016), sodass in der Zeit der Datenerhebung im Laufe des Jahres 2017 Unsicherheit und Umgewöhnung in Bezug auf die neuen Diagnoserichtlinien geherrscht haben könnten. Obwohl in folgenden prospektiven Längsschnitt-Studien weiterhin gezeigt werden muss, ob die Verwendung des qSOFA-Scores im klinischen Alltag einen Nutzen hinsichtlich harter Outcome-Parameter hat, konnten seit 2016 durchgeführte Validitäts-Studien überwiegend belegen, dass der neu eingeführte qSOFA-Score ein geeignetes Instrument in der Früherkennung einer Sepsis darstellt. Die SIRS-Kriterien seien aber weiterhin sinnvoll, um die zugrunde liegende Infektion zu diagnostizieren (Freund et al., 2017; Raith et al., 2017).

Dass es, bezogen auf die Mortalität auf ITS, keinen Unterschied machte, ob es sich um einen multiresistenten oder multisensiblen Keim handelte, zeigt, dass das Gesamtüberleben bei BSI auf ITS von anderen Faktoren abhängig zu sein scheint. Auch die Mortalitätsunterschiede zwischen den beiden Geschlechtern sowie zwischen grampositiven und gramnegativen Erregern fiel geringer aus als auf peripheren Stationen. Es ist daher zu vermuten, dass intensivpflichtige Patienten, die an einer BSI leiden, so schwer krank und multimorbide sind, dass die Art des Erregers nur noch eine untergeordnete Rolle spielt. Ein Erklärungsansatz für die beobachteten Ergebnisse könnte die hohe Zahl an BSI mit pneumogenem Fokus darstellen. Gerade intubierte und beatmete Patienten erleiden oftmals eine Ventilator-assoziierte Pneumonie, welche in einer Sepsis münden kann (Wilke und Grube, 2013). Diese pneumogene Sepsis ist verbunden mit einer hohen Mortalität, unabhängig von Geschlecht oder Erreger. In diesem Zusammenhang wird auch eine Erreger-unabhängige Induktion einer Sepsis-ähnlichen Entzündungsreaktion durch eine maschinelle Beatmung diskutiert (Karsten und Heinze, 2016). Im Gegensatz dazu

herrschten große Unterschiede auf peripheren Stationen. Dort lag die Sterblichkeit bei einem MRE fast doppelt so hoch wie bei einem multisensiblen Keim. Es ist zu vermuten, dass Resistenzen auf Normalstationen nicht genügend antizipiert werden und somit eine initiale Antibiotikatherapie nicht erfolgreich verläuft, wodurch wertvolle Zeit verstreicht. In diesem Zusammenhang konnten Burnham und Kollegen zeigen, dass es bei BSI, bei denen die richtige Antibiotikatherapie zeitnah initiiert wird, keinen Unterschied in der Mortalität ausmacht, egal ob der Erreger Resistenzen aufweist oder nicht (Burnham et al., 2015). Daneben existieren zahlreiche Studien, die einen drastischen Mortalitätsanstieg bei falscher bzw. spät begonnener Antibiotikatherapie belegen (Paul et al., 2010; Dickinson und Kollef, 2011; Shorr et al., 2011; Liu et al., 2017).

Gramnegative Erreger waren mit einem besseren Outcome und niedrigerer Mortalität verbunden als grampositive. Vor allem die urogene BSI, welche die häufigste BSI-Entität darstellte, war mit einer geringeren Sterblichkeit verbunden als andere Erregerherde. Diese Beobachtung bestätigt die Ergebnisse, die Brun-Buisson et. al in einer französischen Multi-Center Studie fanden (Brun-Buisson et al., 2012).

Die Mortalitätsdaten bezogen sich in vorliegender Studie stets auf den Zeitraum von 30 Tagen nach Abnahme der initialen Blutkultur. Die zeitlich unabhängige Gesamtmortalität in den einzelnen Gruppen der grampositiven, gramnegativen und *Candida* BSI wich zum Teil stark von dieser 30-Tages-Mortalität ab. Vor allem bei *Candida* BSI betrug der Unterschied 8,8 Prozentpunkte (20,6 % vs. 29,4 %). Dies könnte unter anderem der relativ kleinen Fallzahl von $n = 34$ Patienten geschuldet sein. Eine signifikant höhere Sterberate bei Patienten mit *Candida* BSI im Vergleich zu bakteriellen BSI, wie sie in der Literatur oftmals beschrieben wird (Liu et al., 2017), konnte somit in dieser Studie nicht bestätigt werden. Auffällig war unterdessen, dass die durchschnittliche Dauer zwischen Abnahme der ersten positiven Blutkultur mit *Candida* spp. bis zum Versterben des Patienten signifikant länger dauerte als bei einer bakteriellen BSI. Eine *Candida* BSI scheint also oftmals nicht der kausale Grund für das Versterben des Patienten gewesen zu sein. Nichtsdestotrotz stellt eine *Candida* BSI einen ernstzunehmenden Faktor in der Gesamtsterblichkeit dar. Ein höher angesetzter Cut-Off als die in der Wissenschaft üblichen 30 Tage, wäre evtl. in folgenden Studien aussagekräftiger und passender. Eine unzureichende Dokumentation von ärztlicher Seite, ob es sich bei der *Candida* BSI um eine reine Candidämie oder um eine

Candida Sepsis handelte, machte es indes schwer, eine differenziertere Aussage über die Mortalität bei *Candida* BSI zu treffen.

Insgesamt wurden 81 Patienten mit nachgewiesener BSI nicht in die Studie aufgenommen, da sie zum Zeitpunkt der Aufklärung nicht einwilligungsfähig, oder schon entlassen waren. Vor allem in Bezug auf die Gruppe der nicht einwilligungsfähigen Patienten fehlen somit wichtige Informationen. Es könnte sein, dass sich jene Patienten z. B. im Rahmen eines septischen Schocks auf einer Intensivstation befanden und sich deswegen in einem nicht ansprechbaren und somit nicht einwilligungsfähigen Zustand befanden. Dies würde bedeuten, dass die Zahl, der BSI auf ITS tatsächlich höher ausfallen würde. Auch verzerrt es die wahre Mortalität innerhalb der Studienkohorte.

4.6 Liegedauer

Hall und DeFrances konnten beobachten, dass die durchschnittliche Liegedauer von Sepsis-Patienten in den USA etwa 75 % länger ist als bei den meisten anderen Diagnosen (Hall und DeFrances, 2011). Die vorliegende Studie konnte ebenfalls eine lange durchschnittliche Verweildauer bei BSI im Krankenhaus zeigen. Darüber hinaus konnten diesbezüglich große Differenzen zwischen den einzelnen Erregergruppen, dem Geschlecht, der Erwerbsart und dem Fokus gezeigt werden.

Dass Patienten mit BSI, ausgelöst durch einen grampositiven Keim, fast 11 Tage länger in der Klinik blieben als diejenigen mit BSI, ausgelöst durch einen gramnegativen Erreger, zeigt die Relevanz dieses Themas. Patienten mit *Candida* BSI wiederum hielten sich noch länger in der Klinik auf und zählen mit durchschnittlich 44,4 Tagen (SD $\pm$ 36,2 d) zu den „Langliegern“ innerhalb der Klinik. Vor allem durch den hohen Anteil an intensivpflichtigen Patienten im Rahmen dieses Krankheitsbildes sind die entstehenden Kosten enorm hoch. Sie liegen durchschnittlich bei 27.500 € pro Sepsis-Fall (Fleischmann et al., 2016). Aus ökonomischer Sicht stellt die Gruppe der grampositiven Erreger und *Candida* spp. daher eine starke Belastung für das Gesundheitssystem dar. Eine US-amerikanische Studie mit über 2,5 Mio. Sepsis-Patienten konnte ähnliche Kosten ermitteln. Hier wurde auch beobachtet, dass Patienten mit nosokomialer BSI deutlich kostenintensiver waren als Patienten mit ambulant erworbener BSI (Paoli et al., 2018). In vorliegender Studie konnte zudem gezeigt werden, dass der Krankenhausaufenthalt dieser Patienten statistisch

signifikant länger andauerte als bei ambulant erworbener BSI, was die höheren Kosten erklären könnte.

Eine ebenfalls signifikant längere Liegedauer in der Klinik wiesen Männer im Vergleich zu Frauen auf. Dies steht im Einklang mit der höheren Mortalität, welche ferner beobachtet wurde. Ähnlich wie bei der Mortalität auf ITS konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Liegedauer bei multisensiblen oder multiresistenten Keimen beobachtet werden.

Der Krankenhausaufenthalt von Patienten mit bakterieller Sepsis war sowohl bei grampositiven als auch bei gramnegativen Erregern kürzer als bei Patienten, die lediglich eine Bakteriämie aufwiesen. Auch die Dauer von der Abnahme der ersten positiven Blutkultur bis zum Versterben/Entlassen des Patienten war bei bakterieller Sepsis im Durchschnitt 2,5 d kürzer. Diese Ergebnisse waren nicht signifikant, lassen sich jedoch evtl. dadurch erklären, dass die Mortalität bei bakterieller Sepsis signifikant höher ist als bei einer Bakteriämie. Durch einen schwereren Krankheitsverlauf kommt es somit zu einem schnelleren Versterben und somit zu einer insgesamt kürzeren Liegedauer im Krankenhaus.

4.7 Ausblick

Die Sepsis zählt zu den ältesten Krankheitsbildern der Menschheitsgeschichte, dennoch stellt sie unsere Gesellschaft weiterhin vor große Herausforderungen (Angus und van der Poll, 2013). Eine effiziente Früherkennung, welche sensitiv sowie spezifisch Patienten mit BSI und insbesondere mit einer Sepsis identifiziert, ist von großer Bedeutung. In weiteren Studien muss deshalb geklärt werden, ob die Umstellung der Diagnosekriterien der Sepsis im Rahmen der Sepsis-3 Definition 2016 zu einer Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit führt. Die Frage, welche Vor- und Nachteile sich seit der Definitionsänderung ergeben haben, kann Grundlage für folgende wissenschaftliche Arbeiten sein.

Im Rahmen der Früherkennung und Diagnosestellung bietet auch die Erregerdiagnostik Möglichkeiten zur Entwicklung. Im Kontext kritisch kranker Patienten liegt der größte Nachteil der klassischen Blutkultur in der langen Latenzzeit bis zum eindeutigen Nachweis des Erregers bzw. bis zur Testung der Resistenzen. Obwohl noch nicht klinisch etabliert, besitzen Techniken, die auf der Polymerase Ketten Reaktion (PCR) oder insbesondere Next-Generation Sequencing basieren, das Potenzial, den Erregernachweis und gleichzeitig die

Resistenztestung zu revolutionieren. Durch die verkürzte Wartezeit bis zur Initiierung einer adäquaten erregerspezifischen Therapie könnte der Behandlungserfolg bei BSI Patienten signifikant verbessert werden. Auch in diesem Zusammenhang sind weitere klinische Studien erforderlich, um die Möglichkeiten dieser neuen Technologien zu erforschen und sie im Klinikalltag erfolgreich einzusetzen.

Ebenfalls von großer Relevanz ist die weitere Erforschung von *Candida* BSI. Mit Fallzahl-stärkeren Studien könnte deren Bedeutung differenzierter abgebildet werden. Aufgrund der niedrigen Inzidenz von *Candida* BSI sind weitere Studien mit längerem Untersuchungszeitraum und größerer Kohorte notwendig, um eine bessere Vergleichbarkeit mit bakteriellen BSI zu gewährleisten. Eine engere Verlaufskontrolle der Infektion mit zusätzlichen Blutkultur-Abnahmen am bspw. dritten Tag sowie infektiologische Konsile könnten evtl. die Prognose der *Candida* BSI verbessern.

