

**Die Time to Positivity als prognostischer  
Marker bei Patienten mit Blutstrominfektion  
mit *Enterococcus spp.***

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Katharina Michelson

geboren am 03.12.1991 in Erlangen

**Gutachter\*innen:**

Erste Gutachterin: Prof. Dr. med. Bettina Löffler, Institut für Medizinische Mikrobiologie,  
Universitätsklinikum Jena

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. PH Frank Kipp, Institut für Infektionsmedizin und  
Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Jena

Dritter Gutachter: Prof. Dr.med. Oliver Kurzai, Institut für Hygiene und Mikrobiologie,  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Tag der öffentlichen Verteidigung: 01. 11. 2021

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>VIII</b>
<b>2</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>1</b>
<b>3</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>3</b>
3.1	Mikrobiologie der Enterokokken .....	3
3.1.1	Taxonomie, Aufbau und Vorkommen .....	3
3.1.2	Virulenz und Pathogenese .....	3
3.1.2.1	Adhäsine: <i>Aggregation-Substanz</i> .....	4
3.1.2.2	<i>Enterococcal surface protein</i> .....	4
3.1.2.3	<i>Cytolysin</i> .....	5
3.1.3	Antibiotika-Resistenz bei Enterokokken.....	5
3.1.3.1	Intrinsische Resistenz.....	5
3.1.3.2	Extrinsische Resistenz .....	6
3.1.4	VRE – Vancomycin-resistente Enterokokken.....	7
3.1.4.1	Resistenzmechanismus .....	7
3.1.4.2	Resistenzgene und Entstehung.....	8
3.1.4.3	Risikofaktoren für Besiedlung und Infektion.....	8
3.2	Enterokokken als Krankheitserreger .....	9
3.2.1	Epidemiologie .....	9
3.2.2	Durch Enterokokken verursachte Krankheitsbilder .....	10
3.2.2.1	Harnwegsinfektion .....	10
3.2.2.2	Infektion des Gastrointestinaltrakts .....	11
3.2.2.3	Kardiovaskuläre Infektion: Endokarditis .....	11
3.2.2.4	Haut- und Weichteilinfektion .....	12
3.3	Blutstrominfektionen durch Enterokokken.....	12
3.3.1	Definition .....	12
3.3.2	Epidemiologie .....	13

3.4	Time to positivity .....	14
3.4.1	Definition .....	14
3.4.2	Klinische Relevanz der TTP - Prognose und Diagnose .....	14
3.4.2.1	TTP als prognostisches Instrument .....	14
3.4.2.2	TTP als diagnostisches Instrument .....	15
3.4.2.3	Störgrößen .....	15
<b>4</b>	<b>Ziele der Arbeit .....</b>	<b>17</b>
<b>5</b>	<b>Methoden .....</b>	<b>18</b>
5.1	Ablauf der Untersuchung und Auswahlverfahren .....	18
5.2	Parameter .....	19
5.2.1	Grundlegende Parameter, TTP, Blutkulturen .....	19
5.2.2	Ursprung der Blutstrominfektion .....	19
5.2.3	Grunderkrankung und Komorbidität .....	20
5.2.3.1	Charlson Comorbidity Index und weitere Parameter .....	20
5.2.3.2	quick SOFA .....	22
5.2.4	Begleiterkrankungen und Laborparameter .....	22
5.2.5	Behandlung mit Antibiotika .....	23
5.3	Methodisches Vorgehen .....	23
5.3.1	Deskriptive Statistik .....	23
5.3.2	Analyse kontinuierlicher und diskreter Daten .....	23
5.3.3	Wahl eines Schwellenwertes mittels ROC, Youden Index und IQA .....	24
5.3.4	Überlebenszeitanalyse .....	24
5.3.4.1	Univariate Analyse: Kaplan-Meier Schätzer und Log-rank Test .....	24
5.3.4.2	Univariate Analyse: Cox Regressions Modell .....	25
5.3.4.3	Multivariate Analyse .....	25
<b>6</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>27</b>
6.1	BSI mit <i>Enterococcus spp.</i> .....	27
6.1.1	Deskriptive Statistik: Patientenkollektiv .....	27

6.1.1.1	Vergleich der Risikofaktoren zwischen den Spezies .....	31
6.1.2	Überlebenszeitanalyse .....	35
6.2	BSI mit <i>E. faecalis</i> .....	36
6.2.1	Deskriptive Statistik: Patientenkollektiv .....	36
6.2.1.1	Gesamte Kohorte .....	36
6.2.1.2	Entlassene versus verstorbene Patienten.....	40
6.2.2	Überlebenszeitanalyse .....	44
6.2.2.1	Youden Index, IQA, ROC Analyse .....	44
6.2.2.2	Univariate Analyse.....	51
6.2.2.2.1	Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse .....	51
6.2.2.2.2	Cox Regression.....	53
6.2.2.3	Multivariate Analyse.....	55
6.2.3	Deskriptive Statistik prognostischer Parameter .....	56
6.2.3.1	Cut-Off: TTP $\leq$ 4,35 Stunden .....	56
6.3	BSI mit VSE <sub><i>E. faecium</i></sub> .....	58
6.3.1	Deskriptive Statistik: Patientenkollektiv .....	58
6.3.1.1	Gesamte Kohorte .....	58
6.3.1.2	Entlassene versus verstorbene Patienten.....	62
6.3.2	Überlebenszeitanalyse .....	65
6.3.2.1	Youden Index, IQA, ROC Analyse .....	65
6.3.2.2	Univariate Analyse.....	68
6.3.2.2.1	Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse .....	68
6.3.2.2.2	Cox-Regression.....	73
6.3.2.3	Multivariate Analyse.....	75
6.3.3	Deskriptive Statistik der signifikanten Parameter .....	77
6.3.3.1	Cut-Off: TTP $\leq$ 10,05 Stunden .....	77
6.3.3.2	qSOFA als prognostischer Parameter .....	78
6.4	BSI mit VRE <sub><i>E. faecium</i></sub> .....	81

6.4.1	Deskriptive Statistik: Patientenkollektiv .....	81
6.4.1.1	Gesamte Kohorte .....	81
6.4.1.2	Entlassene versus verstorbene Patienten.....	84
6.4.2	Überlebenszeitanalyse .....	88
6.4.2.1	Youden Index, IQA, ROC Analyse .....	88
6.4.2.2	Univariate Analyse.....	91
6.4.2.2.1	Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse .....	91
6.4.2.2.2	Cox Regression .....	94
6.4.2.3	Multivariate Analyse.....	96
6.4.3	Deskriptive Statistik signifikanter Parameter.....	98
6.4.3.1	Antibiotikatherapie innerhalb 24 Stunden .....	98
6.4.3.2	qSOFA als prognostischer Parameter .....	99
<b>7</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>102</b>
7.1	Diskussion der Patientencharakteristika und Methoden.....	102
7.2	Diskussion der Ergebnisse .....	103
7.2.1	TTP als prognostischer Parameter für die Sterblichkeit.....	103
7.2.1.1	TTP: Median und Mittelwert .....	103
7.2.1.2	BSI mit <i>E. faecalis</i> : TTP und Cut-Off TTP $\leq$ 4,35 Stunden.....	104
7.2.1.3	BSI mit VSE <sub><i>E. faecium</i></sub> : TTP und Cut-Off TTP $\leq$ 10,05 Stunden .....	105
7.2.1.4	BSI mit VRE <sub><i>E. faecium</i></sub> : TTP und Cut-Off TTP $\leq$ 11,55 Stunden .....	106
7.2.2	TTP als diagnostischer Parameter für den Ursprung der BSI .....	109
7.2.2.1	BSI mit <i>E. faecalis</i> .....	110
7.2.2.2	BSI mit <i>E. faecium</i> .....	111
7.2.3	Weitere prognostische Parameter für die Sterblichkeit.....	112
7.2.3.1	Positiver qSOFA als prognostischer Parameter für das Outcome .....	112
7.2.3.2	Antibiotische Therapie als prognostischer Parameter.....	115
7.2.4	Nicht signifikante Parameter .....	120
7.2.4.1	Alter und Geschlecht.....	120

7.2.4.2	Komorbiditäten und Laborparameter.....	120
7.2.4.3	Ursprung der BSI.....	123
7.2.5	Entitäten: <i>E. faecalis</i> versus <i>E. faecium</i> .....	125
<b>8</b>	<b>Schlussfolgerung</b> .....	<b>128</b>
<b>9</b>	<b>Literatur- und Quellenverzeichnis</b> .....	<b>130</b>
<b>10</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>139</b>
10.1	Abbildungsverzeichnis.....	139
10.2	Tabellenverzeichnis.....	140
10.3	Ehrenwörtliche Erklärung.....	142
10.4	Danksagung.....	143

# 1 Abkürzungsverzeichnis

95%-KI .....	95%-Konfidenzintervall
AUC .....	Area under the Curve
BSI .....	Blutstrominfektion
CCI .....	Charlson Comorbidity Index
<i>E. coli</i> .....	Escherichia coli
<i>Esp</i> .....	Enterococcal Surface Protein
EUCAST .....	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
<i>Exp</i> ( $\beta$ ) .....	Effekt-Koeffizient
HR .....	Hazard Ratio
HWI .....	Harnwegsinfekt
IQA .....	Interquartilabstand
KH .....	Krankenhaus
Kliniker .....	Kliniker*innen
KRINKO .....	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
OR .....	Odds Ratio
Patient .....	Patient*innen
<i>PbP</i> .....	Penicillin-bindende Proteine
qSOFA .....	quick SOFA Score,
ROC .....	Receiver Operating Characteristics
<i>S. aureus</i> .....	Staphylococcus aureus
TTP .....	Time to Positivity
VRE .....	Vancomycin-resistente Enterokokken
VRE <sub><i>E. faecium</i></sub> .....	Vancomycin-resistenter <i>E. faecium</i>
VSE .....	Vancomycin-sensible Enterokokken
VSE <sub><i>E. faecium</i></sub> .....	Vancomycin-sensibler <i>E. faecium</i>
ZVK .....	Zentraler Venenkatheter



## 2 Zusammenfassung

*Hintergrund:* Die Time to positivity (TTP) ist definiert als die Zeit die verstreicht, ab Bebrütung der Blutkulturflasche bis zur Detektion von bakteriellem Wachstum. Eine kurze TTP kann auf eine hohe Bakterienkonzentration und einen verschärften Gesundheitsstatus des Patienten hinweisen. Dies zeigte sich bereits in Studien mit *Pseudomonas aeruginosa*, *E.coli*, sowie anderen Bakterien. Die TTP kann dabei nicht nur prognostischer Faktor bezüglich der Sterblichkeit von Patienten mit Blutstrominfektion (BSI) sein, sondern kann auch diagnostische Information bezüglich des Ursprungs der Infektion geben, wie es beispielsweise bei BSI mit *S. aureus* bestätigt wurde. In dieser Arbeit sollte die Frage geklärt werden, ob die TTP prognostische und diagnostische Größe für die Mortalität und den Ursprung der Infektion von Patienten mit BSI mit *Enterococcus spp.* (E-BSI) ist und ob es andere Risikofaktoren gibt, die die Sterblichkeit der Patienten beeinflussen.

*Material und Methoden:* Mit einer retrospektiven Studie wurde im Universitätsklinikum Jena die TTP von 244 Patienten mit monomikrobieller E-BSI von 2014 bis 2016 ausgewertet. Die eingeschlossenen Patienten erhielten zum Zeitpunkt der positiven Blutkultur keine oder eine unpassende antibiotische Therapie. Die TTP und andere Parameter wurden deskriptiv auf ihre Charakteristika untersucht. Mittels Youden Index und stündlichen Cut-Offs innerhalb des Interquartilabstands wurden Schwellenwerte der TTP bestimmt und mithilfe der Receiver Operating Characteristic, Kaplan-Meier Schätzer und Cox Regression analysiert.

*Ergebnisse:* Es zeigten sich 54 Patienten mit BSI mit *E. faecalis* und einer Sterblichkeitsrate von 16,7%, 135 Patienten mit einer BSI mit Vancomycin-sensiblen *E. faecium* ( $VSE_{E.faecium}$ ) und einer Sterblichkeitsrate von 26,7% und 55 Patienten mit einer BSI mit Vancomycin-resistenten *E. faecium* ( $VRE_{E.faecium}$ ) und einer Sterblichkeitsrate von 38,2%. Die TTP der Patienten mit BSI mit *E. faecalis* (AUC: 0,64; 95%-KI: 0,44-0,85;  $p=0,18$ ), BSI mit  $VSE_{E.faecium}$  (AUC: 0,59; 95%-KI: 0,48-0,70;  $p=0,11$ ) und BSI mit  $VRE_{E.faecium}$  (AUC: 0,50; 95%-KI: 0,34-0,66;  $p=1,00$ ) war nicht geeignet, um signifikant zwischen verstorbenen und entlassenen Patienten zu diskriminieren. Trotzdem konnte der Trend aufgezeigt werden, dass bei ansteigender Zeitdauer, die TTP ein protektiver Faktor für die Mortalität von Patienten mit BSI mit *E. faecalis* und BSI mit  $VSE_{E.faecium}$  war. Das Risiko zu versterben sank mit stündlich steigender TTP nicht signifikant um 6% (HR: 0,94; 95%-KI: 0,83-1,08;  $p=0,39$ ), bzw. 3% (HR: 0,97; 95%-KI: 0,92-1,03;  $p=0,33$ ). Eine kurze TTP ( $TTP \leq 4,35$  Stunden) zeigte bei BSI mit *E. faecalis* starke Tendenz, ein signifikanter Trennwert zwischen verstorbenen und entlassenen Patienten zu sein (AUC: 0,70; 95%-KI: 0,51-0,90;  $p=0,06$ ). Diese Patienten zeigten, ein um den

Faktor 2,73 erhöhtes Risiko, zu versterben (HR: 2,73; 95%-KI: 0,66-11,64;  $p=0,17$ ), wobei ihre Sterblichkeitsrate mit 66,7% signifikant erhöht war ( $p=0,047$ ). Bei BSI mit  $VSE_{E,faecium}$  erwies sich eine kurze TTP ( $TTP \leq 10,05$  Stunden) (AUC: 0,61; 95%-KI: 0,50-0,72;  $p=0,049$ ), als signifikanter Trennwert zwischen Verstorbenen und Entlassenen. Zwar präsentierte sich kein signifikantes Sterberisiko (HR: 1,53; 95%-KI: 0,76-3,08;  $p=0,23$ ), jedoch eine signifikant erhöhte Sterberate von 55,6% ( $p=0,02$ ). Bei BSI mit  $VRE_{E,faecium}$  erwies sich die TTP als ungeeigneter prognostischer Parameter (HR: 1,01; 95%-KI: 0,94-1,09;  $p=0,83$ ). Auch ein Cut-Off ( $TTP \leq 11,55$  Stunden) stellte weder ein signifikant erhöhtes Sterberisiko (HR: 1,24; 95%-KI: 0,53-2,92;  $p=0,63$ ), noch eine signifikant erhöhte Sterberate dar ( $p=0,59$ ). Bei Betrachtung der TTP nicht nur als prognostisches, sondern als diagnostisches Tool, konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ursprung der Infektion im kardiovaskulären System (insbesondere Endokarditis) und einer  $TTP \leq 10,5$  Stunden (AUC: 0,75; 95%-KI: 0,59-0,91;  $p=0,01$ ) bei BSI mit *E. faecalis* festgestellt werden. Andere Foci der Infektion zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit E-BSI. Die Mortalität von Patienten mit *Enterococcus spp.* war mit zwei anderen Faktoren signifikant verbunden. Zum einen stellte sich ein positiver qSOFA Score als exzellenter, signifikanter Indikator für die Sterblichkeit von Patienten mit BSI mit *E. faecium* heraus und erwies bei BSI mit  $VSE_{E,faecium}$  ein adjustiertes HR von 12,3 (95%-KI: 2,87-52,6;  $p=0,00$ ) und bei BSI mit  $VRE_{E,faecium}$  ein adjustiertes HR von 9,17 (95%-KI: 1,13-74,3;  $p=0,04$ ). Des Weiteren zeigte sich eine adäquate antibiotische Therapie als signifikant protektiver Faktor bei BSI mit *E. faecium*. Die adäquate antibiotische Therapie zu einem beliebigen Zeitpunkt während des Krankenhausaufenthalts verminderte das Risiko, bei BSI mit  $VSE_{E,faecium}$  zu versterben um 0,42 (95%-KI: 0,19-0,94;  $p=0,04$ ) und bei BSI mit  $VRE_{E,faecium}$  um 0,63.

*Schlussfolgerung:* Cut-Offs der TTP zeigten bei E-BSI eine erhöhte Sterberate, jedoch kein signifikant erhöhtes Sterberisiko. Der Cut-Off  $TTP \leq 10,5$  Stunden erwies sich als signifikanter Parameter um bei BSI mit *E. faecalis* zwischen kardiovaskulären Ursprung und Ursprung andernorts zu unterscheiden. Der qSOFA Score zeigte sich als exzellenter prognostischer Parameter zur Einschätzung des Sterberisikos bei BSI mit *E. faecium*. Eine adäquate antibiotische Therapie hatte einen signifikant protektiven Effekt bezüglich der Mortalität von Patienten mit BSI mit *E. faecium*. Darüber hinaus wurde demonstriert, dass es sich bei *E. faecalis* und *E. faecium* um zwei differenziert zu betrachtende Spezies handelte, welche unterschiedliche mikrobiologische und klinischen Eigenschaften präsentierten.

## 3 Einleitung

### 3.1 Mikrobiologie der Enterokokken

#### 3.1.1 Taxonomie, Aufbau und Vorkommen

*Enterococcus spp.* stellt eine Gattung grampositiver Kokken der Taxonomie Klasse *Bacilli* und Ordnung *Lactobacillales* dar. Sie werden der Familie der *Enterococaceae* zugeordnet und sind Katalase- und Oxidase-negative Kettenkokken. Sie verwerten Kohlenhydrate fermentativ und ihr Wachstum ist fakultativ anaerob (Gatermann, 2012; Maiwald, 2009). In der Regel verursachen Enterokokken keine  $\beta$ -Hämolyse, womit sie sich von Katalase-negativen Streptokokken unterscheiden (Gatermann, 2012). Ihre Zellwand ist eine Mureinwand und wird durch eine mehrlagige Peptidoglykan-Schicht gebildet. Somit ergibt sich der typische Aufbau grampositiver Bakterien. Meist enthält diese auch Lipoteichonsäure, das Gruppe D-Antigen, nach Lancefield (Gatermann, 2012). *Enterococcus spp.* kann sich unter verschiedenen Umweltbedingungen vermehren und wird in der Erde, im Wasser, auf Pflanzen, in Tieren und in Lebensmitteln gefunden. Das Widerstehen extremer Bedingungen wie Hitze (45 °C), hohem pH (9,6), hohen Salzkonzentrationen (6,5 % NaCl) oder Galle macht ihn resistent gegenüber äußeren Einflüssen. Enterokokken sind physiologisch Teil der gastrointestinalen Flora beim Menschen, sind aber auch bei anderen Säugetieren, Vögeln und Insekten nachzuweisen. Im intestinalen Mikrobiom des Menschen stellen sie 1-10% (Knothe & Mieth, 1961) aller Bakterien dar und präsentieren somit nur einen kleinen Anteil. Weitere physiologische Besiedlungsorte sind Haut und Vagina (Arias & Murray, 2012).

1899 wurde *Enterococcus spp.* erstmalig in der Literatur erwähnt. Initial als D-Streptokokken gehandelt, ordnete man sie 1984 einer eigenen Gruppe, den *Enterococaceae* zu (Lebreton, Willems, & Gilmore, 2014). Mehr als 30 Spezies wurden seitdem isoliert, von denen nur wenige klinische Bedeutung haben (Lebreton et al., 2014). *E. faecalis* und *E. faecium* sind die am häufigsten nachgewiesenen Enterokokken-Spezies beim Menschen. Weitere Vertreter sind *E. avium*, *E. casseliflavus*, *E. gallinarum*, *E. mundtii* und *E. durans*. (Gatermann, 2012).

#### 3.1.2 Virulenz und Pathogenese

Als Bestandteil der physiologischen Darmflora sind Enterokokken opportunistische Erreger mit relativ niedriger Virulenz. Eine durch sie hervor gerufene Infektion resultiert meist aus Überwucherung und Translokation von Krankenhaus adaptierten Antibiotika-resistenten

Stämmen (Lebreton et al., 2014). Im Gegensatz zu Streptokokken und Staphylokokken, produzieren die meisten Enterokokken keine potenten proinflammatorischen Toxine. Trotzdem verfügen sie über einige Virulenzfaktoren, die in der Genese von mit Enterokokken-assoziierten Infektionen eine Rolle spielen. Im Folgenden werden daher drei Faktoren näher erläutert:

### **3.1.2.1 Adhäsine: *Aggregation-Substanz***

Adhäsine sind multifunktionale Oberflächenproteine, sogenannte Virulenzfaktoren. Sie ermöglichen es Bakterien, an Wirtszellen anzuhafte und diese zu kolonisieren. *E. faecalis* besitzt das Adhäsine *Aggregation-Substanz*, welches durch Pheromon-abhängige Plasmide kodiert wird (Arias & Murray, 2012; Garsin et al., 2014). Die Plasmide enthalten häufig auch Antibiotika-resistente Gene, wodurch sie eine wichtige Rolle im horizontalen Transfer der Enterokokken spielen (Schlievert et al., 1998). Die Expression von *Aggregation-Substanz* führt zur Anheftung der Enterokokken an Empfängerzellen und zum konsekutiven Plasmid-Transfer durch Konjugation (Breuer, Hirt, & Dunny, 2018). Dies ermöglicht das Überleben in Neutrophilen und die Internalisierung der Enterokokken durch intestinales Epithel. Erhöhte Sterblichkeit im Zusammenhang mit Enterokokken und deren *Aggregation-Substanz* zeigte sich beispielsweise bei an Endokarditis erkrankten Tieren (Chow et al., 1993).

### **3.1.2.2 *Enterococcal surface protein***

Das *Enterococcal Surface Protein (Esp)* ist ein weiteres Oberflächenprotein und ähnelt strukturell anderen Oberflächenproteinen grampositiver Bakterien. Es trägt Transportsignalsequenzen und Sequenzen zur Anheftung an Zellwände. Sowohl *E. faecalis* als auch *E. faecium* exprimieren *Esp* auf der Zellwand (Garsin et al., 2014). Das Protein verkörpert eine Schlüsselrolle in der Formierung von Biofilm in vitro (Tendolkar, Baghdayan, Gilmore, & Shankar, 2004). Auch in vivo zeigte sich, dass beispielsweise mit *Esp*-assoziierte *E. faecalis*-Stämme in der Lage sind einen persistierenden Biofilm im Harntrakt zu bilden (Seno, Kariyama, Mitsuhashi, Monden, & Kumon, 2005), indem sie die Adhäsion der Bakterien an das Urothel begünstigen (Shankar et al., 2001). In einer Surveillance Studie von 2007, wurde *Esp* mit 76% aller Vancomycin-resistenten *E. faecium* Stämme assoziiert (Deshpande, Fritsche, Moet, Biedenbach, & Jones, 2007).

### 3.1.2.3 *Cytolysin*

*Cytolysin* wird von ungefähr 30% aller *E. faecalis*-Stämme sezerniert und wird durch Pheromon-abhängige Plasmide oder Pathogenitätsinseln kodiert (Arias & Murray, 2012). *Cytolysin* wirkt sowohl hämolytisch als auch bakteriolytisch: Es zerstört Erythrozyten, in einigen Fällen auch Thrombozyten, Neutrophile und Makrophagen (Arias & Murray, 2012). Die Virulenz von mit *Cytolysin* assoziierten *E. faecalis* Stämmen ist höher, als die der Stämme ohne den Virulenzfaktor *Cytolysin* (Ike, Hashimoto, & Clewell, 1984). In diesem Sinne bewiesen Huycke et al. eine fünffach erhöhte Sterblichkeit bei Patienten mit Blutstrominfektion (BSI) durch Enterokokken und dem Vorhandensein von *Cytolysin* gegenüber einer BSI durch Enterokokken ohne *Cytolysin* (Huycke, Spiegel, & Gilmore, 1991). In Verbindung mit *Aggregation-Substanz* wirkt *Cytolysin* synergistisch bezüglich der Biofilm-Bildung (Chow et al., 1993). Auch Garsin et al. zeigten 2001, dass die Sterblichkeit von *C.elegans*, einem Fadenwurm, durch die Besiedlung durch *Enterococcus spp.*, welcher *Cytolysin* enthielt, stieg (Garsin et al., 2001).