Bereits seit Anfang der 2000er Jahre gibt es zudem Bestrebungen verschiedener Forschungsgruppen eine Impfung gegen *Candida*-Infektion zu entwickeln (Yang et al., 2005; Thomas et al., 2006; Luo et al., 2011; Schmidt et al., 2012). Große Herausforderungen bestehen jedoch darin, dass die Zielgruppe von meist immunkompromittierten Patienten nur sehr schwer eine ausreichende Immunantwort auf eine Impfung entwickeln kann, um diese erfolgreich zu machen. Außerdem ist *Candida* spp. ein üblicher Kommensal des Menschen, was eine immunologische Anpassung und gegenseitige Toleranz vermuten lässt (Tso et al., 2018). Es bleibt zu hoffen, dass diese Hürden überwunden werden können und es zeitnah eine sichere Prävention gegen diese Infektionen gibt.

Im klinischen Umfeld ist vor allem die Bedeutung von ABS-Teams hervorzuheben. Insbesondere auf peripheren Stationen sind die Auswirkungen von multiresistenten Erregern bei BSI in Bezug auf die Mortalität sehr hoch. Eine in Italien durchgeführte Studie konnte zeigen, dass Sepsis-Patienten davon profitieren, wenn sie bereits frühzeitig von infektiologisch ausgebildeten Fachärzten mitbetreut werden (Viale et al., 2017). Angesichts dessen ist es angebracht, die Weiterbildung zum Erwerb der Zusatzbezeichnung „Infektiologe/in“ stärker zu bewerben, um dem wachsenden Bedarf an gut ausgebildetem Fachpersonal gerecht werden zu können. Die Anforderungen in Bezug auf das Krankheitsbild der BSI steigen mit zunehmender Resistenzentwicklung und dem demografischen Wandel. Die Etablierung eines passenden Schwerpunkts schon in der

Weiterbildung würde die Rolle der Infektiologie innerhalb der Inneren Medizin zudem stärker betonen.

Aber auch im nachstationären Verlauf ist die Prognose dieses Krankheitsbildes schlecht und die Folgen sind schwerwiegend. Dies wird deutlich durch die Ein-Jahres-Mortalität bei Überlebenden einer Sepsis, welche bis zu 43 % beträgt (Keßler et al., 2018). Es könnte daher die Überlegung interessant sein, in weiteren Studien ein Follow-up nach 6 oder 12 Monaten durchzuführen, um detaillierte wissenschaftliche Daten über Lebensqualität, psychische sowie physische Folgen nach Sepsis zu erhalten. Daraus könnte eine Verbesserung von Prävention, Früherkennung, Akuttherapie und erfolgreicher Behandlung von Langzeitfolgen resultieren. Darüber hinaus könnten so Konzepte zur Rehabilitation und mögliche Lösungsansätze zur Bewältigung von verminderter Lebensqualität erarbeitet werden.

5 Zusammenfassung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie, in welcher epidemiologische, klinische und mikrobiologische Daten von Patienten mit Blutstrominfektionen (BSI) erfasst und verglichen wurden. Sie wurde zwischen dem 11.03.2017 und dem 10.03.2018 am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH) Campus Lübeck durchgeführt. Das Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, ob am UKSH/Campus Lübeck Unterschiede bei BSI innerhalb der Gruppe der bakteriellen Erreger sowie zwischen Bakterien und *Candida* Spezies in Bezug auf Geschlechterverteilung, Infektionsherd, Komorbiditäten, Mortalität und Liegedauer existieren.

Die finale Studienkohorte bestand aus 405 (371 bakterielle und 34 *Candida* BSI) Patienten. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, die an einer durch einen grampositiven Erreger ausgelösten BSI litten, häufiger männlich und komorbider waren. Sie wiesen zudem eine höhere Mortalität sowie eine längere Krankenhausverweildauer auf im Gegensatz zu Patienten, die an einer BSI ausgelöst durch einen gramnegativen Keim litten. Eine grampositive Sepsis verlief signifikant häufiger letal im Vergleich zu einem gramnegativen auslösenden Erreger. Trotz des häufigen Auftretens von Multiresistenzen konnten keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Mortalität oder Liegedauer nachgewiesen werden. Handelte es sich um eine nosokomial erworbene BSI, waren meist gramnegative Erreger für sie verantwortlich. Auf peripheren Stationen gab es teilweise wesentliche Unterschiede bzgl. der Mortalität zwischen gramnegativen und grampositiven Erregern. Auf Intensivstationen hingegen wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet.

Bei Patienten mit *Candida* BSI konnte eine hohe Rate an non-albicans *Candida* Stämmen nachgewiesen werden. Es wurde zudem beobachtet, dass Patienten mit einer *Candida* BSI im Mittel über 5 Jahre jünger waren und eine deutlich längere Krankenhausverweildauer aufwiesen als Patienten mit bakterieller BSI. Diese Patienten wurden jedoch in der Hälfte der Fälle im Zeitraum vor der Diagnosestellung der BSI operiert.

Diese Arbeit zeigt, dass Blutstrominfektionen nach wie vor ein ernstzunehmendes Krankheitsbild darstellen. Insbesondere durch grampositive Erreger verursachte BSI sind mit einem ausgesprochen schlechten Therapieergebnis verbunden und stellen eine starke Belastung für das Gesundheitssystem dar. Neue Wege müssen bestritten werden, um eine schnelle erregerspezifische Diagnostik und Therapie zu gewährleisten. Langzeitfolgen von BSI gilt es zu erkennen und adäquat zu behandeln.

6 Literaturverzeichnis

- Alexander, B.D., Johnson, M.D., Pfeiffer, C.D., Jiménez-Ortigosa, C., Catania, J., Booker, R., Castanheira, M., Messer, S.A., Perlin, D.S., Pfaller, M.A., 2013. Increasing Echinocandin Resistance in *Candida glabrata*: Clinical Failure Correlates With Presence of FKS Mutations and Elevated Minimum Inhibitory Concentrations. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 56, 1724–1732. <https://doi.org/10.1093/cid/cit136>
- Aliyu, S., Cohen, B., Liu, J., Larson, E., 2018. Prevalence and risk factors for bloodstream infection present on hospital admission. *J. Infect. Prev.* 19, 37–42. <https://doi.org/10.1177/1757177417720998>
- Allocati, N., Masulli, M., Alexeyev, M.F., Di Ilio, C., 2013. *Escherichia coli* in Europe: An Overview. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 10, 6235–6254. <https://doi.org/10.3390/ijerph10126235>
- Almirante, B., Rodríguez, D., Park, B.J., Cuenca-Estrella, M., Planes, A.M., Almela, M., Mensa, J., Sanchez, F., Ayats, J., Gimenez, M., Saballs, P., Fridkin, S.K. et al., 2005. Epidemiology and Predictors of Mortality in Cases of *Candida* Bloodstream Infection: Results from Population-Based Surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J. Clin. Microbiol.* 43, 1829–1835. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.4.1829-1835.2005>
- Al-Tawfiq, J.A., 2007. Distribution and epidemiology of *Candida* species causing fungemia at a Saudi Arabian hospital, 1996–2004. *Int. J. Infect. Dis. IJID Off. Publ. Int. Soc. Infect. Dis.* 11, 239–244. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2006.03.003>
- Anderson, D.J., Moehring, R.W., Sloane, R., Schmader, K.E., Weber, D.J., Fowler, V.G., Smathers, E., Sexton, D.J., 2014. Bloodstream Infections in Community Hospitals in the 21st Century: A Multicenter Cohort Study. *PLoS ONE* 9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091713>
- Angele, M.K., Pratschke, S., Hubbard, W.J., Chaudry, I.H., 2014. Gender differences in sepsis. *Virulence* 5, 12–19. <https://doi.org/10.4161/viru.26982>

- Angus, D.C., Pereira, C.A.P., Silva, E., 2006. Epidemiology of severe sepsis around the world. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets* 6, 207–212.
- Angus, D.C., van der Poll, T., 2013. Severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 369, 840–851. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208623>
- Becker, K., Heilmann, C., Peters, G., 2014. Coagulase-Negative Staphylococci. *Clin. Microbiol. Rev.* 27, 870–926. <https://doi.org/10.1128/CMR.00109-13>
- Boeckel, T.P.V., Brower, C., Gilbert, M., Grenfell, B.T., Levin, S.A., Robinson, T.P., Teillant, A., Laxminarayan, R., 2015. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 112, 5649–5654. <https://doi.org/10.1073/pnas.1503141112>
- Bone, R., Balk, R., Cerra, F., 1992. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit. Care Med.* 20, 864.
- Bone, R.C., 1991. Let's agree on terminology: Definitions of sepsis. *Crit. Care Med.* 19, 973–976. <https://doi.org/10.1097/00003246-199107000-00024>
- Bösch, F., Angele, M.K., Chaudry, I.H., 2018. Gender differences in trauma, shock and sepsis. *Mil. Med. Res.* 5. <https://doi.org/10.1186/s40779-018-0182-5>
- Bouza, E., Cercenado, E., 2002. Klebsiella and enterobacter: antibiotic resistance and treatment implications. *Semin. Respir. Infect.* 17, 215–230. <https://doi.org/10.1053/srin.2002.34693>
- Bouza, E., Muñoz, P., 2008. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int. J. Antimicrob. Agents* 32 Suppl 2, S87-91. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(08\)70006-2](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(08)70006-2)
- Brown, G.D., Denning, D.W., Gow, N.A.R., Levitz, S.M., Netea, M.G., White, T.C., 2012. Hidden killers: human fungal infections. *Sci. Transl. Med.* 4, 165rv13. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004404>
- Brun-Buisson, C., Doyon, F., Carlet, J., 2012. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. *French*

- Bacteremia-Sepsis Study Group. Am. J. Respir. Crit. Care Med. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.3.8810595>
- Burnham, J.P., Lane, M.A., Kollef, M.H., 2015. IMPACT OF SEPSIS CLASSIFICATION AND MULTIDRUG RESISTANCE STATUS ON OUTCOME AMONG PATIENTS TREATED WITH APPROPRIATE THERAPY. Crit. Care Med. 43, 1580–1586. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001013>
- Castanheira, M., Woosley, L.N., Diekema, D.J., Messer, S.A., Jones, R.N., Pfaller, M.A., 2010. Low Prevalence of fks1 Hot Spot 1 Mutations in a Worldwide Collection of Candida Strains. Antimicrob. Agents Chemother. 54, 2655–2659. <https://doi.org/10.1128/AAC.01711-09>
- Cavaillon, J.-M., Annane, D., 2006. Compartmentalization of the inflammatory response in sepsis and SIRS. J. Endotoxin Res. 12, 151–170. <https://doi.org/10.1179/096805106X102246>
- Charlson, M., Wells, M.T., Ullman, R., King, F., Shmukler, C., 2014. The Charlson Comorbidity Index Can Be Used Prospectively to Identify Patients Who Will Incur High Future Costs. PLOS ONE 9, e112479. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112479>
- Charlson, M.E., Pompei, P., Ales, K.L., MacKenzie, C.R., 1987. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J. Chronic Dis. 40, 373–383.
- Cohen, J., Vincent, J.-L., Adhikari, N.K.J., Machado, F.R., Angus, D.C., Calandra, T., Jaton, K., Giulieri, S., Delaloye, J., Opal, S., Tracey, K., van der Poll, T., Pelfrene, E., 2015. Sepsis: a roadmap for future research. Lancet Infect. Dis. 15, 581–614. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)70112-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)70112-X)
- Colombo, A.L., Nucci, M., Park, B.J., Nouér, S.A., Arthington-Skaggs, B., da Matta, D.A., Warnock, D., Morgan, J., 2006. Epidemiology of Candidemia in Brazil: a Nationwide Sentinel Surveillance of Candidemia in Eleven Medical Centers. J. Clin. Microbiol. 44, 2816–2823. <https://doi.org/10.1128/JCM.00773-06>

- del Rio, A., Cervera, C., Moreno, A., Moreillon, P., Miró, J.M., 2009. Patients at risk of complications of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 48 Suppl 4, S246-253. <https://doi.org/10.1086/598187>
- Dermoumi, H., 1987. Pilze als Sepsiserreger - Ergebnisse einer multizentrischen Studie*/Fungemia Pathogens - Analysis of a Multicenter Trial. *Mycoses* 30, 349–354. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.1987.tb03627.x>
- Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V. (DGI), 2019. S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. Dtsch. Ges. Für Infekt. E V DGI.
- Dickinson, J.D., Kollef, M.H., 2011. Early and Adequate Antibiotic Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 13, 399. <https://doi.org/10.1007/s11908-011-0206-8>
- Dimitriou, G., Fouzas, S., Giormezis, N., Giannakopoulos, I., Tzifas, S., Foka, A., Anastassiou, D.E., Spiliopoulou, I., Mantagos, S., 2011. Clinical and microbiological profile of persistent coagulase-negative staphylococcal bacteraemia in neonates. *Clin. Microbiol. Infect.* 17, 1684–1690. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03489.x>
- Elzi, L., Babouee, B., Vögeli, N., Laffer, R., Dangel, M., Frei, R., Battegay, M., Widmer, A.F., 2012. How to discriminate contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci: a prospective study with 654 patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 18, E355–E361. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03964.x>
- Esper, A.M., Moss, M., Lewis, C.A., Nisbet, R., Mannino, D.M., Martin, G.S., 2006. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Crit. Care Med.* 34, 2576–2582. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000239114.50519.0E>
- European Centre for Disease Prevention and Control, 2018. External quality assessment of laboratory performance: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARSNet), 2017.

- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety Authority (EFSA), European Medicines Agency (EMA), 2017. ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals: Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report. EFSA J. 15. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4872>
- Ferrer, R., Martin-Loeches, I., Phillips, G., Osborn, T.M., Townsend, S., Dellinger, R.P., Artigas, A., Schorr, C., Levy, M.M., 2014. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit. Care Med.* 42, 1749–1755. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000330>
- Fleischmann, C., Thomas–Rueddel, D.O., Hartmann, M., Hartog, C.S., Welte, T., Heublein, S., Dennler, U., Reinhart, K., 2016. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch. Ärztebl. Int.* 113, 159–166. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0159>
- Fournier, P.E., Richet, H., 2006. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 42, 692–699. <https://doi.org/10.1086/500202>
- Freund, Y., Lemachatti, N., Krastinova, E., Laer, M.V., Claessens, Y.-E., Avondo, A., Occelli, C., Feral-Pierssens, A.-L., Truchot, J., Ortega, M., Carneiro, B., Pernet, J. et al., 2017. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *JAMA* 317, 301–308. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.20329>
- Geerdes, H.F., Ziegler, D., Lode, H., Hund, M., Loehr, A., Fangmann, W., Wagner, J., 1992. Septicemia in 980 Patients at a University Hospital in Berlin: Prospective Studies During 4 Selected Years Between 1979 and 1989. *Clin. Infect. Dis.* 15, 991–1002. <https://doi.org/10.1093/clind/15.6.991>
- Godoy, P., Tiraboschi, I.N., Severo, L.C., Bustamante, B., Calvo, B., Almeida, L.P. de, da Matta, D.A., Colombo, A.L., 2003. Species distribution and antifungal susceptibility

- profile of *Candida* spp. bloodstream isolates from Latin American hospitals. Mem. Inst. Oswaldo Cruz 98, 401–405.
- Goto, M., Al-Hasan, M.N., 2013. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 19, 501–509. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12195>
- Haase, G., 2012. Hefen, in: Suerbaum, S., Hahn, H., Burchard, G., Kaufmann, S.H.E. (Eds.), Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie, Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 601–608. https://doi.org/10.1007/978-3-642-24167-3_77
- Hall, M.J., DeFrances, C.J., 2011. Inpatient Care for Septicemia or Sepsis: A Challenge for Patients and Hospitals 8.
- Hamprecht, A., Rohde, A.M., Behnke, M., Feihl, S., Gastmeier, P., Gebhardt, F., Kern, W.V., Knobloch, J.K., Mischnik, A., Obermann, B., Querbach, C., Peter, S. et al., 2016. Colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae on hospital admission: prevalence and risk factors. J. Antimicrob. Chemother. 71, 2957–2963. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw216>
- Hayes, D., Feola, D.J., Murphy, B.S., Kuhn, R.J., Davis, G.A., 2011. Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in an adult patient with cystic fibrosis. Am. J. Health-Syst. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Health-Syst. Pharm. 68, 319–322. <https://doi.org/10.2146/ajhp100100>
- Herkel, T., Uvizl, R., Doubravská, L., Adamus, M., Gabrhelík, T., Htoutou Sedláková, M., Kolar, M., Hanulík, V., Pudová, V., Langová, K., 2016. Epidemiology of hospital-acquired pneumonia: Results of a Central European multicenter, prospective, observational study compared with data from the European region.
- Hesstvedt, L., Arendrup, M.C., Poikonen, E., Klingpor, L., Friman, V., Nordøy, I., Swedish fungal Surveillance Group Collaborators (16), 2017. Differences in epidemiology of candidaemia in the Nordic countries - what is to blame? Mycoses 60, 11–19. <https://doi.org/10.1111/myc.12535>

- Hoenigl, M., Wagner, J., Raggam, R.B., Pruessner, F., Prattes, J., Eigl, S., Leitner, E., Hoenigl, K., Valentin, T., Zollner-Schwetz, I., Grisold, A.J., Krause, R., 2014. Characteristics of Hospital-Acquired and Community-Onset Blood Stream Infections, South-East Austria. PLoS ONE 9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104702>
- Karsten, J., Heinze, H., 2016. Beatmung als Trigger für Organdysfunktion und Sepsis. Med. Klin. - Intensivmed. Notfallmedizin 111, 98–106. <https://doi.org/10.1007/s00063-015-0030-2>
- Kaukonen, K.-M., Bailey, M., Suzuki, S., Pilcher, D., Bellomo, R., 2014. Mortality Related to Severe Sepsis and Septic Shock Among Critically Ill Patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. JAMA 311, 1308. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.2637>
- Keßler, R., Sorber, M., zu Sayn-Wittgenstein, F., Schnepf, W., 2018. Nachstationärer Verlauf bei überlebter Sepsis: Eine Literaturstudie. Prävent. Gesundheitsförderung 13, 179–186. <https://doi.org/10.1007/s11553-018-0638-1>
- Kett, D.H., Azoulay, E., Echeverria, P.M., Vincent, J.-L., Extended Prevalence of Infection in ICU Study (EPIC II) Group of Investigators, 2011. Candida bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. Crit. Care Med. 39, 665–670. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318206c1ca>
- Koh, A.Y., Köhler, J.R., Cogshall, K.T., Van Rooijen, N., Pier, G.B., 2008. Mucosal damage and neutropenia are required for Candida albicans dissemination. PLoS Pathog. 4, e35. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0040035>
- KRINKO (Ed.), 2012. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 55, 1311–1354. <https://doi.org/10.1007/s00103-012-1549-5>
- Kuhns, M., Rosenberger, A., Bader, O., Reichard, U., Gross, U., Weig, M., 2015. Inzidenz der Candidämie nach gastrointestinal-chirurgischen Eingriffen in deutschen Akutkrankenhäusern. Zentralblatt Für Chir. - Z. Für Allg. Visz. Thorax- Gefäßchirurgie 140, 617–623. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1350814>

- Kullberg, B.J., Arendrup, M.C., 2015. Invasive Candidiasis. *N. Engl. J. Med.* 373, 1445–1456. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1315399>
- Lagler, H., Zeitlinger, M., 2014. Gewebepenetration von Antibiotika: Erreicht die Behandlung den Zielort? *Med. Klin. - Intensivmed. Notfallmedizin* 109, 175–181. <https://doi.org/10.1007/s00063-013-0309-0>
- Laupland, K.B., 2013. Incidence of bloodstream infection: a review of population-based studies. *Clin. Microbiol. Infect.* 19, 492–500. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12144>
- Laupland, K.B., Church, D.L., 2014. Population-Based Epidemiology and Microbiology of Community-Onset Bloodstream Infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 27, 647–664. <https://doi.org/10.1128/CMR.00002-14>
- Lenz, R., Leal, J.R., Church, D.L., Gregson, D.B., Ross, T., Laupland, K.B., 2012. The distinct category of healthcare associated bloodstream infections. *BMC Infect. Dis.* 12. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-85>
- Levy, M.M., Fink, M.P., Marshall, J.C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., Cohen, J., Opal, S.M., Vincent, J.-L., Ramsay, G., Conference for the International Sepsis Definitions, 2003. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 29, 530–538. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1662-x>
- Li, D., Xia, R., Zhang, Q., Bai, C., Li, Z., Zhang, P., 2017. Evaluation of candidemia in epidemiology and risk factors among cancer patients in a cancer center of China: an 8-year case-control study. *BMC Infect. Dis.* 17. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2636-x>
- Liu, V.X., Fielding-Singh, V., Greene, J.D., Baker, J.M., Iwashyna, T.J., Bhattacharya, J., Escobar, G.J., 2017. The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 196, 856–863. <https://doi.org/10.1164/rccm.201609-1848OC>

- Lortholary, O., Renaudat, C., Sitbon, K., Madec, Y., Denoeud-Ndam, L., Wolff, M., Fontanet, A., Bretagne, S., Dromer, F., 2014. Worrisome trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002–2010). *Intensive Care Med.* 40, 1303–1312. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3408-3>
- Lowy, F.D., 1998. *Staphylococcus aureus* infections. *N. Engl. J. Med.* 339, 520–532. <https://doi.org/10.1056/NEJM199808203390806>
- Luo, G., Ibrahim, A.S., French, S.W., Jr, J.E.E., Fu, Y., 2011. Active and Passive Immunization with rHyr1p-N Protects Mice against Hematogenously Disseminated Candidiasis. *PLOS ONE* 6, e25909. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025909>
- Marschall, J., Hildebrandt, S., Sydow, H., Nolting, H.-D., 2016. *Gesundheitsreport 2016. DAK-Gesundheit, Hamburg.*
- Martin, G.S., Mannino, D.M., Moss, M., 2006. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit. Care Med.* 34, 15–21.
- Mayr, F.B., Yende, S., Angus, D.C., 2014. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence* 5, 4–11. <https://doi.org/10.4161/viru.27372>
- Mennigen, R., Senninger, N., 2015. Gibt es ein Alterslimit für chirurgische Maßnahmen? *Zentralblatt Für Chir. - Z. Für Allg. Visz. Thorax- Gefäßchirurgie* 140, 304–311. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1328214>
- Montagna, M.T., Lovero, G., Borghi, E., Amato, G., Andreoni, S., Campion, L., Cascio, G.L., Lombardi, G., Luzzaro, F., Manso, E., Mussap, M., Pecile, P., Perin, S. et al., 2014. Candidemia in intensive care unit: a nationwide prospective observational survey (GISIA-3 study) and review of the European literature from 2000 through 2013 14.
- Moreno-Gamez, S., Hill, A.L., Rosenbloom, D.I.S., Petrov, D.A., Nowak, M.A., Pennings, P.S., 2015. Imperfect drug penetration leads to spatial monotherapy and rapid evolution of multidrug resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 112, E2874–E2883. <https://doi.org/10.1073/pnas.1424184112>
- Otto, M., 2008. Staphylococcal Biofilms. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 322, 207–228.