### 3.1.3 Antibiotika-Resistenz bei Enterokokken

Da *Enterococcus spp.* verschiedene Antibiotika-Resistenzen aufweist, kann eine Infektion eine therapeutische Herausforderung darstellen. Die Resistenzen können je nach Spezies differieren und für eine Vielzahl von Antibiotika bestehen. Es lassen sich zwei verschiedene Resistenz-Arten unterscheiden: natürliche und erworbene, bzw. intrinsische und extrinsische Resistenz. Die intrinsische Resistenz ist generell eine stabile Eigenschaft von Bakterien, welche chromosomal kodiert ist und bei allen Vertretern der Spezies zu finden ist. Die extrinsische Resistenz hingegen, wird durch eine Veränderung des Genoms erworben und kann durch Transformation, Transduktion und Konjugation weitergegeben werden, wobei sie sich auf einen bestimmten Teil der Population beschränkt (Kristich, Rice, & Arias, 2014).

#### 3.1.3.1 Intrinsische Resistenz

*Enterococcus spp.* ist intrinsisch resistent gegenüber einigen Beta-Laktamen, wobei das Ausmaß von der Beta-Laktam-Klasse und Enterokokken-Spezies abhängt. Penicilline zeigen die größte Suszeptibilität gegenüber *Enterococcus spp.*, Carbapeneme eine etwas geringere und Cephalosporine die geringste Suszeptibilität (Kristich et al., 2014). Beta-Laktam-Antibiotika wirken, indem sie mit der Peptidoglykan-Synthese von Bakterien interferieren. Sie binden an

*Penicillin-bindende Proteine (PbP)* und verhindern die Bildung einer regelrechten bakteriellen Zellwand. *E. faecalis* und *E. faecium* sind intrinsisch resistent gegenüber Cephalosporinen. Ihr *PbP*, das *Klasse-B-Penicillin bindende Protein 5 (PbP5)*, weist niedrige Affinität gegenüber Cephalosporinen auf, vergleichbar des Mechanismus der MRSA-Keime (Hanaki, Akagi, Nomura, Unemi, & Hiramatsu, 1996). Somit kann *PbP5* die Peptidoglykan-Synthese, trotz Anwesenheit des Beta-Laktams durchführen, auch wenn alle anderen *Penicillin-bindenden-Proteine* saturiert sind (Canepari, Lleo, Cornaglia, Fontana, & Satta, 1986). Dies stellt die sogenannte „Enterokokkenlücke“ dar. Gegenüber Aminoglykosiden wie Gentamicin oder Streptomycin, die mit der Proteinbiosynthese von Bakterien interferieren, wodurch fehlerhafte Proteine gebildet werden und somit u.a. die Zellwand beeinträchtigt wird, weisen sie ebenfalls eine moderate intrinsische Resistenz auf. Dies schließt eine Monotherapie mit ihnen aus. Jedoch hat die Therapie mit einem Beta-Laktam Antibiotikum plus einem Aminoglykosid eine synergistische und somit bakterizide Wirkung (Kristich et al., 2014).

### 3.1.3.2 Extrinsische Resistenz

Enterokokken sind, als Kommensale des Gastrointestinaltrakts, vielfach antibiotischen Therapien ausgesetzt. Diese Therapien können die ökologische Dynamik des Mikrobioms beeinträchtigen und dadurch Resistenzen begünstigen. Eine extrinsische Resistenz kann beispielsweise gegen das Beta-Laktam-Antibiotikum, Ampicillin, gebildet werden. Auch hier spielt das modifizierte *PbP5* bezüglich der Resistenzentwicklung eine Rolle (Kristich et al., 2014). 60-80% aller *E. faecium*-Stämme sind heutzutage Ampicillin-resistent, während nur 0,5-1% aller *E. faecalis*-Stämme eine Ampicillin-Resistenz aufweisen (Klare, Konstabel, Badstübner, Werner, & Witte, 2003). Auch Resistenzen gegen Aminoglykoside werden immer häufiger von *E. faecalis* entwickelt (Kristich et al., 2014). Eine besonders schwerwiegende Resistenz, stellt die Resistenz gegen das Glykopeptid-Antibiotikum Vancomycin dar. Hierbei ist vor allem *E. faecium* betroffen. Auch seltene andere Resistenzen, wie beispielsweise gegen Daptomycin, ein Lipopeptid-Antibiotikum, oder Linezolid, ein Oxazolidinone-Antibiotikum können auftreten. Häufig entwickeln sich diese auch als zusätzliche Resistenzen im Zuge einer antibiotischen Therapie von Vancomycin-resistenten Enterokokken (Arias & Murray, 2008; Arias et al., 2011; Sabol et al., 2005).

### 3.1.4 VRE – Vancomycin-resistente Enterokokken

2017 erstellte die Weltgesundheitsorganisation WHO erstmals eine Liste von Krankheitserregern mit Antibiotikaresistenzen, für welche priorisiert Schwerpunkt in die Forschung und Entwicklung von neuen Antibiotika gesetzt werden sollte. Der Vancomycin-resistente *E. faecium* (VRE<sub>*E. faecium*</sub>) wurde dabei als „high priority“ eingestuft (Tacconelli, Magrini, Kahlmeter, & Singh, 2017). Auch die „Infectious Disease Society of America“ (IDSA) fügte den Vancomycin-resistenten *E. faecium* zu den sogenannten ESKAPE Pathogenen (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*) hinzu, die Erreger darstellen, welche mit Antibiotikaresistenz assoziiert sind und für die neue Therapieansätze dringend benötigt werden (Boucher et al., 2009; Kristich et al., 2014). Vancomycin-resistenter *E. faecium* gehört zu den in Deutschland, gemäß § 23 Abs. 4 Infektionsschutzgesetz (IfSG), zu erfassenden Erregern (Klare et al., 2019). Die Vancomycin-Resistenz betrifft vorrangig die Spezies *E. faecium*. Vancomycin-resistente *E. faecalis*-Stämme sind nach wie vor selten (Markwart et al., 2019). 2018 erwiesen sich über 20% aller in Deutschland untersuchten *E. faecium* Isolate als resistent gegen Vancomycin, wobei lediglich 0,1% aller isolierten *E. faecalis*-Stämme eine solche Resistenz zeigten (ECDC. Surveillance Atlas of Infectious Diseases in Europe, 2018). Europaweit lag der durchschnittliche Anteil an Vancomycin-resistentem *E. faecium* bei einer Untersuchung von 2018 bei 17,3% mit steigender Tendenz (ECDC. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Stockholm: ECDC; 2019). Erstmals beschrieben wurden Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) in den 1980er Jahren. Hier wurden sie im Gastrointestinaltrakt von Tieren und Menschen isoliert, wobei eine starke Korrelation zwischen Futtermitteln mit Glykopeptiden nachgewiesen werden konnte. Der Zusatz von Glykopeptiden in der Tierzucht wurde daraufhin 1996 verboten (Arias & Murray, 2012).

#### 3.1.4.1 Resistenzmechanismus

Glykopeptide, wie Vancomycin oder Teicoplanin, sind Reserveantibiotika, die mit der Peptidoglykansynthese interferieren, indem sie Komplexe mit *D-Alanin-D-Alanin* Peptid-Termini-Vorstufen formen und dadurch die Integrität der bakteriellen Zellwand beeinträchtigen. Glykopeptid-resistente Enterokokken produzieren modifizierte Peptidoglykan-Vorläufer mit anderen Termini, wie *D-Alanin-D-Laktat* oder *D-Alanin-D-Serin*. Sie dienen immer noch als Zellwandbaustein, zeigen aber eine herabgesetzte Affinität für die

Bindung an Glykopeptide. Die alterierten Peptidoglykan-Termini sind auf mobilen genetischen Elementen kodiert und somit auch auf Wirtszellen transferierbar. Die Weitergabe auf andere Enterokokken geschieht demnach durch horizontalen Austausch oder durch Selektion nach Antibiotikagabe (Kristich et al., 2014).

### **3.1.4.2 Resistenzgene und Entstehung**

Die spezifischen Typen der Glykopeptid-Resistenz sind in Chromosomen kodiert, wodurch es Gen-Cluster gibt, die sich genotypisch und phänotypisch in verschiedene Arten untergliedern lassen (Kristich et al., 2014; Werner, Klare, Hübner, Kern, & Witte, 2008). Als bekannte Vancomycin-Gen-Cluster (*Van-Gen-Cluster*) gelten *Van A, B, C, D, E G, L*. Namensgebend ist die entsprechende Ligase, z.B. die *Van A Ligase*, die substratspezifisch *D-Laktat* und *D-Alanin* bindet. Aktuell sind besonders *Van A* und *Van B* medizinisch relevant (Klare et al., 2019). Beide Gen-Cluster sind auf Plasmiden kodiert, wodurch neben vertikalem Austausch auch ein horizontaler Genaustausch stattfinden kann. Die restlichen *Van* Gene sind chromosomal kodiert (Werner et al., 2008). *E. faecium* ist im Vergleich zu *E. faecalis* mit über 80% das häufigere Reservoir für durch *Van A*- und *Van B*-Gen-Cluster erworbene Resistenzen. *Van A*- und *Van B*-positive Isolate gehen mit einer, in den letzten Jahren, steigenden Tendenz einher (A. I. Hidron et al., 2008; Markwart et al., 2019; Werner et al., 2008).

### **3.1.4.3 Risikofaktoren für Besiedlung und Infektion**

Startpunkt und Verbreitungs-Ort der Gen-Cluster ist häufig die Mukosa des Gastrointestinaltrakts. Wie in 3.1.3.2 bereits erwähnt, kann hier durch den Einsatz von Antibiotika ein Ungleichgewicht des Mikrobioms geschaffen werden. Durch Depletion gramnegativer Erreger und Durchsetzung grampositiver Bakterien, kann es zu einer Besiedlung mit resistenten Erregern und einer darauffolgenden Infektion durch diese kommen: Dies geschieht nach dem Prinzip, dass in Abwesenheit von Antibiotika, intestinale Epithelzellen und Paneth-Zellen ein Lektin namens *REGIII Gamma* produzieren, das antimikrobielle Wirkung gegenüber grampositiven Erregern zeigt. Da die Produktion des Lektins *REGIII Gamma* wiederum abhängig von gramnegativen Bakterien ist, kann es bei Antibiotikagabe und konsekutiver Reduktion von gramnegativen Erregern, zur Unterproduktion des Lektins, sowie zur Überbesiedlung des Darms mit grampositiven VRE kommen (Arias & Murray, 2012; Kristich et al., 2014). So ist der breite Einsatz von Antibiotika wie Cephalosporinen, Metronidazol oder Vancomycin Risikofaktor für das Auftreten von Glykopeptid-resistenten



Enterokokken (Mischnik, Werner, Bender, & Mutters, 2019). Antibiotic Stewardship ist daher ein wichtiger Bestandteil eines Maßnahmenpakets, den Selektionsdruck und das Auftreten von Vancomycin-resistenten Enterokokken zu limitieren (Fishman, America, & America, 2012). Andere Risikofaktoren für nosokomiale Besiedlung und Infektion mit VRE sind naher Kontakt mit VRE besiedelten oder infizierten Patienten, sowie Krankenzimmer von Patienten mit einer solchen Besiedlung (Deshpande et al., 2007). Die nosokomiale Weitergabe kann auch durch medizinische Utensilien, Bettgestelle und Türknäufe erfolgen (Bradley & Fraise, 1996). Screening, Desinfektion, Isolierung, und andere Maßnahmen tragen somit, wie das Antibiotic Stewardship, dazu bei, die Verbreitung zu minimieren (Mischnik et al., 2019). Auch tragen Patienten mit einem bestimmten Risikoprofil eine höhere Wahrscheinlichkeit mit sich, eine Infektion mit VRE zu erleiden. Hierzu gehören Einflussgrößen wie lange Krankenhausaufenthalte, besonders auf chirurgischen Abteilungen oder Intensivstationen, Organ- und Knochenmarkstransplantationen, Patienten mit Immunsuppression, Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Nierenversagen, Hämodialyse und Dauerkatheter (Arias & Murray, 2012).