- Paoli, C.J., Reynolds, M.A., Sinha, M., Gitlin, M., Crouser, E., 2018. Epidemiology and Costs of Sepsis in the United States—An Analysis Based on Timing of Diagnosis and Severity Level*. Crit. Care Med. 46, 1889–1897. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003342>
- Park, S., Kelly, R., Kahn, J.N., Robles, J., Hsu, M.-J., Register, E., Li, W., Vyas, V., Fan, H., Abruzzo, G., Flattery, A., Gill, C., Chrebet, G., Parent, S.A., Kurtz, M. et al., 2005. Specific Substitutions in the Echinocandin Target Fks1p Account for Reduced Susceptibility of Rare Laboratory and Clinical Candida sp. Isolates. Antimicrob. Agents Chemother. 49, 3264–3273. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.8.3264-3273.2005>
- Paterson, D.L., Mulazimoglu, L., Casellas, J.M., Ko, W.-C., Goossens, H., Von Gottberg, A., Mohapatra, S., Trenholme, G.M., Klugman, K.P., McCormack, J.G., Yu, V.L., 2000. Epidemiology of Ciprofloxacin Resistance and Its Relationship to Extended-Spectrum -Lactamase Production in Klebsiella pneumoniae Isolates Causing Bacteremia. Clin. Infect. Dis. 30, 473–478. <https://doi.org/10.1086/313719>
- Paul, M., Bishara, J., Levcovich, A., Chowers, M., Goldberg, E., Singer, P., Lev, S., Leon, P., Raskin, M., Yahav, D., Leibovici, L., 2010a. Effectiveness and safety of colistin: prospective comparative cohort study. J. Antimicrob. Chemother. 65, 1019–1027. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq069>
- Paul, M., Shani, V., Muchtar, E., Kariv, G., Robenshtok, E., Leibovici, L., 2010b. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Appropriate Empiric Antibiotic Therapy for Sepsis. Antimicrob. Agents Chemother. 54, 4851–4863. <https://doi.org/10.1128/AAC.00627-10>
- Peleg, A.Y., Seifert, H., Paterson, D.L., 2008. Acinetobacter baumannii: Emergence of a Successful Pathogen. Clin. Microbiol. Rev. 21, 538–582. <https://doi.org/10.1128/CMR.00058-07>
- Pfaller, M.A., Andes, D.R., Diekema, D.J., Horn, D.L., Reboli, A.C., Rotstein, C., Franks, B., Azie, N.E., 2014. Epidemiology and Outcomes of Invasive Candidiasis Due to Non-albicans Species of Candida in 2,496 Patients: Data from the Prospective Antifungal

- Therapy (PATH) Registry 2004–2008. PLoS ONE 9.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101510>
- Pham, C.D., Iqbal, N., Bolden, C.B., Kuykendall, R.J., Harrison, L.H., Farley, M.M., Schaffner, W., Beldavs, Z.G., Chiller, T.M., Park, B.J., Cleveland, A.A., Lockhart, S.R., 2014. Role of FKS Mutations in *Candida glabrata*: MIC Values, Echinocandin Resistance, and Multidrug Resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 58, 4690–4696.
<https://doi.org/10.1128/AAC.03255-14>
- Playford, E.G., Nimmo, G.R., Tilse, M., Sorrell, T.C., 2010. Increasing incidence of candidaemia: long-term epidemiological trends, Queensland, Australia, 1999–2008. *J. Hosp. Infect.* 76, 46–51. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2010.01.022>
- Queenan, A.M., Pillar, C.M., Deane, J., Sahm, D.F., Lynch, A.S., Flamm, R.K., Peterson, J., Davies, T.A., 2012. Multidrug resistance among *Acinetobacter* spp. in the USA and activity profile of key agents: results from CAPITAL Surveillance 2010. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 73, 267–270.
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.04.002>
- Raith, E.P., Udy, A.A., Bailey, M., McGloughlin, S., MacIsaac, C., Bellomo, R., Pilcher, D.V., 2017. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA* 317, 290–300.
<https://doi.org/10.1001/jama.2016.20328>
- Reardon, S., 2017. Resistance to last-ditch antibiotic has spread farther than anticipated. *Nat. News.* <https://doi.org/10.1038/nature.2017.22140>
- Rhee, C., Gohil, S., Klompas, M., 2014. Regulatory Mandates for Sepsis Care - Reasons for Caution. *N. Engl. J. Med.* 370, 1673–1676. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1400276>
- Rhodes, A., Evans, L.E., Alhazzani, W., Levy, M.M., Antonelli, M., Ferrer, R., Kumar, A., Sevransky, J.E., Sprung, C.L., Nunnally, M.E., Rochwerg, B. et al., 2017. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 43, 304–377. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>

- Robert Koch-Institut, 2015. Welche Auswirkungen hat der demografische Wandel auf Gesundheit und Gesundheitsversorgung?, in: Gesundheit in Deutschland. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung. <https://doi.org/10.17886/rkipubl-2015-003-9>
- Sakr, Y., Elia, C., Mascia, L., Barberis, B., Cardellino, S., Livigni, S., Fiore, G., Filippini, C., Ranieri, V.M., 2013. The influence of gender on the epidemiology of and outcome from severe sepsis. *Crit. Care* 17, R50. <https://doi.org/10.1186/cc12570>
- Sasso, Milène, Roger, C., Sasso, Magali, Poujol, H., Barbar, S., Lefrant, J.-Y., Lachaud, L., 2017. Changes in the distribution of colonising and infecting *Candida* spp. isolates, antifungal drug consumption and susceptibility in a French intensive care unit: A 10-year study. *Mycoses* 60, 770–780. <https://doi.org/10.1111/myc.12661>
- Schmidt, C.S., White, C.J., Ibrahim, A.S., Filler, S.G., Fu, Y., Yeaman, M.R., Edwards Jr., J.E., Hennessey Jr., J.P., 2012. NDV-3, a recombinant alum-adjuvanted vaccine for *Candida* and *Staphylococcus aureus*, is safe and immunogenic in healthy adults. *Vaccine* 30, 7594–7600. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.10.038>
- Schnabel, R.M., Linssen, C.F., Guion, N., van Mook, W.N., Bergmans, D.C., 2014. *Candida* Pneumonia in Intensive Care Unit? *Open Forum Infect. Dis.* 1. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofu026>
- Seymour, C.W., Liu, V.X., Iwashyna, T.J., Brunkhorst, F.M., Rea, T.D., Scherag, A., Rubenfeld, G., Kahn, J.M., Shankar-Hari, M., Singer, M., Deutschman, C.S. et al., 2016. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315, 762–774. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0288>
- Shore, C.K., Coukell, A., 2016. Roadmap for antibiotic discovery. *Nat. Microbiol.* 1, 16083. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.83>
- Shorr, A.F., Micek, S.T., Welch, E.C., Doherty, J.A., Reichley, R.M., Kollef, M.H., 2011. Inappropriate antibiotic therapy in Gram-negative sepsis increases hospital length of stay*: *Crit. Care Med.* 39, 46–51. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181fa41a7>

- Siegmund-Schultze, N., 2015. Nosokomialinfektionen mit multiresistenten Bakterien: Acinetobacter auf dem Vormarsch [WWW Document]. Dtsch. Ärztebl. URL <https://www.aerzteblatt.de/archiv/167595/Nosokomialinfektionen-mit-multiresistenten-Bakterien-Acinetobacter-auf-dem-Vormarsch> (accessed 8.27.18).
- Simon A. Katharina, Hollander Georg A., McMichael Andrew, 2015. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc. R. Soc. B Biol. Sci.* 282, 20143085. <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.3085>
- Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G.R., Chiche, J.-D., Coopersmith, C.M. et al., 2016. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315, 801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Smith, K.J., Warnock, D.W., Kennedy, C.T., Johnson, E.M., Hopwood, V., Van Cutsem, J., Vanden Bossche, H., 1986. Azole resistance in *Candida albicans*. *J. Med. Vet. Mycol. Bi-Mon. Publ. Int. Soc. Hum. Anim. Mycol.* 24, 133–144.
- Statistisches Bundesamt, 2019. Sterbefälle und Lebenserwartung 2017 [WWW Document]. URL <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/logon?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12621-0002&zeitscheiben=16&sachmerkmal=ALT577&sachschluessel=ALTVOLL000,ALTVOLL020,ALTVOLL040,ALTVOLL060,ALTVOLL065,ALTVOLL080> (accessed 5.4.19).
- Statistisches Bundesamt (Ed.), 2015. Krankheitskosten - Fachserie 12 Reihe 7.2.1 - 2015 31.
- Stewardson, A.J., Allignol, A., Beyersmann, J., Graves, N., Schumacher, M., Meyer, R., Tacconelli, E., De Angelis, G., Farina, C., Pezzoli, F., Bertrand, X. et al., 2016. The health and economic burden of bloodstream infections caused by antimicrobial-susceptible and non-susceptible Enterobacteriaceae and *Staphylococcus aureus* in European hospitals, 2010 and 2011: a multicentre retrospective cohort study. *Eurosurveillance* 21. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.33.30319>
- Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D.L., Pulcini, C., Kahlmeter, G., Kluytmans, J., Carmeli, Y., Ouellette, M. et al., 2018. Discovery,

- research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect. Dis.* 18, 318–327. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3)
- Tal-Jasper, R., Katz, D.E., Amrami, N., Ravid, D., Avivi, D., Zaidenstein, R., Lazarovitch, T., Dadon, M., Kaye, K.S., Marchaim, D., 2016. Clinical and Epidemiological Significance of Carbapenem Resistance in *Acinetobacter baumannii* Infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 60, 3127–3131. <https://doi.org/10.1128/AAC.02656-15>
- Tarr, P., Baumann, K., Wallnöfer, A., Zimmerli, F., Maritz, D., Burri, U., Egger, M., Clerc, O., Bernasconi, E., Kovari, H., 2013. Akute Harnwegsinfektionen, Teil 1: HWI in der Praxis, in: *Swiss Medical Forum. EMH Media*, pp. 467–471.
- Thiel, P., Schmidt, K., Mueller, F., Ludewig, L., Brunkhorst, F., Gensichen, J., 2011. The Jena Sepsis Registry: a prospective observational registry for patients with severe sepsis or septic shock, supported by primary care. *Infection* S138–S139.
- Thomas, D.P., Viudes, A., Monteagudo, C., Lazzell, A.L., Saville, S.P., López-Ribot, J.L., 2006. A proteomic-based approach for the identification of *Candida albicans* protein components present in a subunit vaccine that protects against disseminated candidiasis. *PROTEOMICS* 6, 6033–6041. <https://doi.org/10.1002/pmic.200600321>
- Tortorano, A.M., Peman, J., Bernhardt, H., Klingspor, L., Kibbler, C.C., Faure, O., Biraghi, E., Canton, E., Zimmermann, K., Seaton, S., Grillot, R., Candidaemia, the E.W.G. on, 2004. Epidemiology of Candidaemia in Europe: Results of 28-Month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Hospital-Based Surveillance Study. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 23, 317–322. <https://doi.org/10.1007/s10096-004-1103-y>
- Tso, G.H.W., Reales-Calderon, J.A., Pavelka, N., 2018. The Elusive Anti-Candida Vaccine: Lessons From the Past and Opportunities for the Future. *Front. Immunol.* 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00897>
- Tubiana, S., Duval, X., Alla, F., Selton-Suty, C., Tattevin, P., Delahaye, F., Piroth, L., Chirouze, C., Lavigne, J.-P., Erpelding, M.-L., Hoen, B., Vandenesch, F. et al., 2016. The VIRSTA score, a prediction score to estimate risk of infective endocarditis and determine

- priority for echocardiography in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J. Infect.* 72, 544–553. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.02.003>
- van der Poll, T., de Boer, J.D., Levi, M., 2011. The effect of inflammation on coagulation and vice versa. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 24, 273–278. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e328344c078>
- Viale, P., Tedeschi, S., Scudeller, L., Attard, L., Badia, L., Bartoletti, M., Cascavilla, A., Cristini, F., Dentale, N., Fasulo, G., Legnani, G., Trapani, F., Tumietto, F. et al., 2017. Infectious Diseases Team for the Early Management of Severe Sepsis and Septic Shock in the Emergency Department. *Clin. Infect. Dis.* 65, 1253–1259. <https://doi.org/10.1093/cid/cix548>
- Vincent, J.-L., Marshall, J.C., Namendys-Silva, S.A., François, B., Martin-Loeches, I., Lipman, J., Reinhart, K., Antonelli, M., Pickkers, P., Njimi, H. et al., 2014. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *Lancet Respir. Med.* 2, 380–386. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70061-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70061-X)
- Wilke, M., Grube, R., 2013. Update on management options in the treatment of nosocomial and ventilator assisted pneumonia: review of actual guidelines and economic aspects of therapy. *Infect. Drug Resist.* 7, 1–7. <https://doi.org/10.2147/IDR.S25985>
- Wisplinghoff, H., Bischoff, T., Tallent, S.M., Seifert, H., Wenzel, R.P., Edmond, M.B., 2004. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 39, 309–317. <https://doi.org/10.1086/421946>
- Wisplinghoff, H., Ebbers, J., Geurtz, L., Stefanik, D., Major, Y., Edmond, M.B., Wenzel, R.P., Seifert, H., 2014. Nosocomial bloodstream infections due to *Candida* spp. in the USA: species distribution, clinical features and antifungal susceptibilities. *Int. J. Antimicrob. Agents* 43, 78–81. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.09.005>
- World Health Organization, 2017. Antibacterial agents in clinical development: an analysis of the antibacterial clinical development pipeline, including tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017 [WWW Document]. URL

<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258965/WHO-EMP-IAU-2017.11-eng.pdf?sequence=1> (accessed 8.17.18).

World Health Organization (Ed.), 2014. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

Yang, Q., Wang, L., Lu, D., Gao, R., Song, J., Hua, P., Yuan, D., 2005. Prophylactic vaccination with phage-displayed epitope of *C. albicans* elicits protective immune responses against systemic candidiasis in C57BL/6 mice. *Vaccine* 23, 4088–4096. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.07.005>

7 Anhang

7.1 Ethikvotum



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn
Prof. Dr. med. Jan Rupp
Direktor der Klinik für Infektiologie und Mikrobiologie

im Hause

nachrichtlich:
EK der Universität Tübingen, Fax: 07071/29-5965

Ethik-Kommission

Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Stellv. Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler

Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann
Tel.: +49 451 3101 1008
Fax: +49 451 3101 1024
ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 17-070
Datum: 08. März 2017

Antrag vom 28. Februar 2017

Antragsteller: Herr Prof. Dr. Rupp

Bloodstream Infection due to Multidrug-Resistant Organisms – Multicenter Study on Determinants of Clinical Outcomes: BLOOMY.COM

Sehr geehrter Herr Prof. Rupp,

am 06. März 2017 habe ich mich mit der o.g. Studie befasst. Die Prüfung bezieht sich auf folgende Unterlagen:

- Ihr Anschreiben vom 28. Februar 2017
- Basisformular vom 02. März 2017
- Studienprotokoll in der Version 01.4 vom 20. Februar 2017
- Patienteninformation und Einwilligung in der Version 01.2 vom 27. Februar 2017
- Fragebogen zur Kurzzeit-Nachverfolgung in der Version vom 08. November 2016
- Erhebungsbögen Datenbank vom 08. November 2016
- Fragebogen zur Langzeit-Nachverfolgung in der Version vom 08. November 2016
- SF 36 Fragebogen zum Gesundheitszustand
- Information Betreuer/Bevollmächtigte nicht-einwilligungsfähiger Patienten in der Version 01.2 vom 27. Februar 2017
- Information vorübergehend nicht-einwilligungsfähiger Patienten in der Version 01.2 vom 27. Februar 2017
- sowie das zustimmende Votum der federführenden Ethik-Kommission der Universität Tübingen vom 23. Januar 2017.

Die Ethik-Kommission schließt sich dem zustimmenden Votum der erstvotierenden Kommission an und bittet um Beachtung der darin gegebenen Hinweise.

Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden. Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, ist die Kommission umgehend zu benachrichtigen. Die Deklaration von Helsinki in der aktuellen Fassung fordert in § 35 dazu auf, jedes medizinische Forschungsvorhaben mit Menschen zu registrieren. Daher empfiehlt die Kommission grundsätzlich die Studienregistrierung in einem öffentlichen Register (z.B. unter www.drks.de). Die ärztliche und juristische Verantwortung des Studienleiters und der an der Studie teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß

Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Vorsitzender

7.2 Zusätzliche Tabellen

Tabelle 4: Modul Mikrobiologie

Überschrift	Abgefragte Variablen
Aktueller Einschluss in BLOOMY.COM	Fall-ID webkess Fall-ID Handelt es sich bei dem aktuellen Datensatz um einen erneuten Einschluss dieses Patienten in BLOOMY.COM?
Stammdaten	Geburtsjahr Geschlecht Datum der stationären Aufnahme
Erste positive Blutkultur	Abnahmedatum Eingangsdatum im mikrobiologischen Labor
Erwerbsart der BSI	nosokomial oder ambulant erworben?
Station bei Blutkulturabnahme	Station/Abteilung
Erster Erreger der ersten positiven Blutkultur	Studienisolatnummer Erreger Spezies Antibiogramm
Charakterisierung des Resistenzmechanismus	Betalactamase-Testung Art der Betalactamase
MRE-Status Erreger	3GCREB, CRAB, CRE, MRSA, VRE Handelt es sich um einen MRGN-Erreger?
Mono- oder polymikrobielle BSI Ergebnisse von evtl. Folgeblutkulturen (mindestens drei Tage nach der Indexblutkultur gewonnen)	Positive Folgeblutkultur vorhanden?
Ab der Indexblutkultur weitere, für mindestens einen Ziel-Organismus, positive mikrobiologische Befunde	Urinkultur, Wundabstrich, intraoperativer Abstrich, Abszesspunktat, anderes Material

Tabelle 5: Modul Tag 0

Überschrift	Abgefragte Variablen
Antibiotikatherapie vor Abnahme der Blutkultur an Tag 0	Gab es eine Antibiotikatherapie in den letzten 12 h vor Abnahme der Blutkultur an Tag 0?
Laborwerte am Tag der Blutkulturabnahme (falls an diesem Tag keine vorhanden, dann ± 2 Tage; bei mehreren Werten pro Zeitraum zählt der pathologischere Wert)	Datum Laborwerte Thrombozyten Neutrophile Granulozyten GPT/ALT Kreatinin Leukozyten CRP PCT

	Glukose LDH INR Quick (%) Herzfrequenz (Schläge pro Minute) Blutdruck (mmHg)
Pitt Bakteriämie Score (alle Kriterien wurden innerhalb von 48 Stunden vor oder am Tag der ersten positiven Blutkultur eingestuft. Der Wert mit dem jeweils höchsten Punkt-Score wurde in dieser Zeit erfasst.	Temperatur, nicht oral gemessen (z. B. rektal, aurikulär etc.) Hypotonie Mechanische Beatmung Herz-Kreislauf-Stillstand Mentaler Zustand
Charlson Komorbiditäts-Index	Herzinfarkt Herzinsuffizienz Periphere arterielle Verschlusskrankheit Demenz Cerebrovaskuläre Erkrankung Chronische Lungenerkrankung Kollagenose Gastroduodenale Ulkuskrankheit Leichte Lebererkrankung Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung Diabetes mellitus ohne Endorganschäden Diabetes mellitus mit Endorganschäden Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung Halbseitenlähmung Tumorerkrankung Metastasierter solider Tumor
Komorbiditäten außerhalb des Charlson Komorbiditäts-Index	HIV-positiv Chronisch entzündliche Darmerkrankung
Anamnese/Risikofaktoren der letzten zwei Wochen vor Abnahme der Blutkultur und/oder Fokus der BSI/Eintrittspforte des Erregers in den Blutkreislauf	Harnableitende Katheter (Blasenkatheter; Mono-J-Katheter; Doppel-J-Katheter; Urostoma (Ileum- oder Colon-Conduit) Wunddrainagen (Robinsondrainage; Easy-Flow-Drainage) Cerebrale Drainagen und Katheter (ventrikulo-peritonealer Shunt (VP-Shunt) (Liquorshunt); Ventrikulo-atrialer Shunt (VA-Shunt) (Liquorshunt); Liquorshunt außer VP-Shunt oder VA-Shunt; Externe Ventrikeldrainage (eVD); Epiduralkatheter; Tuohydrainage; Sonde zur Messung des Hirndrucks (ICP-Sonde): epidural, subdural, im Parenchym oder im Ventrikel; Ommaya-Reservoir = Rickham-Reservoir (intraventrikulär); Intraspinal drug delivery device)

Organdrainagen (Pigtail-Katheter; T-Drain; PTD/PTCD (perkutane transhepatische (Cholangio-)Drainage); Pleuradrainage = Thoraxdrainage (z. B. Bülau-Drainage etc.); andere Drainagen (z. B. Redon-Saugdrainage etc.)

Dialyse-Katheter (Hickman-Katheter (großlumiger ZVK); Shaldon-Katheter (zweilumiger Hämodialyse-Katheter); Demers-Katheter (einlumiger Hämodialyse-Katheter); Shunt zur Hämodialyse; Peritonealdialyse-Katheter (z. B. Tenckhoff-Katheter etc.)

Endotrachealtuben
(Tracheostoma/Trachealkanüle;
Beatmungsschlauch (bei mechanischer Beatmung)

Ernährungssonden (transnasale oder transorale Magensonde; PEG-Magensonde (perkutane endoskopische Gastrostomie); PJG (perkutane Jejunogastrostomie))

Parenterale Ernährung intravenös über zentralvenösen Katheter

Herzkreislaufsystem (Peripherer Venenkatheter; Peripherer Arterienkatheter; Zentraler Venenkatheter (ZVK) (Kurzzeit); Portkatheter (subkutan implantierbarer Port (Metall- oder Kunststoffreservoir)); Pulmonalarterienkatheter) Herzklappenersatz

invasive diagnostische Maßnahmen (Herzkatheter, Endoskopien)

invasive therapeutische Maßnahmen (Nierenersatzverfahren, Extracorporale Lungenersatzverfahren, Leberersatzverfahren, kardiales Assistverfahren)