## 3.2 Enterokokken als Krankheitserreger

### 3.2.1 Epidemiologie

Das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) veröffentlichte 2019 einen Bericht über nosokomiale Infektionen auf Intensivstationen in Europa. Hier zeigte sich, dass *Enterococcus spp.* einen der häufigsten isolierten Erreger der BSI ausmachte. In Deutschland stand er, bei im Krankenhaus erworbener BSI, an zweiter Stelle, nach Koagulase-negativen Staphylokokken (ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019). Auch in einer nationalen Prävalenzstudie präsentierten sich Enterokokken in deutschen Krankenhäusern mit einem Anteil von 13,2% als zweithäufigste Erreger nosokomialer Infektionen, sogar vor *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (13,1%). Infektionen mit *Escherichia coli* (*E. coli*) betrug einen Anteil von 18,0% und waren somit häufigster Auslöser (Behnke et al., 2013). Auch in Großbritannien ähnelte die Verteilung nosokomialer Erreger dem deutschen Trend, wobei, laut National Health Service (NHS) Großbritanniens, Enterokokken mit 12% die dritthäufigsten Erreger für krankenhausbefindliche Infektionen darstellten (Alicia I Hidron et al., 2008).

Die Prävalenz von *E. faecalis* und *E. faecium* ist im Wandel. In den 1980er Jahren machte *E. faecalis* knapp 85% aller isolierten Enterokokken aus. Dies änderte sich jedoch schon in den 1990er Jahren, wobei erstmals *E. faecium* auf knapp 35% aller Isolate anstieg (Iwen et al., 1997). 2014 isolierten Kristich et al. bei schwerkranken Patienten in den USA *E. faecium* beinahe genauso oft wie *E. faecalis* (Kristich et al., 2014). In einer aktuellen deutschen retrospektiven Studie zeigte sich eine nahezu identische Fallzahl der beiden Spezies bei Isolaten aus Blutkulturen (Kramer et al., 2018). Die steigende Tendenz von *E. faecium* ist u.a. auch deswegen kritisch zu beobachten, da, wie bereits in 3.1.4.2. beschriebenen, *E. faecium* häufiger dazu neigt eine Vancomycin-Resistenz zu entwickeln (Arias & Murray, 2008; Deshpande et al., 2007; Karlowsky et al., 2004; Kramer et al., 2018).

### **3.2.2 Durch Enterokokken verursachte Krankheitsbilder**

Enterokokken können verschiedene Krankheitsbilder, wie Harnwegsinfektionen (HWI), Infektionen des Gastrointestinaltrakts, kardiovaskuläre Infektionen (hierbei v.a. die Endokarditis), Infektionen der Haut- und Weichteile, sowie Blutstrominfektionen hervorrufen.

#### **3.2.2.1 Harnwegsinfektion**

In einem Review von 2015 beschrieben Flores-Mireles et al. Enterokokken (13%), als die zweithäufigsten Erreger von komplizierten HWI nach *E.coli* (65%) (Flores-Mireles, Walker, Caparon, & Hultgren, 2015). Katheter-assoziierte HWI stellen einerseits den Großteil komplizierter HWI dar (Richards, Edwards, Culver, Gaynes, & System, 2000), zum anderen sind sie einer der häufigsten Gründe sekundärer BSI und dabei mit erhöhter Sterblichkeitsrate assoziiert (Flores-Mireles et al., 2015). Enterokokken wurden auch bei Katheter-assoziierten HWI als die zweithäufigsten bakteriellen Erreger nach *E.coli* beschrieben (Alicia I Hidron et al., 2008; Wazait et al., 2003). Die Literatur nennt als Risikofaktoren für eine Infektion der Harnwege durch Enterokokken lange Krankenhausaufenthalte, besonders die Hospitalisierung auf Intensivstationen. Hier ist, wie bereits erwähnt, auch die Wahrscheinlichkeit durch multiresistente Enterokokken, insbesondere VRE, HWI zu erleiden, erhöht (Alicia I Hidron et al., 2008; Higuaita & Huycke, 2014). Andere Risikofaktoren seien Harntrakt-Anomalien, Antibiotikaeinnahme und Immunsuppression (Alicia I Hidron et al., 2008).

### 3.2.2.2 Infektion des Gastrointestinaltrakts

Durch Enterokokken ausgelöste Infektionen des Gastrointestinaltrakts können primärer oder sekundärer Genese sein. Die primäre Peritonitis ist als spontane bakterielle Infektion ohne klaren Fokus definiert. Sie ist assoziiert mit äthyltoxischer Leberzirrhose, Aszites aber auch mit akuter Hepatitis, malignen Erkrankungen und vielen weiteren heterogenen Entitäten. Meist liegt eine Monoinfektion vor und Enterokokken wurden hier nur mit einem kleinen Anteil von 5% beschrieben (Marcus et al., 2016). Sekundäre Peritonitiden werden durch verschiedene intraabdominelle Erkrankungen ausgelöst, welche vom Gastrointestinaltrakt oder auch vom Harnweg ausgehen, indem der peritoneale Raum kontaminiert wird. Dies geschieht beispielsweise bei gastroduodenalen Ulzera, Cholezystitiden, Pankreatitiden, Appendizitiden, Divertikulitiden oder penetrierenden Traumen. Enterokokken wurden hier meist polybakteriell, d.h. als Mischinfektion aufgefunden (Marcus et al., 2016). Sartelli et al. konnten in ihren Studien zeigen, dass Enterokokken, nach den *Enterobacteriaceae*, die häufigsten aeroben, grampositiven Isolate mit 16 %, ausmachten (Sartelli et al., 2014). Bezüglich der Verteilung der Spezies konnte demonstriert werden, dass *E. faecalis* bei intraabdominell genommenen Proben etwas häufiger als *E. faecium* (9,2% versus 3,7%) auftrat (Sartelli et al., 2014). Als Risikofaktoren für eine Infektion des Gastrointestinaltrakts durch Enterokokken wurde hohes Alter und lange Krankenhausaufenthalte beschrieben (Burnett et al., 1995).

### 3.2.2.3 Kardiovaskuläre Infektion: Endokarditis

Enterokokken sind als Auslöser der infektiösen Endokarditis eine nicht zu unterschätzende Entität. In der Literatur, präsentierten sie sich nach den Staphylo- und Streptokokken, als die dritthäufigsten Erreger (Murdoch et al., 2009). Ihre Mortalitätsrate wurde dabei zwischen 20-40% beschrieben (Miro, Pericas, & del Rio, 2013). In einer Studie von 2013, zeigten Patienten mit Endokarditis, ausgelöst durch *Enterococcus spp.*, eine Sterblichkeitsrate von 28,9%, im Vergleich zu einer niedrigeren Mortalitätsrate bei Streptokokken (14,6%) und Staphylokokken (17,8%) (Chirouze et al., 2013). Als Erreger der Endokarditis wurde *E. faecalis* in der Literatur, mit über 90%, als die vorherrschende Spezies unter den Enterokokken dargestellt. *E. faecium* stellte nur einen Anteil <5% dar (Chirouze et al., 2013; Garsin et al., 2014; Miro et al., 2013). Als Risikofaktoren für eine Enterokokken-Endokarditis wurden Alter, Komorbiditäten und vorerkrankte Herzklappen beschrieben (Garsin et al., 2014; Miro et al., 2013).

### 3.2.2.4 Haut- und Weichteilinfektion

Laut Literatur repräsentieren Enterokokken durchschnittlich die dritthäufigsten Erreger (8,2%) von Haut- und Weichteilinfektionen, nach *S. aureus* (45,9%) und *Pseudomonas aeruginosa* (10,8%) (Rennie, Jones, & Mutnick, 2003). Meist werden sie zusammen mit gramnegativen Stäbchen und obligaten Anaerobiern aus Proben entnommen (Gatermann, 2012). Der Anteil von Vancomycin-resistenten Enterokokken, in Verbindung mit Haut- und Weichteilinfektionen, stieg 2004 in Nordamerika auf 14,8%, während er sich in Europa noch bei 6,3% hielt. In Lateinamerika hingegen wurde VRE noch sehr selten von Haut- und Weichteilinfektionen isoliert (Moet, Jones, Biedenbach, Stilwell, & Fritsche, 2007).

## 3.3 Blutstrominfektionen durch Enterokokken

### 3.3.1 Definition

Laut einer Definition der KRINKO (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention) von 2017, wird die BSI als eine Subsummierung aller klinischen Schweregrade von Infektionen mit Nachweis eines Infektionserregers in der Blutkultur definiert (KRINKO, 2017). Die BSI kann in eine primäre sowie sekundäre BSI untergliedert werden. Eine primäre BSI kann als Infektion mit positiver Blutkultur bei liegendem Gefäßzugang und Fehlen einer offensichtlichen Infektion an anderer Stelle definiert werden. In der Regel handelt es sich hierbei um eine Zentraler-Venenkatheter (ZVK)-assoziierte BSI (Walger, Popp, & Exner, 2013). Laut KISS (Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System des Nationalen Referenzzentrums) stellten Enterokokken in Deutschland 2017, nach den Koagulase-negativen Staphylokokken (32%), den zweithäufigsten Erreger (21%) bei ZVK-assoziierten BSI dar (NRZ. Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System; Infektionssurveillance im Modul ITS-KISS; 2017). Die primäre BSI ist, laut Literatur, zudem eine führende Komplikation von kritisch kranken Patienten (Hugonnet, Sax, Eggimann, Chevrolet, & Pittet, 2004). Eine sekundäre BSI kann als Erreger-Nachweis in der Blutkultur mit Hinweis auf einen Fokus an anderer Körperstelle definiert werden (KRINKO, 2017). Sie kann somit beispielsweise von einer kardiovaskulären Infektion, von einer Infektion des Harntrakts, von einer Infektion der Harnwege, u.v.m. stammen. Die Enterokokken-Spezies differieren hierbei in ihren Prävalenzen. In einer Studie von Noskin et al. stellte sich heraus,

dass der Harntrakt klassischer Entstehungsort der sekundären BSI durch *E. faecalis* war, während abdominelle Foci bei *E. faecium* häufiger waren (Noskin, Peterson, & Warren, 1995).

### 3.3.2 Epidemiologie

In einem Review von Goto et al. von 2013 erlitten in Europa durchschnittlich 180 pro 100 000 Patienten im Jahr eine BSI. Auch in Amerika lag die Inzidenz bei 190 Patienten (Goto & Al-Hasan, 2013). Über die letzten Jahre hinweg entwickelten sich Enterokokken, nach den Koagulase-negativen Staphylokokken (32,7%) und *S. aureus* (15,6%) zum weltweit dritt-, beziehungsweise viert-häufigsten Erreger nosokomialer BSI (DiazGranados, Zimmer, Mitchel, & Jernigan, 2005; Gastmeier, Sohr, Geffers, Behnke, & Rüden, 2007). Eine BSI, ausgelöst durch Enterokokken, verlängerte in Studien den Aufenthalt im Krankenhaus und in der Intensivstation, steigerte den Kostenanfall und erhöhte die Sterblichkeitsrate (Pittet, Tarara, & Wenzel, 1994; Richards et al., 2000; Vincent et al., 1995).

Die Häufigkeit des Auftretens von *E. faecalis* und *E. faecium* zeigte in den letzten Jahren Dynamik. In einer Langzeitstudie von 2001 bis 2014 ließ sich eine zunehmende Prävalenz von durch *E. faecium* ausgelöster BSI feststellen. *E. faecalis* verhielt sich dabei stabil (Mendes et al., 2016).

Auch die Mortalitätsrate bei BSI mit *Enterococcus spp.* unterschied sich je nach Spezies. So zeigten beispielsweise Patienten mit einer BSI mit *E. faecalis* eine Sterblichkeitsrate von 17%, im Vergleich zu einer deutlich höheren Rate bei BSI mit *E. faecium* mit 30% (Billington et al., 2014). Zudem wurde ein Unterschied in der Sterblichkeit zwischen VRE (48,9%) und VSE (19,0%) beschrieben, wobei die Mortalität bei VRE im Vergleich zu VSE sogar bis zu 30% anstieg (DiazGranados & Jernigan, 2005; Salgado & Farr, 2003). Viele bisher durchgeführten Studien differenzierten jedoch nicht genau, ob es sich bei VRE um die Spezies *E. faecalis* oder *E. faecium* handelte. Es wurde lediglich davon ausgegangen, dass eine BSI mit VRE meist durch *E. faecium* ausgelöst worden war, während Vancomycin-sensible Isolate mutmaßlich durch *E. faecalis* repräsentiert worden waren. Aufgrund der Studienlage ist daher vorherrschender Konsens, dass Vancomycin-Resistenz bei BSI mit *Enterococcus spp.* die Sterblichkeit erhöht (Chiang et al., 2017; DiazGranados et al., 2005; Prematunge et al., 2016; Salgado & Farr, 2003). Dem widersprechend konkludierten Kramer et al. in ihrer Studie von 2018, dass die Mortalität der Patienten möglicherweise weniger von der Resistenzlage als von der Spezies und den Komorbiditäten der Patienten abhängt (Kramer et al., 2018).

## 3.4 Time to positivity

### 3.4.1 Definition

Die Time to positivity (TTP) ist definiert als die Zeit, die verstreicht, ab Bebrütung der Blutkulturflasche bis zur Detektion von bakteriellem Wachstum. Blutkulturen werden durch ein Bebrütungssystem, beispielsweise *Bactec*, bebrütet. Das System detektiert das Wachstum der Bakterien, indem es die CO<sub>2</sub> Produktion durch einen Fluoreszenz-Sensor alle zehn Minuten misst. Durch ein automatisches Alarmsignal gibt das System eine positive Blutkultur zu erkennen (Matthias Willmann et al., 2013). Das zeitliche Ausmaß bis zur positiven Blutkultur hängt grundsätzlich von der Art des Erregers ab. So unterscheidet sich beispielsweise *E.coli* mit einem schnellen Wachstum (mediane TTP=11,97 Stunden) von *Candida*, mit einem langsamen Wachstum (mediane TTP=61,62 Stunden). *Enterococcus spp.* befindet sich im mittleren Bereich mit einer medianen TTP von 15,50 Stunden (Ning, Hu, Yao, & Bo, 2016).

### 3.4.2 Klinische Relevanz der TTP - Prognose und Diagnose

#### 3.4.2.1 TTP als prognostisches Instrument

Die TTP kann zur Prognose-Bestimmung von Patienten mit BSI eingesetzt werden. Eine kurze TTP steht für eine hohe Konzentration von Bakterien im Inokulum. So fanden Rogers et al. heraus, dass bei einer Verzehnfachung der Konzentration der Bakterien in der Impfkultur, die TTP um den Faktor 1,5 sank (Rogers & Oppenheim, 1998). In diesem Sinne weist eine kurze TTP auf eine erhöhte Bakterienlast und einen verschärften Gesundheitsstatus des Patienten hin. Dies wurde in der Literatur mehrfach beschrieben: Eine TTP $\leq$ 17 Stunden bei BSI mit *S. aureus* zeigte ein schlechteres Outcome für Patienten als eine TTP $>$ 17 Stunden (Li et al., 2019). Im Einklang hierzu steht eine Studie von Willmann et al., bei der sich eine TTP $\leq$ 18 Stunden als Schwellenwert für erhöhte Mortalität bei BSI mit *Pseudomonas aeruginosa* ergab (Matthias Willmann et al., 2013). Dementsprechend ließ sich die These auch bei BSI mit *Klebsiella pneumoniae* erhärten, bei welcher ein kurze TTP mit einem signifikant erhöhtem Risiko zu versterben verbunden war (C.-H. Liao et al., 2009). Palmer et al. zeigten, dass sich bei BSI mit gram-negativen Bakterien das Sterberisiko pro stündlicher Absenkung der TTP um 10% erhöhte (Palmer, Palavecino, Johnson, Ohl, & Williamson, 2013). Wichtig ist, dass auch Abweichungen beschrieben wurden. So wies eine TTP $<$ 16,3 Stunden bei *Enterobacter*-BSI signifikant auf Sepsis und Mortalität hin, ein Cut-Off oberhalb dieses Schwellenwerts, bei 20,2 Stunden, konnte jedoch das Risiko zu versterben mit noch höherer Sensitivität von 90% voraussagen (Ning et al., 2016). Kim et al. stellten fest, dass bei BSI mit *S. aureus* eine TTP $<$ 12

Stunden, allerdings auch eine TTP > 48 Stunden mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden war (J. Kim, Gregson, Ross, & Laupland, 2010).

### 3.4.2.2 TTP als diagnostisches Instrument

Diagnostisch kann die TTP ein wertvoller Parameter bezüglich des Ursprungs der Infektion sein. Wie in 3.4.2.1 bereits erwähnt, kann die TTP als Marker für die Bakterienlast der BSI verwendet werden (Blot et al., 1998). Bei Untersuchungen mit *Staphylococcus epidermidis* zeigte sich, dass sich die TTP invers gegenüber der Bakteriendichte verhält. Somit kann man bei kurzer TTP von einer schweren Infektion ausgehen (Haimi-Cohen, Vellozzi, & Rubin, 2002). Eine primäre, Katheter-assoziierte, endovaskuläre Infektion kann mit Hilfe der TTP von einem Ursprung anderer Genese mittels Berechnung unterschieden werden. Ist die TTP der Blutkultur, abgenommen aus dem Katheter-System, kürzer als die TTP der peripher abgenommenen Blutkultur, so spricht dies für eine endovaskuläre Infektion des zentralen Zugangs. Blot et al. zeigten, dass eine Differenz der TTPs von 120 Minuten zwischen zentral und peripher abgenommener Blutkultur für eine Infektion des zentralen Katheters sprach. Korrespondierend dazu, wies ein zeitlicher Unterscheid von nur 75 Minuten auf einen Infektionsort anderen Ursprungs hin. (Blot et al., 1998). Dies zeigten auch Rogers et al. durch eine signifikante Verzögerung der TTP zwischen zentraler und peripherer TTP bei Katheter-assoziiierter BSI mit Koagulase-negativen Staphylokokken (Rogers & Oppenheim, 1998). Andere Studien wiesen auf eine Verbindung zwischen TTP und sekundärem Ursprungort der BSI hin. In Studien mit *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus* und *E. coli* war die TTP mit dem Ursprung der BSI der Patienten verbunden. So prognostizierte eine TTP ≤ 8 Stunden bei BSI mit *E. coli* einen Ursprungsort außerhalb des Harntrakts als wahrscheinlich. Eine TTP ≤ 13 Stunden, gab den Hinweis auf einen endovaskulären Ursprung der Infektion bei BSI mit *S. aureus* (Martinez et al., 2007). Dies wurde durch eine weitere Studie bei BSI mit *S. aureus* bekräftigt, wobei eine TTP ≤ 14 Stunden für eine endovaskuläre Infektion sprach (Khatib et al., 2005).

### 3.4.2.3 Störgrößen

Die Länge der TTP kann durch einige Faktoren verfälscht werden. Hierbei sind beispielsweise der zeitliche Abstand zwischen dem Abnehmen der Blutkultur und deren Eintreffen in der Mikrobiologie, sowie Verzögerungen bei der Bebrütung zu nennen. Zudem wirken laufende Antibiotikabehandlungen bei Abnahme der Blutkultur Wachstums-inhibierend und führen somit zur Verzögerung der TTP. Auch die Menge an Inokulum, mit welchem die

Blutkulturflasche beimpft wird, kann die primitive Länge der TTP beeinflussen, da sich bei vermehrtem Material auch die Konzentration von Bakterien ändert. Auch die Kontamination durch andere Erreger im Blutkreislauf, eine nicht gründlich ausgeführte Hautdesinfektion bei Blutabnahme oder eine bereits zuvor bebrütete Blutkulturflasche, können Quellen der Verfälschung der nativen TTP darstellen.



## 4 Ziele der Arbeit

In Anbetracht der hohen Sterblichkeitsraten bei E-BSI und dem immer größer werdenden Problem von Antibiotikaresistenz bei *Enterococcus spp.* ist die Suche nach frühen Deeskalations-Strategien und effektiven Identifikationsmaßnahmen von Risiko-Patienten eine wichtige Voraussetzung für ein positives Outcome der Patienten. Aus diesem Grund wurde die TTP als mikrobiologische Größe ausgewählt, um neue Möglichkeiten bezüglich der Behandlung und Therapie von Patienten mit BSI mit *Enterococcus spp.* zu erforschen und zu erkennen.

In der vorliegenden Arbeit soll daher die Frage beantworten, ob die TTP eine prognostische Größe für die Mortalität von Patienten mit BSI mit *Enterococcus spp.* ist, wobei neben der TTP auch andere Risikofaktoren für die Sterblichkeit beleuchtet werden sollen. Auch die diagnostische Wertigkeit der TTP bei BSI mit *Enterococcus spp.* soll beurteilt werden. Die Spezies *E. faecalis* und *E. faecium*, differenziert für Vancomycin-sensiblen *E. faecium* ( $VSE_{E.faecium}$ ) und Vancomycin-resistenten *E. faecium* ( $VRE_{E.faecium}$ ), sollen dabei separat in einer retrospektiven Kohortenstudie betrachtet und analysiert.

## 5 Methoden

### 5.1 Ablauf der Untersuchung und Auswahlverfahren

Es wurde eine retrospektive monozentrische Kohortenstudie im Universitätsklinikum Jena im Zeitraum vom 01.01.2014 bis 31.12.2016 durchgeführt. Dabei wurden sämtliche Blutkulturen aus peripheren und zentralvenösen Zugängen aller Patienten, die in dieser Zeitspanne hospitalisiert waren, untersucht. Evaluiert wurde die kürzeste TTP der Blutkulturen aller Patienten, die einen positiven Nachweis mit *Enterococcus spp.* aufwiesen, welche aus Daten des mikrobiologischen Informationssystems *Swizzlab* der Medizinischen Mikrobiologie Jena entnommen wurden. Patienten verfügten über mindestens zwei Blutkulturen, welche sich aus einer aeroben und einer anaeroben Probe zusammensetzten. Die Anzahl an Blutkulturen variierte je nach Patientenfall, wobei höchstens acht Blutkulturen zur Analyse eines Patienten verfügbar waren. Die Abnahme des Blutes erfolgte durch das klinische Personal. Die anschließende Analyse der Blutkulturen fand im Institut für medizinische Mikrobiologie des Universitätsklinikum Jena mittels des Bebrütungssystems *Bactec FX (s.o)* statt. Die Antibiotikaempfindlichkeitsprüfung wurde mittels *VITEK-2 (BioMerieux, Frankreich)* durchgeführt. Mehrfach positive Blutkulturen innerhalb eines Krankenhausaufenthalts eines Patienten wurden im Rahmen dieser Untersuchung nur einmal registriert. Bei polymikrobieller Kontamination wurde die TTP von *Enterococcus spp.* nur gewertet, wenn die Anzahl der positiven Blutkulturen mit Enterokokken die Anzahl anderer positiver Erregernachweise übertraf. Beispielsweise wurden drei von vier positiven Blutkulturen mit Enterokokken in die Analyse eingeschlossen, während die Blutkultur mit anderen Erregern als „nicht einflussnehmende Kontamination“ gewertet wurde. Im Gegensatz dazu, wurden Patienten mit vier Blutkulturen, von denen zwei mit *Enterococcus spp.* und zwei mit anderen Erregern infiziert waren, ausgeschlossen. Zur Kollektion relevanter Patientendaten wurden die Patienteninformationssysteme *SAP*, *Lauris* und *Copra* verwendet, wobei Arztbriefe und weitere, dort zu findende, Dokumente eingesehen wurden. Fälle mit unvollständiger, bzw. nicht nachvollziehbarer Dokumentation wurden ausgeschlossen.