Herzschrittmacher-Kabel extern

Tabelle 6: Modul Tag 3

Überschrift	Abgefragte Variablen
Fragen zur Erreichbarkeit für die Langzeit-Nachverfolgung	Hat der Patient in die Teilnahme an der Studie eingewilligt? Telefonnummer
Informationen Patient	Körpergewicht (kg) Körpergröße (cm)
Anamnese/Risikofaktoren der letzten drei Monate	Vorheriger Krankenhausaufenthalt Vorheriger Aufenthalt auf Intensivstation Vorheriger Aufenthalt in Reha-Einrichtung Vorherige chirurgische Eingriffe
Vorangegangene Antibiotikatherapie innerhalb der letzten zwei Wochen vor Abnahme der Blutkultur	Antibiotikatherapie
MRE-Nachweise in den letzten drei Monaten vor Abnahme der Blutkultur	Wurden Screenings durchgeführt? Gab es sonst MRE-Nachweise, z. B. bei Infektion? MRSA, VRE, ESBL-Bildner, 3GCREB, 3MRGN, 4MRGN nachgewiesen?
Symptome der BSI am Tag der Blutkulturabnahme	Magen- und Darm-Symptome Neurologische Symptome Respiratorische Symptome
Hat der Patient seit Aufnahme Katecholamine bekommen?	Katecholamine
Hat der Patient aktuell an Tag 3 einen Katheter?	Katheter aktuell
Hat der Patient an Tag 3 einen neuen Katheter?	Katheter neu
Pitt Bakteriämie Score (alle Kriterien wurden innerhalb von 48 Stunden vor oder am Tag der ersten positiven Blutkultur eingestuft. Der Wert mit dem jeweils höchsten Punkt-Score wurde in dieser Zeit erfasst.	Temperatur, nicht oral gemessen (z. B. rektal, aurikulär etc.) Hypotonie Mechanische Beatmung Herz-Kreislauf-Stillstand Mentaler Zustand
Andere medikamentöse Therapie zusätzlich zur Antibiotikatherapie an Tag 3	Chemotherapeutikum (Zytostatika) Cortison (systemisch) Magensäurehemmer Immunsuppressiva Immunglobuline Virostatika
Fieber Tag 3	Fieber (Temperatur > 38 °C)
Laborwerte an Tag 3 (falls an diesem Tag keine vorhanden, dann $\pm$ 2 Tage; bei mehreren Werten pro Zeitraum immer den pathologischeren Wert eintragen)	Datum Laborwerte Hb Thrombozyten Neutrophile Granulozyten

GPT/ALT
 Kreatinin
 Leukozyten
 CRP
 PCT
 Glukose
 INR
 Quick
 Herzfrequenz (Schläge pro Minute)
 Blutdruck (mmHg)

Tabelle 7: Modul Tag 7, 14, 21 usw.

Überschrift	Abgefragte Variablen
Andere medikamentöse Therapie zusätzlich zur Antibiotikatherapie an Tag 7, 14, 21 usw.	Chemotherapie (Zytostatika) Cortison (systemisch)
Fieber	Fieber (Temperatur > 38°C)
Laborwerte an Tag 7, 14, 21 usw. (falls an diesem Tag keine vorhanden, dann $\pm$ 2 Tage; bei mehreren Werten pro Zeitraum immer den pathologischeren Wert eintragen)	Hb Thrombozyten Neutrophile Granulozyten GPT/ALT Kreatinin Leukozyten CRP

Tabelle 8: Modul Antibiotikatherapie

Überschrift	Abgefragte Variablen
Antibiotikatherapie nach Blutkulturabnahme: Antibiotikum 1	Antibiotikum 1 (AB1): Name AB1: Einzeldosis in mg AB1: Wie oft pro Tag AB1: Art der Verabreichung AB1: Beginn der Antibiotikatherapie AB1: Ende der Antibiotikatherapie AB1: Grund für Beendigung der Antibiotikagabe
Antibiotikatherapie nach Blutkulturabnahme: Antibiotikum 2	Analog zu AB1
Antibiotikatherapie bei Entlassung: Antibiotikum 1	Antibiotikum 1 (AB1) Entlassung AB1: Einzeldosis in mg an Entlassung AB1: Wie oft pro Tag an Entlassung AB1: Art der Verabreichung Entlassung

	AB1: Beginn der Antibiotikatherapie Entlassung AB1: Ende der Antibiotikatherapie Entlassung Empfehlung für Dauer der Therapiefortführung bei Entlassung
Antibiotikatherapie bei Entlassung: Antibiotikum 2, 3 usw.	Analog zu AB1 Entlassung

Tabelle 9: Modul Entlassung

Überschrift	Abgefragte Variablen
Komplikationen im Verlauf der BSI	Septischer Schock Allergische Reaktion Nachweis sekundärer Herde hämatogener Streuung Verschluss eines großen Gefäßes Disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC) Organversagen Leberversagen ARDS/Lungenversagen Akutes Nierenversagen Neurologische Probleme Bewegungsprobleme Dekubitus Andere Komplikationen
Laborwerte bei Entlassung (falls an diesem Tag keine vorhanden, dann $\pm$ 2 Tage; bei mehreren Werten pro Zeitraum immer den pathologischeren Wert eintragen)	Analog zu Laborwerte an Tag 7, 14, 21 usw.
Verlegung des Patienten auf Intensivstation (ITS)	War der Patient auf der Intensivstation?
Wurde der Patienten während dieses Aufenthalts beatmet?	Dauer des ITS Aufenthalts (gesamt) Dauer der Beatmung auf ITS (gesamt) Entlassungsdatum Entlassungsort Entlassdiagnose Entlassungsstatus Letzte positive Blutkultur Anzahl positiver Blutkulturen mit mindestens einem Ziel-Organismus ab dem Datum der Indexblutkultur
Fokus der BSI bei Entlassung laut Diagnosetext	Fokus BSI bei Entlassung

Tabelle 10: Charakterisierung der bakteriellen BSI

Merkmal	Bakterielle BSI (n = 371)
Alter (Jahre), Mittelwert, (Standardabweichung)	65,3 (13,1)
Sepsis laut ärztlicher Diagnose, Anzahl (%)	211 (56,9)
Fokus der BSI, Anzahl (%)	
· urogen	120 (32,3)
· pneumogen	78 (21,0)
· abdominell	32 (8,6)
· Haut, Knochen, Weichteil	31 (8,4)
· Katheter-assoziiert	31 (8,4)
· cholangiogen	16 (4,3)
· divers	8 (2,2)
· unbekannt	55 (14,8)
Intensivaufenthalt im Verlauf der BSI, Anzahl (%)	119 (32,1)
Klinikaufenthalt (Tage), Median (IQR)	14 (8-28)
30-Tages-Mortalität, Anzahl (%)	75 (20,2)
Dauer (Tage) bis Exitus letalis nach initial positiver BK, Median (IQR)	3 (2-8)

Tabelle 11: Charakterisierung der *Candida* BSI

Merkmal	<i>Candida</i> BSI (n = 34)
Alter (Jahre), Mittelwert, (Standardabweichung)	65,2 (13,4)
Fokus der BSI, Anzahl (%)	
· abdominell	9 (26,5)
· pneumogen	5 (14,7)
· urogen	4 (11,8)
· Haut, Knochen, Weichteil	4 (11,8)
· Katheter-assoziiert	4 (11,8)
· unbekannt	8 (23,5)
Intensivaufenthalt im Verlauf der BSI, Anzahl (%)	21 (61,8)
Klinikaufenthalt (Tage), Median (IQR)	30 (22-58)
30-Tages-Mortalität, Anzahl (%)	7 (20,6)
Dauer (Tage) bis Exitus letalis nach initial positiver BK, Median (IQR)	11 (10-17)

Tabelle 12: Verteilung der bakteriellen Erreger

Merkmal, Anzahl (%)	Bakterielle BSI Erreger (n = 390)
Multiresistente Erreger	56 (14,4)
<i>Escherichia coli</i>	143 (36,7)
· 3GCREB	25 (6,4)
· 3MRGN	17 (4,4)
<i>Enterobacter</i> spp.	29 (7,4)
· 3GCREB	9 (2,3)
· 3MRGN	1 (0,3)
<i>Klebsiella</i> spp.	36 (9,2)
· 3GCREB	9 (2,3)
· 3MRGN	8 (2,1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15 (3,8)
· 3GCREB	0 (0)
· 3MRGN	0 (0)
<i>Enterococcus faecalis</i>	40 (10,3)
<i>Enterococcus faecium</i>	28 (7,2)
· VRE	3 (0,8)
<i>Staphylococcus aureus</i>	99 (25,4)
· MRSA	10 (2,6)

Tabelle 13: Erregerverteilung *Candida* spp.

Merkmal, Anzahl (%)	<i>Candida</i> BSI Erreger (n = 36)
<i>Candida albicans</i>	18 (50,0)
<i>Candida non-albicans</i>	18 (50,0)
· <i>Candida glabrata</i>	10 (27,8)
· <i>Candida krusei</i>	3 (8,3)
· <i>Candida kefyr</i>	2 (5,6)
· <i>Candida lusitanae</i>	1 (2,8)
· <i>Candida parapsilosis</i>	1 (2,8)
· <i>Candida tropicalis</i>	1 (2,8)

7.3 Fragebogen zur Kurzzeit-Nachverfolgung

BLOOMY.COM Studie

Fragebogen zur Kurzzeit-Nachverfolgung (CRF)

Patienten-ID: _____

Datum: _____

A. Patienteninformation

Erreichbarkeit für Langzeit-Nachverfolgung:

Telefonnummer: _____

Bevorzugter Tag und Uhrzeit für Telefoninterview: _____

Körpergewicht (kg): _____ Körpergröße (cm): _____

B. Fragen zur Anamnese und Risikofaktoren

Welche Symptome hatten Sie am Tag der Abnahme der Blutkultur?

Erbrechen: ☐ Übelkeit: ☐ Atemnot: ☐ Durchfall: ☐

Neurologische Symptome:

Kopfschmerzen: ☐ Bewegungsstörungen: ☐ Nackensteifheit: ☐

Bewusstseinstörung: ☐ Sensibilitätsstörungen: ☐

Gab es bereits eine Antibiotikatherapie in den letzten 12 Stunden vor der Abnahme der Blutkultur:

Ja ☐ Nein ☐ Unbekannt ☐

Wenn ja welches Antibiotikum: _____

Haben Sie in den letzten 2 Wochen Antibiotika genommen?

Ja ☐ Nein ☐ Unbekannt ☐

Welche Komorbiditäten sind bereits bekannt: _____

Waren Sie innerhalb der letzten 3 Monate vor Abnahme der Blutkultur in einem Krankenhaus?

Ja ☐ Nein ☐ Unbekannt ☐

Waren Sie innerhalb der letzten 3 Monate vor Abnahme der Blutkultur in einer Reha-Einrichtung?

Ja ☐ Nein ☐ Unbekannt ☐

Wurde bei Ihnen innerhalb der letzten 3 Monate vor Abnahme der Blutkultur ein chirurgischer Eingriff vorgenommen?

Ja ☐ Nein ☐ Unbekannt ☐

Wenn ja welcher chirurgische Eingriff: _____

Ist bei Ihnen innerhalb der letzten 3 Monate ein multiresistenter Erreger (MRE) nachgewiesen wo (Infektion oder Besiedelung z.B. durch ein Screening)?

Ja ☐ Nein ☐ Unbekannt ☐

Wenn ja:

MRSA: ☐ VRE: ☐ ESBL- Bildner: ☐ 3GCRES: ☐

3MRGN: ☐ 4MRGN: ☐

7.4 Patienteninformation und Einwilligungserklärung



Klinik für Infektiologie und Mikrobiologie

Direktor: Prof. Dr. med. Jan Rupp

Ratzeburger Allee 160

23538 Lübeck

Telefon: 0451/500-45300

Fax: 0451/ 500-45301

Patienteninformation

Studientitel

Bloodstream Infection due to Multidrug-Resistant Organisms – Multicenter Study on Determinants of Clinical Outcomes : BLOOMY.COM

(Blutstrominfektionen verursacht durch multiresistente Organismen – Multizentrische Studie über Bestimmungsgründe des Therapieerfolges)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Studien sind notwendig, um verlässliche neue medizinische Erkenntnisse zu gewinnen. Blutstrominfektionen (BSI) zählen immer noch zu den schwersten Infektionen, verursacht durch Bakterien und Pilze. Eine Blutstrominfektion, häufig auch als Sepsis bezeichnet, kann zudem erhebliche, unterschätzte, langfristige Folgen mit sekundären Auswirkungen auf verschiedene Organsysteme haben. Aktuelle Forschungsergebnisse weisen darauf hin, dass die Auswirkungen einer BSI für den Patienten weit über die ersten Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus andauern. Zudem scheint die Lebensqualität der Patienten signifikant beeinflusst zu werden. Dies ist ein deutlicher Anhaltspunkt, dass sich Therapieergebnisse für BSI nicht ausschließlich mittels kurzfristigen Indikatoren erklären lassen, sondern dass hierfür eine Langzeit-Nachverfolgung der Patienten nötig ist. Wir möchten versuchen, im Rahmen der BLOOMY.COM-Studie das Vorhandensein und den Einfluss von Langzeitfolgen von BSI bei Patienten zu ermitteln. Dafür benötigen wir von den Patienten unter anderem Informationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach einer BSI.