## 5.2 Parameter

### 5.2.1 Grundlegende Parameter, TTP, Blutkulturen

Als grundlegende Parameter wurden das Geschlecht, das Geburtsdatum, das Datum der Aufnahme, der Abnahme der Blutkultur, die Entlassung, der Sterbezeitpunkt, die Intensivpflichtigkeit und die darauffolgende Verlegung auf Normalstation ermittelt. Zur näheren Analyse wurde die Anzahl an positiven Blutkulturflaschen mit Enterokokken insgesamt, die Anzahl an polymikrobiellen Blutkulturen, die Anzahl an monomikrobiellen Blutkulturen mit Enterokokken und die Anzahl an monomikrobiellen Blutkulturen mit anderen Erregern außer Enterokokken notiert. Es wurde gesondert zwischen *E. faecalis*,  $VSE_{E.faecium}$  und  $VRE_{E.faecium}$  unterschieden. Vancomycin-resistenter *E. faecalis* trat in der vorliegenden Arbeit nicht auf. Als TTP wurde die kürzeste gemessene Zeit der positiven Blutkulturflasche aller Blutkulturflaschen des ersten positiven Nachweises von Enterokokken während des Krankenhausaufenthalts ausgewählt. Falls es sich um eine polymikrobielle Blutkultur handelte, aber, laut der in 5.1. beschriebenen Definition, die Analyse miteingeschlossen wurde, wurde die nächst kürzere TTP der reinen Blutkultur mit Enterokokken ausgewertet.

### 5.2.2 Ursprung der Blutstrominfektion

Bei Ursprung der BSI wurde zwischen primärer und sekundärer BSI unterschieden. „Primär“ wurde als unbekannter Ursprung oder als Infektion, endovaskulären Ursprungs entsprechend der KRINKO bewertet (KRINKO, 2017). Bei Ursprung mit sekundärer Genese wurde zusätzlich zwischen kardiovaskulärem Ursprung, Ursprung im Harntrakt, Ursprung im Gastrointestinaltrakt oder Ursprung mit Fokus der Haut und Weichteile differenziert. Als kardiovaskulär wurde Endokarditis, „alles Sonstige außer Endokarditis“ oder „unklar“ protokolliert. Ein Ursprung im Harntrakt wurde als eine „Infektion assoziiert mit Fremdmaterial“, eine „Infektion ohne Fremdmaterial“, eine „postinvasive Infektion“ und „Sonstiges“ klassifiziert. Es wurde zwischen spontaner Peritonitis, postinvasiver Peritonitis und „Sonstigem“ als Ursprung, im Rahmen einer gastrointestinalen Infektion, unterschieden. Eine sekundäre BSI durch Infektion der Haut und Weichteile wurde mit „ja“ oder „nein“ klassifiziert.

## 5.2.3 Grunderkrankung und Komorbidität

### 5.2.3.1 Charlson Comorbidity Index und weitere Parameter

Die Patienten wurden bezüglich Grunderkrankungen und Komorbiditäten ausführlich beleuchtet. Dabei wurde zum einen eine eventuelle Immunsuppression erschlossen, welche folgendermaßen definiert wurde: Immunsuppression durch HIV, Immunsuppression durch Steroidtherapie (Prednisolon-Dosis  $\geq 10$  mg pro Tag), Immunsuppression durch Chemotherapie innerhalb der letzten zwei Monate, angeborene Immundefekte ohne Medikation und medikamentöse Immunsuppression mit anderen Medikamenten, als Prednisolon. Zudem wurde separat die Vorerkrankung Diabetes mellitus, sowie eine hämatologische und solide Tumorerkrankung erfasst. Zur weiteren Einschätzung der Patienten wurde der Charlson Comorbidity Index (CCI) eingesetzt (Charlson, Pompei, Ales, & MacKenzie, 1987). Hierbei handelt es sich um ein Verfahren, bei dem, durch Bildung von Kohorten mit vergleichbaren Schweregraden der Komorbiditäten und unter Berücksichtigung des Alters, eine Einschätzung zur 10-Jahres-Sterblichkeit gegeben werden kann. Der CCI ist ein Prädiktor für die Mortalität von verschiedenen Patientenkollektiven (Birim, Kappetein, & Bogers, 2005; Di Iorio, Cillo, Cirillo, & De Santo, 2004; Fried, Bernardini, & Piraino, 2001) und kann mit anderen Scoring Modellen wie der Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) oder dem Kaplan-Feinstein Modell verglichen werden (Extermann, 2000). Es wurden 19 Komorbiditäten evaluiert und daraufhin die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit berechnet. Eine Übersicht über das CCI-Scoring System wird in **Tabelle 1** dargestellt (Onkopedia, Wissensdatenbank, 2020).

Die 10-Jahres-Überlebensrate in % wurde mit folgender Formel berechnet:

$$10\text{-year-survival} = 0.983^{(e^{CCI \times 0.9})}$$

**Tabelle 1.** Übersicht über Variablen des Charlson Comorbidity Index Scoring Systems (CCI)

Erkrankungen	Definition	Punkte im CCI-Scoring System
Herzinfarkt	Patienten mit Hospitalisierung wegen elektrokardiographisch und/oder enzymatisch nachgewiesenem Herzinfarkt	1
Herzinsuffizienz	Patienten mit nächtlicher oder durch Anstrengung induzierter Dyspnoe mit Besserung der Symptomatik unter Therapie	1
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	Patienten mit Claudicatio intermittens, nach peripherer	1

	Bypass-Versorgung, mit akutem arteriellem Verschluss oder Gangrän sowie nicht versorgtem abdominellem oder thorakalem Aortenaneurysma >6cm	
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	Patienten mit TIA oder Apoplex ohne schwerwiegende Residuen	1
Demenz	Patienten mit chronischem kognitivem Defizit	1
Chronische Lungenerkrankung	Patienten mit pulmonal bedingter Dyspnoe bei leichter oder mäßig schwerer Belastung ohne Therapie oder Patienten mit anfallsweiser Dyspnoe (Asthma)	1
Kollagenosen	Polymyalgia rheumatica, Lupus erythematoses, schwere rheumatoide Arthritis	1
Ulkuskrankheit	Patienten die bereits einmal wegen Ulcera behandelt wurden	1
Leichte Lebererkrankung	Leberzirrhose ohne portale Hypertonie	1
Diabetes mellitus ohne Endorganschäden	Patienten mit Diab. Mellitus und medikamentöser Therapie	1
Hemiplegie		2
Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung	Dialysepflichtigkeit oder Kreatinin >3mg/dl	2
Diabetes mellitus mit Endorganschäden	Diabetes mellitus mit Endorganschäden oder zurückliegender Krankenhausaufnahmen wegen hyperosmolarem Koma oder Ketoazidose	2
Tumorerkrankung	Sämtliche solide Tumore ohne Metastasen-Nachweis innerhalb der letzten fünf Jahre	2
Leukämie	Akute und chronische Leukosen	2
Lymphom	Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome, multiples Myelom	2
Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung	Leberzirrhose mit portaler Hypertonie ohne stattgehabte Blutung und Patienten mit Varizenblutung in der Anamnese	3

Metastasierter solider Tumor		6
AIDS		6
Alter in Jahren	<50	0
	50-59	1
	60-69	2
	70-79	3
	≥80	4

### 5.2.3.2 quick SOFA

Zur Beurteilung des zum Zeitpunkt der positiven Blutkultur herrschenden Gesundheitsstatus wurde der quick SOFA Score (qSOFA) verwendet. Hierbei handelt es sich um einen einfach auszuführenden Test, der zur ersten Einschätzung im präklinischen Setting sowie in Notaufnahmen bei Verdacht auf Infektion angewendet werden kann. Es werden drei Kriterien analysiert (Singer et al., 2016):

1. Systolischer Blutdruck  $\leq 100$  mmHg
2. Atemfrequenz  $\geq 22$ / Minute
3. Verändertes Bewusstsein: Glasgow Come Scale  $< 15$

Erfüllt der Score zwei von drei Kriterien, so wird er als positiv gewertet. Die *Third International Consensus Definitions for Sepsis* empfehlen daher den qSOFA als einen simplen Test, um Patienten mit septischen Geschehen und somit schlechtem Outcome, zu identifizieren. Ein positiver qSOFA Score ist assoziiert mit einem erhöhten Sterberisiko oder verlängertem Aufenthalt auf der Intensivstation (Seymour et al., 2016). Bei Positivität sollen Untersuchungen bezüglich Organdysfunktion erfolgen, ggf. Therapien eskaliert werden, Vitalparameter öfter als zuvor überwacht werden und die Verlegungen auf eine Intensivstation in Betracht gezogen werden (Seymour et al., 2016; Singer et al., 2016). In der vorliegenden Untersuchung wurde der qSOFA Score zum Zeitpunkt der positiven Enterokokken-Blutkultur erfasst. Die Erfassung des qSOFAs bei Aufnahme auf Intensivstation und bei Zurückverlegung auf Normalstation war angedacht, konnte jedoch aus retrospektiven Gründen kaum nachvollzogen werden.

### 5.2.4 Begleiterkrankungen und Laborparameter

Zum Zeitpunkt der BSI mit *Enterococcus spp.*, wurden Begleitinfektionen (definiert als Infektionen mit anderen relevanten Pathogenen) protokolliert. Um einen Eindruck über das Entzündungsgeschehen zu erhalten, wurden die Leukozyten in  $\text{Gpt} \times 10^3/\mu$  detektiert. Der Kreatininwert in mg/dl sollte einen Einblick auf die die Nierenfunktion geben.

### **5.2.5 Behandlung mit Antibiotika**

Die antimikrobielle Empfindlichkeitsprüfung und der Resistenznachweis wurden durch die VITEK-2 Plattform (*BioMerieux, Frankreich*) durchgeführt und die Ergebnisse entsprechend dem EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) interpretiert. Die antibiotische Behandlung aller Patienten wurde notiert, wobei zwischen antibiogrammgerechter adäquater Therapie, nicht adäquater Therapie und Ausbleiben einer antibiotischen Therapie unterschieden wurde. Dies wurde jeweils zum Zeitpunkt des positiven Erregernachweises in der Blutkultur, 24 Stunden nach positiver Blutkultur und gesamtweitlich erschlossen, indem die Behandlung mit Antibiotika während des Krankenhausaufenthaltes an einem beliebigen Zeitpunkt evaluiert wurde (EUCAST, Version 8.1).

## **5.3 Methodisches Vorgehen**

Die statistische Analyse wurde mithilfe des Statistikprogramms *IBM SPSS Statistics 24* durchgeführt.

### **5.3.1 Deskriptive Statistik**

### **5.3.2 Analyse kontinuierlicher und diskreter Daten**

Kontinuierliche Variablen der Patienten mit BSI mit *Enterococcus spp.* wurden auf Normalität mittels Kolmogorov-Smirnow-Test überprüft. Als Nullhypothese wurde postuliert, dass die getesteten Variablen, die Mortalität nicht beeinflussten. Die Alternativhypothese besagte, dass die TTP, bzw. andere Variablen, Einfluss auf die Mortalität aufwiesen. Es wurde eine zweiseitige Analyse bei einem Signifikanzniveau von 5% ( $p=0,05$ ) durchgeführt. Die Ablehnung der Nullhypothese erfolgte, wenn der p-Wert unter dem Signifikanzniveau lag (Gaus & Muche, 2017). Bei Vorliegen einer Normalverteilung wurden zwei unverbundene Stichproben auf ihre Gruppendifferenz mittels t-Test überprüft. War das Merkmal nicht normalverteilt, wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Kategoriale, unverbundene Variablen der Patienten mit BSI mit *Enterococcus spp.* wurden bei einer Anzahl von mehr als 60 Patienten mittels Chi<sup>2</sup>-Test untersucht. Bei einer Zahl von weniger als 60 Patienten wurde der Exakter-Test nach Fisher angewandt (Prel, Röhrig, Hommel, & Blettner, 2010).

### 5.3.3 Wahl eines Schwellenwertes mittels ROC, Youden Index und IQA

Mithilfe einer Receiver Operating Characteristics (ROC) wurde zunächst ein Überblick über die diagnostische Güte der TTP bezüglich ihres Zusammenhangs mit der Sterblichkeit der Patienten und des Ursprungs der BSI geschaffen. Um die Fähigkeit der TTP als diskriminierende Größe einzuschätzen, wurde die kürzeste TTP der positiven Blutkultur mit *Enterococcus spp.* untersucht. Zusätzlich sollten Cut-Offs bestimmt werden, um in Hoch- und Niedrig-Risiko Patienten unterteilen zu können. Dafür wurde zum einen der Youden Index eingesetzt, zum anderen wurden stündlichen Cut-Offs durch den Interquartilabstand (IQA) definiert. Der maximale Youden Index wird durch die Subtraktion des Anteils „richtig Negativer“ vom Anteil „richtig Positiver“ berechnet und bestimmt einen Trennwert mit bestmöglicher Sensitivität und Spezifität (Youden Index  $(J) = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$ ) (Youden, 1950). Der IQA ist definiert durch den Abstand zwischen dem dritten und ersten Quartil. Dabei sollte die 50% häufigste TTP visuell dargestellt und Tendenzen der Unterteilung zwischen Hoch- und Niedrig Risiko Patienten aufgezeigt werden. Mithilfe der ROC wurde die AUC (Area under the Curve) ermittelt. Sie war Maß der diagnostischen Güte der TTP und wurde folgendermaßen interpretiert: Eine AUC von 1,0 bedeutete eine perfekte Trennung zwischen den Messwerten, also den Längen der TTP, und somit idealer Trennwert. Eine AUC=0,5 bedeutete, dass die Verteilung zwischen den Messwerten, also der getesteten TTP, wertlos war und somit die TTP keinen geeigneten Cut-Off darstellte (Gaus & Muche, 2017).

### 5.3.4 Überlebenszeitanalyse

Die Überlebenszeitanalyse wurde mittels Kaplan-Meier Schätzer und Cox Regression durchgeführt. Das Kaplan-Meier Verfahren wurde vorwiegend zur visuellen Darstellung der Überlebenskurven von, für die vorliegende Untersuchung, wichtigen und signifikanten Parametern durchgeführt, um eine zusätzliche Einschätzung zu erhalten. Hauptsächlich sollte in dieser Studie jedoch die univariate und multivariate Überlebenszeitanalyse durch die Cox Regression durchgeführt werden.

#### 5.3.4.1 Univariate Analyse: Kaplan-Meier Schätzer und Log-rank Test

Die Kaplan-Meier Methode ist ein Modell der Überlebenszeitanalyse, welches die Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis zu einem bestimmten Zeitpunkt auftritt, bestimmt, auch wenn nicht alle Patienten identische Beobachtungszeiträume haben (A Ziegler, Lange, &



Bender, 2002). In der vorliegenden Untersuchung wurden Patienten, bei denen das Ereignis „Verstorben“ am Ende des Beobachtungszeitraums noch nicht eingetreten war, da sie entlassen worden waren oder in ein anderes Krankenhaus verlegt worden waren, im Rahmen der Kaplan-Meier Methode zensiert. Das Kaplan-Meier Verfahren bestimmte dann die mediane Überlebenszeit sowie bestimmte Überlebensraten (Zwiener, Blettner, & Hommel, 2011). Graphisch wurden die Cut-Offs der TTP sowie andere signifikante Variablen mittels Überlebenskurven abgebildet, wobei die  $x$ -Achse die Patienten darstellte und die  $y$ -Achse die Überlebenswahrscheinlichkeit in Prozenten angab. Bei Auftreten des Ereignisses sanken die Kurven stufenartig ab. Vertikale Striche innerhalb der Kurven bedeuten die Zensierung eines Patienten. Durch den Log-rank Test wurden die Überlebenskurven zum deskriptiven Vergleich der Überlebenszeiten untersucht, um das Sterberisiko zwischen den Gruppen auszuwerten (Zwiener et al., 2011).

#### **5.3.4.2 Univariate Analyse: Cox Regressions Modell**

Die univariate Überlebenszeitanalyse erfolgte mittels Cox Regressions Modell. Es wurde der Einfluss von TTP und Variablen auf ihren Hazard hin überprüft. Der Hazard stellte hierbei die momentane Sterberate dar, also das Risiko, bei BSI mit Enterokokken zu versterben. Das in der vorliegenden Untersuchung angegebene Hazard Ratio (HR) wurde pro Zeiteinheit innerhalb des Krankenhausaufenthalts zur Zeit  $t$  interpretiert und verglich die Hazards zweier Gruppen (Zwiener et al., 2011). Zur Beurteilung des Sterberisikos wurde als Startpunkt das Datum der ersten positiven Blutkultur festgelegt und dabei Kovariaten auf ihren Effekt, als mögliche Einflussgröße auf die Mortalität der Patienten getestet. Der Effektkoeffizient ( $Exp(\beta)$ ) wurde bei einem Signifikanzniveau von 5% berechnet. Die Hypothesentestung erfolgte mittels Likelihood-Ratio-Test. Es wurde auf die Linearität und Additivität der Effekte geachtet, sowie auf proportionale Hazards (Gaus & Muche, 2017; Andreas Ziegler, Lange, & Bender, 2007).

#### **5.3.4.3 Multivariate Analyse**

Die multivariate Analyse erfolgte nach dem Model von Abbo et al. (Abbo, Carmeli, Navon-Venezia, Siegman-Igra, & Schwaber, 2007). Dabei wurden Variablen aus der univariaten Analyse, welche eine p-Wert  $<0,2$  aufwiesen, in eine logistische Regression für kategoriale Variablen eingeschlossen. Deren Effekt wurde als Odds Ratio vermerkt. Die dadurch getesteten Einflussgrößen mit einem p-Wert  $<0,1$  wurden in eine vorläufige multivariate Cox Regression eingeschlossen. Variablen, welche einen p-Wert  $>0,1$  aufwiesen wurden als Confounder

nacheinander in die multivariate Cox Regression eingefügt und ihr Effekt bezüglich des *Exp* ( $\beta$ ) bewertet. Die finale multivariate Analyse beinhaltete alle Confounder, die  $\geq 10\%$  das *Exp* ( $\beta$ ) beeinflussten. Effekt modifizierende Interaktionen zwischen Variablen wurden mittels Likelihood-Ratio-Test auf Signifikanz untersucht, wobei auf ein 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) geachtet wurde.

## 6 Ergebnisse

### 6.1 BSI mit *Enterococcus spp.*

Vorrangig sollten, in der vorliegenden Untersuchung, die Spezies *E. faecalis* und *E. faecium* separat betrachtet werden. Trotzdem wurde im Sinne der Gesamtheitlichkeit, die Gattung *Enterococcus spp.* auch geschlossen studiert. Dies geschah allerdings in einer weniger umfassenden und ausführlichen statistischen Analyse und späteren Diskussion.

#### 6.1.1 Deskriptive Statistik: Patientenkollektiv

477 Patienten erkrankten zwischen 2014 und 2016 an einer polymikrobiellen BSI mit *Enterococcus spp.* (siehe **Abbildung 1**, S. 28). Davon litten 94 Patienten an einer monomikrobiellen BSI mit *E. faecalis*, 169 an einer BSI mit VSE<sub>*E. faecium*</sub> und 67 Patienten an einer BSI mit VRE<sub>*E. faecium*</sub>. Nach dem Ausschluss von Fällen mit unvollständigen Daten, sowie Patienten mit adäquater antibiotischer Therapie zum Zeitpunkt der positiven Blutkultur (Vermeidung einer Verfälschung der Länge der TTP) handelte es sich um 244 Patienten.

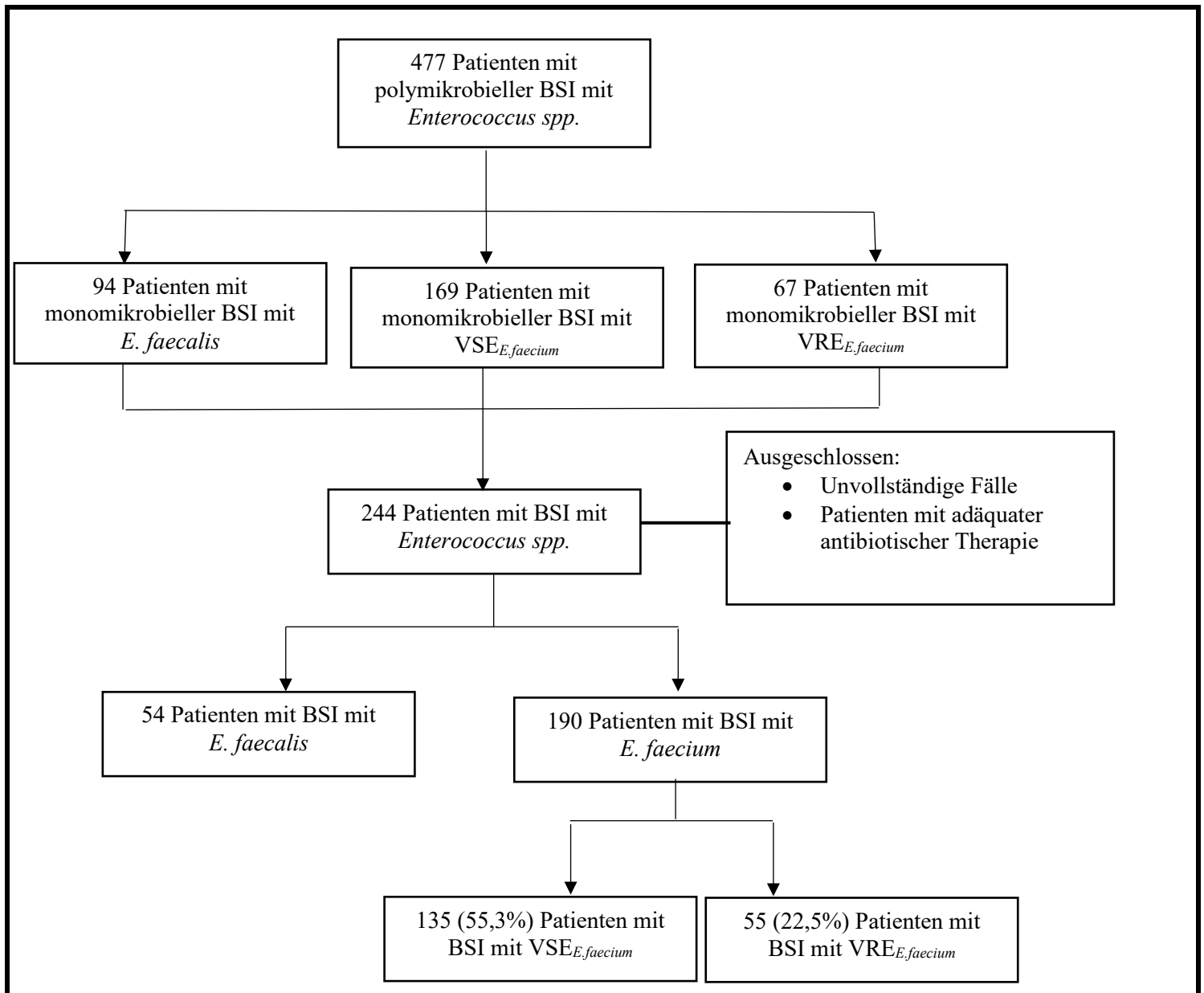
Die vorliegende Studie erfolgte an 244 Patienten mit positiver Blutkultur mit *Enterococcus spp.* Dies waren 54 (22,1%) Patienten mit BSI mit *E. faecalis*, 135 (55,3%) Patienten mit BSI mit VSE<sub>*E. faecium*</sub> und 55 (22,5%) Patienten mit BSI mit VRE<sub>*E. faecium*</sub> (siehe **Tabelle 2** und **Abbildung 2**, S. 27, 29)

**Tabelle 2.** Patienten mit Blutstrominfektion mit *E. faecalis*, VSE<sub>*E. faecium*</sub>, VRE<sub>*E. faecium*</sub>: Aufteilung entlassene versus verstorbene Patienten

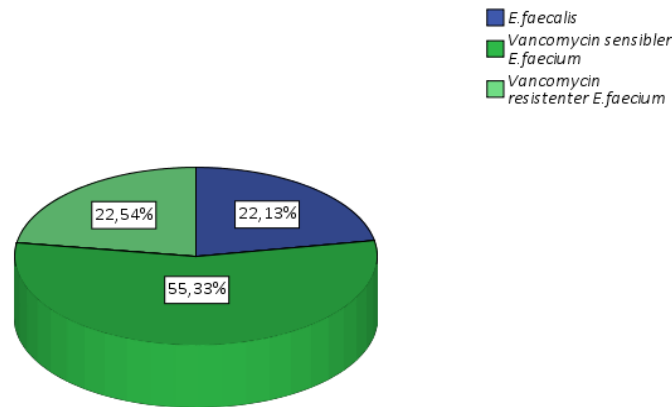
Parameter	Anzahl Patienten	Entlassen (%)	Verstorben (%)
<i>E. faecalis</i>	54	45 (83,3%)	9 (16,7%)
<i>E. faecium</i>	190	133 (70%)	57 (30%)
VSE <sub><i>E. faecium</i></sub>	135	99 (73,3%)	36 (26,7%)
VRE <sub><i>E. faecium</i></sub>	55	34 (61,8%)	21 (38,2%)