Wir laden Sie herzlich ein, an dieser Studie teilzunehmen!

Die Aufklärung über diese Studie erfolgt in einem ausführlichen Gespräch. Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

- wenn Sie Art und Ablauf der Studie vollständig verstanden haben,
- wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und
- wenn Sie sich über Ihre Rechte als Teilnehmer an dieser Studie im Klaren sind.

Ihre Teilnahme an dieser Studie erfolgt freiwillig. Die Ablehnung der Teilnahme oder ein vorzeitiges Ausscheiden aus dieser Studie hat keine nachteiligen Folgen für Ihre medizinische Betreuung. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie austreten.



Was ist der Zweck der Studie?

Mit dieser Studie möchten wir ermitteln, welche Risikofaktoren einen Einfluss auf das Auftreten von Langzeitfolgen bei Patienten mit BSI haben, um zukünftig optimierte personalisierte Therapiestrategien anwenden zu können.

Wie läuft die Studie ab?

Diese Studie wird in 6 Zentren (Berlin, Freiburg, Gießen, Köln, Lübeck und Tübingen) stattfinden und insgesamt circa 6000 Patienten mit BSI einschließen. Es handelt sich um eine Beobachtungsstudie bei der Ihre Therapie unbeeinflusst bleibt. Im Rahmen eines Gesprächs erhalten Sie vom Studienarzt ausführliche Informationen zu Ablauf und Ziel der Studie. Wenn Sie nach gründlicher Aufklärung und dem Lesen dieser Information bereit sind, an der Studie teilzunehmen, bitten wir Sie, dies durch Ihre Unterschrift auf der Einwilligungserklärung zu bestätigen. Es ist geplant, dass die Teilnehmer bei Einschluss einen Fragebogen ausfüllen (Aufwand circa 10 Minuten) und im Rahmen der Langzeitbegleitung ein telefonischer Kontakt (Aufwand circa 15 Minuten) durch den Studienarzt sechs Monate nach diagnostizierter BSI erfolgt. Sie werden nach einem für Sie geeigneten Tag und Uhrzeit des Kontaktes gefragt, an dem ein Telefoninterview stattfinden soll. Während des Telefoninterviews wird der Studienarzt Ihnen Fragen zum aktuellen Gesundheitsbefinden und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellen.

Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an der Studie?

Wir können dadurch erfahren, ob es bestimmte Risikogruppen von Patienten für das Auftreten von Langzeitfolgen gibt. Durch die Kenntnis dieser Risikofaktoren kann die Therapie von BSI zukünftig für diese Risikogruppen optimiert werden und Sie helfen dadurch personalisierte Therapiestrategien entwickeln zu können.

Wann wird die Studie vorzeitig beendet?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung entstehen. In diesem Fall können Sie einer Weiterverarbeitung Ihrer Daten jederzeit widersprechen und verlangen, dass alle bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten vernichtet werden.

Entstehen für die Teilnehmer Kosten?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Eine Vergütung für die Teilnahme an der Studie kann leider nicht erfolgen.

Versicherung

Die an der Durchführung der Studie beteiligten Mitarbeiter sind durch die Betriebshaftpflichtversicherung gegen Haftungsansprüche, welche aus schuldhaftem Verhalten resultieren können, versichert.



Weitere Informationen

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser Studie stehen Ihnen der Studienarzt und die unten aufgeführten Mitarbeiter gerne zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als Patient und Teilnehmer an dieser klinischen Studie betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet.

Ihre Ansprechpartner: Dr. rer. nat. Nadja Käding

Erreichbar unter: 0451 500-45343

Wenn Sie bereit sind, an der Studie teilzunehmen, möchten wir Sie nun bitten, beide Exemplare der Einwilligungserklärung zur Studie zu unterschreiben (ein unterschriebenes Exemplar verbleibt bei Ihnen für Ihre Unterlagen).

Mit den besten Wünschen für Ihre Gesundheit

Prof. Dr. med. Jan Rupp

Einwilligungserklärung für den Patienten zur Teilnahme an der Studie BLOOMY.COM

Hiermit bestätige ich, dass ich über Wesen, Bedeutung und Tragweite der geplanten Studie, Risiken und Nebenwirkungen, Komplikationen, Freiwilligkeit und Rücktrittsrecht und persönlichen Nutzen informiert wurde, weitere Fragen zu meiner Zufriedenheit beantwortet wurden und ich der Teilnahme an der Studie zustimme.

Information zum Datenschutz

Die im Rahmen dieser Studie erhobenen personenbezogenen Daten (Name, Geburtsdatum, Patienten-ID), die Gesundheits- bzw. Krankheitsdaten werden wie folgt verarbeitet: Ihre personenbezogenen Daten (Name, Geburtsdatum, Patienten-ID) werden auf der Einwilligungserklärung vermerkt. Das Original der Einwilligungserklärung wird im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein verschlossen verwahrt. Das Universitätsklinikum wird Ihre personenbezogenen Angaben nicht weitergeben.

Die im Rahmen dieser Studie erhobenen und gewonnenen Gesundheits- bzw. Krankheitsdaten und die Ergebnisse dieser Studie werden im Universitätsklinikum verschlüsselt (pseudonymisiert, d.h. mit einer Nummer versehen, ohne Initialen oder Geburtsdatum) und in Papierform sowie in elektronisch Form gespeichert. Der Schlüssel, der gebraucht wird, um diese Daten Ihren personenbezogenen Daten zuordnen zu können, ist von den übrigen Daten getrennt gespeichert und nur für gesonderte vom Leiter der Studie benannte Personen zugänglich. Der Schlüssel für die Zuordnung der Daten, sowie die Daten der schriftlichen Einwilligungserklärung (Name, Geburtsdatum, Patienten-ID) werden zwei Jahre nach Abschluss der Studie aufbewahrt und danach gelöscht. Die klinischen Daten werden zehn Jahre nach Abschluss der Studie aufbewahrt und danach gelöscht. Alle gespeicherten Angaben werden ausschließlich anonym wissenschaftlich ausgewertet und veröffentlicht. An die Öffentlichkeit werden ausschließlich zusammenfassende statistische Auswertungen weitergegeben aus denen sich keinerlei Rückschlüsse auf Ihre Person ableiten lassen. Sie können jederzeit einer Weiterverarbeitung Ihrer Daten widersprechen. In diesem Fall werden die über Sie gespeicherten personenbezogenen Angaben und Originaldokumente gelöscht bzw. vernichtet. Alle geltenden Datenschutzgesetze werden eingehalten.

Datum, Ort _____ Unterschrift des Studienteilnehmers _____

Hiermit erkläre ich, dass ich den Studienteilnehmer mündlich über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der wissenschaftlichen Untersuchung im Rahmen der o.g. Studie aufgeklärt und ihm je eine Ausfertigung der Teilnehmerinformation und Einwilligungserklärung übergeben habe.

Datum, Ort _____ Unterschrift _____

Name des aufklärenden Arztes _____

Vielen Dank und freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Jan Rupp

7.5 Patienteninformation und Einwilligungserklärung für Betreuer/Bevollmächtigte nicht-einwilligungsfähiger Patienten



UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein



Klinik für Infektiologie und Mikrobiologie

Direktor: Prof. Dr. med. Jan Rupp

Ratzeburger Allee 160

23538 Lübeck

Telefon: 0451/500-45300

Fax: 0451/ 500-45301

Information für Betreuer/ Bevollmächtigte nicht-einwilligungsfähiger Patienten

Studientitel

Bloodstream Infection due to Multidrug-Resistant Organisms – Multicenter Study on Determinants of Clinical Outcomes : BLOOMY.COM

(Blutstrominfektionen verursacht durch multiresistente Organismen – Multizentrische Studie über Bestimmungsgründe des Therapieerfolges)

Sehr geehrte Betreuerin, sehr geehrter Betreuer,

der Arzt des von Ihnen betreuten Patienten stellt Ihnen heute eine klinische Studie vor. Wir möchten Sie um Ihre Einwilligung zur Teilnahme des von Ihnen betreuten Patienten an dieser Studie entsprechend seines/ihrer mutmaßlichen Willens bitten. Nehmen Sie sich Zeit, dieses Informationsblatt sorgfältig zu lesen und sich für oder gegen eine Studienteilnahme des von Ihnen betreuten Patienten zu entscheiden. Fragen Sie Ihren Studienarzt, falls Sie etwas nicht verstehen oder mehr Informationen wünschen.

Was ist die „BLOOMY.COM“-Studie und warum wird sie durchgeführt?

Studien sind notwendig, um verlässliche neue medizinische Erkenntnisse zu gewinnen.

Blutstrominfektionen (BSI) zählen immer noch zu den schwersten Infektionen, verursacht durch Bakterien und Pilze. Eine Blutstrominfektion, häufig auch als Sepsis bezeichnet, kann zudem erhebliche, unterschätzte, langfristige Folgen mit sekundären Auswirkungen auf verschiedene Organsysteme haben. Aktuelle Forschungsergebnisse weisen darauf hin, dass die Auswirkungen einer BSI für den Patienten weit über die ersten Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus andauern. Zudem scheint die Lebensqualität der Patienten signifikant beeinflusst zu werden. Dies ist ein deutlicher Anhaltspunkt, dass sich Therapieergebnisse für BSI nicht ausschließlich mittels kurzfristigen Indikatoren erklären lassen, sondern dass hierfür eine Langzeit-Nachverfolgung der Patienten nötig ist. Wir möchten versuchen, im Rahmen der BLOOMY.COM-Studie das Vorhandensein und den Einfluss von Langzeitfolgen von BSI bei Patienten zu ermitteln. Dafür benötigen wir von den Patienten unter anderem Informationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach einer BSI.

Wir laden Sie herzlich ein, an dieser Studie teilzunehmen!

Die Aufklärung über diese Studie erfolgt in einem ausführlichen Gespräch. Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

- wenn Sie Art und Ablauf der Studie vollständig verstanden haben,



- wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und
- wenn Sie sich über Ihre Rechte als Teilnehmer an dieser Studie im Klaren sind.

Die Teilnahme an dieser Studie erfolgt freiwillig. Die Ablehnung der Teilnahme oder ein vorzeitiges Ausscheiden aus dieser Studie hat keine nachteiligen Folgen für die medizinische Betreuung. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie austreten.

Was ist der Zweck der Studie?

Mit dieser Studie möchten wir ermitteln, welche Risikofaktoren einen Einfluss auf das Auftreten von Langzeitfolgen bei Patienten mit BSI haben, um zukünftig optimierte personalisierte Therapiestrategien anwenden zu können.

Wie läuft die Studie ab?

Diese Studie wird in 6 Zentren (Berlin, Freiburg, Gießen, Köln, Lübeck und Tübingen) stattfinden und insgesamt circa 6000 Patienten mit BSI einschließen. Es handelt sich um eine Beobachtungsstudie bei der Ihre Therapie unbeeinflusst bleibt. Im Rahmen eines Gesprächs erhalten Sie vom Studienarzt ausführliche Informationen zu Ablauf und Ziel der Studie. Wenn Sie nach gründlicher Aufklärung und dem Lesen dieser Information bereit sind, an der Studie teilzunehmen, bitten wir Sie, dies durch Ihre Unterschrift auf der Einwilligungserklärung zu bestätigen. Es ist geplant, dass die Teilnehmer bei Einschluss einen Fragebogen ausfüllen (Aufwand circa 10 Minuten) und im Rahmen der Langzeitbegleitung ein telefonischer Kontakt (Aufwand circa 15 Minuten) durch den Studienarzt sechs Monate nach diagnostizierter BSI erfolgt. Sie werden nach einem für Sie geeigneten Tag und Uhrzeit des Kontaktes gefragt, an dem ein Telefoninterview stattfinden soll. Während des Telefoninterviews wird der Studienarzt Ihnen Fragen zum aktuellen Gesundheitsbefinden und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellen.

Für die Kurzzeit- und Langzeit-Nachverfolgung der Studienteilnehmer mit Blutstrominfektion sind im Detail folgende Maßnahmen und Untersuchungen notwendig:

Kurzzeit-Nachverfolgung: Nach Einwilligung des Patienten in die Studie beginnt die Kurzzeit-Nachverfolgung, hierbei werden klinische, epidemiologische und mikrobiologische Daten des Teilnehmers erfasst. Alle an der Studie teilnehmenden Personen werden daher direkt zum Start der Datenerhebung pseudonymisiert (fortlaufende Nummern). Zunächst wird mit jedem Patienten während der oben genannten Visite ein Fragebogen ausgefüllt. In diesem werden unter anderem Fragen zu Vorerkrankungen und Risikofaktoren der letzten drei Monate bis zwei Wochen vor BSI abgefragt. Anschließend werden im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes zu definierten Erfassungszeitpunkten Daten wie die Antibiotikatherapie, relevante Blutwerte, der vermutete Fokus der Infektion, Risikofaktoren für einen schwereren Verlauf der BSI und mikrobiologische Befunde erhoben und in die Studiendatenbank eingetragen.

Langzeit-Nachverfolgung: Durch die Einwilligung in die Studie stimmt der Studienteilnehmer auch der Langzeit-Nachverfolgung sechs Monate nach Abnahme der ersten positiven Blutkultur zu. Für diesen Telefonkontakt wird jeder Patient beim Ausfüllen des Fragebogens zur Kurzzeit-Nachverfolgung nach einem präferierten Wochentag und Uhrzeit zur Erreichbarkeit gefragt. In diesem Telefoninterview nach sechs Monaten werden dann Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und eventuellen Langzeitfolgen nach überstandener BSI erfragt, dies erfolgt mittels eines Fragebogens zu Langzeitfolgen nach BSI und mittels des „Short Form (36) Gesundheitsfragebogen“ für die gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Zeitaufwand für den Teilnehmer umfasst circa 15 Minuten.

Die Entnahme aller Blutproben, sowie die mikrobiologische Diagnostik der Blutkulturen erfolgt aufgrund einer klinischen Indikation. Es ist daher keine zusätzliche (studienbedingte) Venenpunktion bzw. zusätzliche Entnahme erforderlich.



Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an der Studie?

Wir können dadurch erfahren, ob es bestimmte Risikogruppen von Patienten für das Auftreten von Langzeitfolgen gibt. Durch die Kenntnis dieser Risikofaktoren kann die Therapie von BSI zukünftig für diese Risikogruppen optimiert werden und Sie helfen dadurch personalisierte Therapiestrategien entwickeln zu können.

Wann wird die Studie vorzeitig beendet?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung entstehen. In diesem Fall können Sie einer Weiterverarbeitung Ihrer Daten jederzeit widersprechen und verlangen, dass alle bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten vernichtet werden.

Entstehen für die Teilnehmer Kosten?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Eine Vergütung für die Teilnahme an der Studie kann leider nicht erfolgen.

Versicherung

Die an der Durchführung der Studie beteiligten Mitarbeiter sind durch die Betriebshaftpflichtversicherung gegen Haftungsansprüche, welche aus schuldhaftem Verhalten resultieren können, versichert.

Weitere Informationen

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser Studie stehen Ihnen der Studienarzt und die unten aufgeführten Mitarbeiter gerne zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als Patient und Teilnehmer an dieser klinischen Studie betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet.

Ihre Ansprechpartner: Dr. rer. nat. Nadja Käding

Erreichbar unter: 0451 500-45343

Wenn Sie bereit sind, an der Studie teilzunehmen, möchten wir Sie nun bitten, beide Exemplare der Einwilligungserklärung zur Studie zu unterschreiben (ein unterschriebenes Exemplar verbleibt bei Ihnen für Ihre Unterlagen).

Mit den besten Wünschen für Ihre Gesundheit

Prof. Dr. med. Jan Rupp



UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein



Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie BLOOMY.COM für volljährige (vorübergehend) nicht einwilligungsfähige Patienten durch den gesetzlichen Betreuer/in

Ich als gesetzlicher Vertreter wurde gebeten, die Erlaubnis zu Teilnahme der folgenden Person an einem medizinisch wissenschaftlichen Forschungsprojekt zu erteilen:

Name der Person:

Geburtsdatum: _ / _ / _

Ich habe die Information für Betreuer/ Bevollmächtigte nicht-einwilligungsfähiger Patienten gelesen. Ich hatte die Möglichkeit, die Informationen zu überdenken, Fragen zu stellen und die Studie zu erörtern. Meine Fragen wurden beantwortet. Ich hatte genügend Zeit, über die Teilnahme der o.g. Person zu entscheiden. Mir ist bewusst, dass eine Teilnahme vollkommen freiwillig ist. Mir ist klar, dass ich oder die mir anvertraute Person nach Wiedererlangen ihrer Einwilligungsfähigkeit die Teilnahme jederzeit beenden kann und die Gründe dafür nicht genannt werden müssen. Ich habe verstanden, dass bestimmte Personen die Studiendaten der Person einsehen können.

Hiermit bestätige ich, dass ich über Wesen, Bedeutung und Tragweite der geplanten Studie, Risiken und Nebenwirkungen, Komplikationen, Freiwilligkeit und Rücktrittsrecht und persönlichen Nutzen informiert wurde, weitere Fragen zu meiner Zufriedenheit beantwortet wurden und stimme zu, dass die oben genannte Person an dieser Studie teilnimmt.

Information zum Datenschutz

Die im Rahmen dieser Studie erhobenen personenbezogenen Daten (Name, Geburtsdatum, Patienten-ID), die Gesundheits- bzw. Krankheitsdaten werden wie folgt verarbeitet: Ihre personenbezogenen Daten (Name, Geburtsdatum, Patienten-ID) werden auf der Einwilligungserklärung vermerkt. Das Original der Einwilligungserklärung wird im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein verschlossen verwahrt. Das Universitätsklinikum wird Ihre personenbezogenen Angaben nicht weitergeben.

Die im Rahmen dieser Studie erhobenen und gewonnenen Gesundheits- bzw. Krankheitsdaten und die Ergebnisse dieser Studie werden im Universitätsklinikum verschlüsselt (pseudonymisiert, d.h. mit einer Nummer versehen, ohne Initialen oder Geburtsdatum) und in Papierform sowie in elektronisch Form gespeichert. Der Schlüssel, der gebraucht wird, um diese Daten Ihren personenbezogenen Daten zuordnen zu können, ist von den übrigen Daten getrennt gespeichert und nur für gesonderte vom Leiter der Studie benannte Personen zugänglich. Der Schlüssel für die Zuordnung der Daten, sowie die Daten der schriftlichen Einwilligungserklärung (Name, Geburtsdatum, Patienten-ID) werden zwei Jahre nach Abschluss der Studie aufbewahrt und danach gelöscht. Die klinischen Daten werden zehn Jahre nach Abschluss der Studie aufbewahrt und danach gelöscht. Alle gespeicherten Angaben werden ausschließlich anonym wissenschaftlich ausgewertet und veröffentlicht. An die Öffentlichkeit werden ausschließlich zusammenfassende statistische Auswertungen weitergegeben aus denen sich keinerlei Rückschlüsse auf Ihre Person ableiten lassen. Sie können jederzeit einer Weiterverarbeitung Ihrer Daten widersprechen. In diesem Fall werden die über Sie gespeicherten personenbezogenen Angaben und Originaldokumente gelöscht bzw. vernichtet. Alle geltenden Datenschutzgesetze werden eingehalten.

Name des gesetzlichen Vertreters:

Beziehung zum Teilnehmer:

Datum, Ort

Unterschrift des Betreuers



UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein



Ich erkläre hiermit, dass ich den gesetzlichen Vertreter vollständig zu dieser Studie aufgeklärt habe.

Sollte sich im Verlauf der Studie neue Fakten ergeben, die das Einverständnis des gesetzlichen Vertreters mit der Teilnahme beeinflussen könnten, werde ich den Teilnehmer bzw. den gesetzlichen Vertreter darüber informieren.

Datum, Ort

Unterschrift

Name des aufklärenden Arztes

Vielen Dank und freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Jan Rupp

Datenschutz

Zur Erfassung der Daten wurden die Studienteilnehmer über eine fortlaufende Nummer pseudonymisiert. Personenbezogene Daten wurden getrennt von den pseudonymisierten Studiendaten, nur für Studienmitarbeiter zugänglich, aufbewahrt.

Die Dateneingabe in die Datenbank erfolgte pseudonymisiert ohne die Möglichkeit der Rückverfolgbarkeit durch das BLOOMY.COM-Studienzentrum Tübingen.

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich den Personen danken, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit geholfen haben.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Jan Rupp für das Überlassen des Themas und für die vielen konstruktiven Ratschläge bedanken. Nicht weniger Dank gilt Dr. Nadja Käding für die hervorragende Betreuung meiner Arbeit und für die ständige Hilfsbereitschaft bei allen Fragen.

Besonders möchte ich mich außerdem bei Yannic Blum bedanken. Ich hätte mir keinen besseren Partner für diese Aufgabe vorstellen können und bin froh, ihn als Weggefährten während des Entstehungsprozesses dieser Arbeit an meiner Seite gehabt zu haben.

Vielen Dank auch an Dr. Simon Graspeuntner für die nützlichen Tipps bei der statistischen Auswertung meiner Daten.

Für das unermüdliche Korrekturlesen gilt auch besonders meinen treuen Freunden aus Lübeck und meiner Heimat Bergheim großer Dank.

Zum Schluss möchte ich mich auch bei meinen Eltern bedanken, die mir dieses Studium und damit auch das Anfertigen dieser Doktorarbeit überhaupt erst ermöglicht haben. Ihre uneingeschränkte Unterstützung und auch der Rückhalt durch meine Freunde haben mich stets bekräftigt diesen Weg zu gehen.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Matthias Kleipaß
Geburtsdatum/-ort: 19. April 1994 in Bergheim

Akademische Ausbildung:

10/2013 – 12/2020 Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck, Staatsexamen

09/2018 – 02/2019 Erasmus+ Stipendiat an der Université de Strasbourg, Frankreich

11/2019 – 10/2020 Praktisches Jahr an folgenden Kliniken:

- Innere Medizin am DRK Krankenhaus Grevesmühlen
- Chirurgie am CHU La Réunion, Frankreich und an der Sana Kliniken Lübeck GmbH
- Neurologie am Universitätsklinikum Köln

Promotion:

10/2016 – 03/2018 Anfertigung einer Dissertation in der Klinik für Infektiologie und Mikrobiologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck mit dem Titel:
Beobachtungsstudie zur Epidemiologie und dem klinischen Verlauf von Blutstrominfektionen am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein/Campus Lübeck von 2017 bis 2018
Doktorvater: Prof. Dr. med. Jan Rupp