VSE<sub>*E. faecium*</sub>: Vancomycin-sensibler *E. faecium*

VRE<sub>*E. faecium*</sub>: Vancomycin-resistenter *E. faecium*



**Abbildung 1.** Fluss-Diagramm: Auswahl des Patientenkollektives: Patienten mit BSI mit *Enterococcus* spp.



**Abbildung 2.** Prozentuale Verteilung von BSI mit *Enterococcus spp.*: *E. faecalis*, VSE<sub>*E. faecium*</sub>, VRE<sub>*E. faecium*</sub>

Die mediane TTP betrug 11,6 Stunden (IQA: 5,4-14,7 Stunden), wobei die kürzeste TTP 0,7 Stunden und die längste TTP 84,4 Stunden betrug (siehe **Tabelle 3**, S. 30). Das Alter der Patienten erstreckte sich zwischen 25 und 92 Jahren, bei einem medianen Alter von 66,9 Jahren (IQA: 58,3-76,0 Jahren). Etwas mehr als die Hälfte, und zwar 134 (54,9%) Patienten, waren 65 Jahre oder älter. Etwas ein Drittel, nämlich 66 (27,0%) Patienten, starben bei positiver Blutkultur mit *Enterococcus spp.* Durch den CCI ließ sich eine mediane 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 53,4% (IQA: 2,3-87,0%) ermitteln. 111 (45,5%) Patienten zeigten eine 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von unter 50%. Die Mehrheit, 164 (67,2%) Patienten, erlitt eine primäre BSI mit *Enterococcus spp.* Der Rest, also 80 (32,8%) Patienten, präsentierte eine sekundäre BSI: 15 (6,1%) Patienten zeigten das klinische Bild einer BSI kardiovaskulären Ursprungs, 20 (8,2%) Patienten wiesen das Bild einer BSI durch Infektion des Harntrakts auf, 38 (15,6%) Patienten präsentierten eine sekundäre BSI durch Infektion des Gastrointestinaltrakts und neun (3,7%) Patienten eine Infektion der Haut und Weichteile. 96 (39,3%) Patienten zeigten zum Zeitpunkt der positiven Blutkultur eine Immunsuppression. 43 (17,6%) Patienten litten unter einer hämatologischen Tumorerkrankung, 78 (32,9%) Patienten litten unter einer soliden Tumorerkrankung. 32 (13,1%) Patienten waren an Diabetes mellitus erkrankt. Der qSOFA Score war bei 87 (35,7%) Patienten positiv. 195 (79,9%) der Patienten erhielten während des Krankenhausaufenthalts eine passende antibiotische Therapie.

**Tabelle 3.** Patientencharakteristika der 244 Patienten mit Blutstrominfektion mit Enterokokken

Parameter	N=%, Median, IQA
<i>Time to Positivity</i>	
TTP in Stunden*	11,6 (5,4-14,7)
<i>Grundlegende Charakteristika</i>	
Alter in Jahren*	66,9 (58,3-76,0)
Alter >65 Jahre	134 (54,9%)
Männlich	153 (62,7%)
Verstorben	66 (27,0%)
<i>Komorbiditäten</i>	
CCI-10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit [%]*	53,4 (2,3-87,0)
CCI-10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit <50%	111 (45,5%)
Immunsuppression	96 (39,3%)
Diabetes mellitus	32 (13,1%)
Hämatologische Tumorerkrankung	43 (17,6%)
Solide Tumorerkrankung	78 (32,9%)
<i>Ursprung der Blutstrominfektion</i>	
Primär	164 (67,2%)
Sekundär	80 (32,8%)
Kardiovaskuläre Infektion	15 (6,1%)
Infektion des Harntrakts	20 (8,2%)
Infektion des Gastrointestinaltrakts	38 (15,6%)
Infektion der Haut und Weichteile	9 (3,7%)
<i>Laborparameter und Klinik</i>	
Positiver qSOFA	87 (35,7%)
Adäquate antibiotische Therapie **	195 (79,9%)

Primär: endovaskulärer oder unbekannter Ursprung

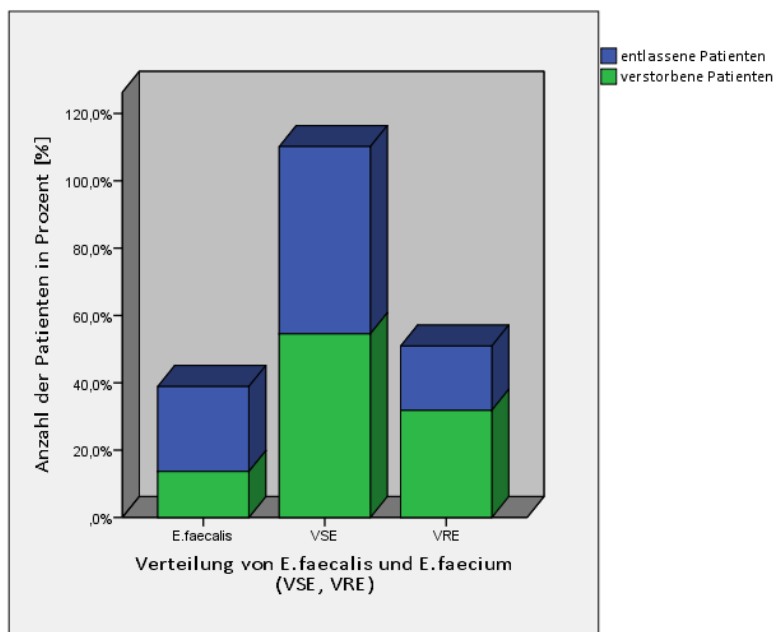
CCI: Charlson Comorbidity Index, 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit

\*Median und Interquartilabstand (IQA)

\*\*Adäquate, antibiotische Therapie zu einem beliebigen Zeitpunkt während des Krankenhausaufenthalts

### 6.1.1.1 Vergleich der Risikofaktoren zwischen den Spezies

Mittels Mann-Whitney-U-Test für nicht parametrische, unverbundene Stichproben und Student's t-Test für parametrisch unverbundene Stichproben wurden p-Werte errechnet. Alle weiteren nominale Variablen wurden mittels Exakter-Test nach Fisher und  $\chi^2$ -Test analysiert.



**Abbildung 3.** Balkendiagramm: BSI ausgelöst durch *E. faecalis*,  $VSE_{E. faecium}$ ,  $VRE_{E. faecium}$  und Vergleich entlassener und verstorbener Patienten in kumulierten Prozent [%]

Es verstarben neun (16,7%) Patienten mit BSI mit *E. faecalis* und 57 (30,0%) Patienten mit BSI mit *E. faecium*. Davon waren 36 (26,7%) an  $VSE_{E. faecium}$  und 21 (38,2%) an  $VRE_{E. faecium}$  erkrankt (siehe **Abbildung 3**, S. 31). Im deskriptiven Vergleich ergab dies einen Trend zum signifikanten Unterschied zwischen *E. faecalis* und *E. faecium* ( $p=0,057$ ) (siehe **Tabelle 4**, S. 33). Im Vergleich zwischen *E. faecalis* und  $VSE_{E. faecium}$  ( $p=0,15$ ), sowie  $VSE_{E. faecium}$  und  $VRE_{E. faecium}$  ( $p=0,12$ ) stellte sich kein signifikanter Unterschied der Sterblichkeitsraten heraus. Auch die Länge der TTP unterschied sich nicht signifikant zwischen den Spezies (*E. faecalis* versus *E. faecium*:  $p=0,21$ ; *E. faecalis* versus  $VSE_{E. faecium}$ ;  $p=0,25$ ;  $VSE_{E. faecium}$  versus  $VRE_{E. faecium}$ :  $p=0,89$ ). Zudem ließ sich beim Alter kein signifikanter Unterschied zwischen den Spezies darstellen (*E. faecalis* versus *E. faecium*:  $p=0,70$ ; *E. faecalis* versus  $VSE_{E. faecium}$ ;

$p=0,94$ ;  $VSE_{E,faecium}$  versus  $VRE_{E,faecium}$ :  $p=0,27$ ). Die CCI-10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit erwies sich als nicht signifikant verschieden (*E. faecalis* versus *E. faecium*:  $p=0,47$ ; *E. faecalis* versus  $VSE_{E,faecium}$ :  $p=0,32$ ;  $VSE_{E,faecium}$  versus  $VRE_{E,faecium}$ :  $p=0,27$ ). Die getrennt untersuchten Komorbiditäten unterschieden sich jedoch in ihrer Prävalenz signifikant zwischen den Spezies. Immunsuppression trat signifikant häufiger bei Patienten mit BSI mit *E. faecium* auf, wonach sich im Vergleich der Spezies, zwischen *E. faecalis* und *E. faecium* eine Signifikanz von  $p=0,00$  errechnen ließ. Im Vergleich zwischen *E. faecalis* und  $VSE_{E,faecium}$  ergab sich ebenso ein  $p$ -Wert von  $0,00$  und im Vergleich von  $VSE_{E,faecium}$  versus  $VRE_{E,faecium}$  ergab sich die Tendenz zur Signifikanz ( $p=0,09$ ). Die Nebendiagnose Diabetes mellitus trat signifikant gehäuft bei BSI mit *E. faecalis* auf, wobei sich *E. faecalis* versus *E. faecium* ( $p=0,04$ ) und *E. faecalis* versus  $VSE_{E,faecium}$  ( $p=0,02$ ) als signifikant herausstellte,  $VSE_{E,faecium}$  versus  $VRE_{E,faecium}$  hingegen keine Signifikanz ergab ( $p=0,53$ ). Hämatologische Tumore traten häufiger bei Patienten mit BSI mit *E. faecium* auf und bewiesen einen signifikanten Unterschied zwischen *E. faecalis* und *E. faecium* ( $p=0,00$ ), sowie *E. faecalis* und  $VSE_{E,faecium}$  ( $p=0,00$ ).  $VSE_{E,faecium}$  versus  $VRE_{E,faecium}$  zeigte keine Signifikanz ( $p=0,66$ ). Solide Tumore traten ähnlich häufig auf und stellten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Spezies dar (*E. faecalis* versus *E. faecium*:  $p=1,00$ ; *E. faecalis* versus  $VSE_{E,faecium}$ :  $p=0,67$ ;  $VSE_{E,faecium}$  versus  $VRE_{E,faecium}$ :  $p=0,21$ ). Die adäquate antibiotische Therapie, zu einem beliebigen Zeitpunkt während des Krankenhausaufenthalts, unterschied sich jedoch signifikant voneinander. Patienten mit BSI mit *E. faecalis* erhielten signifikant häufiger eine passende antibiotische Therapie. Der  $p$ -Wert der Gruppe *E. faecalis* versus *E. faecium* betrug  $p=0,007$  und bei *E. faecalis* versus  $VSE_{E,faecium}$   $p=0,01$ . Die antibiotische Therapie zwischen  $VSE_{E,faecium}$  versus  $VRE_{E,faecium}$  unterschied sich nicht signifikant ( $p=0,30$ ).



**Tabelle 4.** Blutstrominfektion mit *Enterococcus* spp. (*E. faecalis*, *E. faecium*, VSE<sub>*E. faecium*</sub>, VRE<sub>*E. faecium*</sub> und Parameter (N=244)

Merkmale	<i>E. faecalis</i> (N=54)	<i>E. faecium</i> (N=190)	VSE <sub><i>E. faecium</i></sub> (N=135)	VRE <sub><i>E. faecium</i></sub> (N=55)	p-Wert: <i>E. faecalis</i> vs. <i>E. faecium</i> (VRE+VSE)	p-Wert: <i>E. faecalis</i> vs. VSE <sub><i>E. faecium</i></sub>	p-Wert: VSE <sub><i>E. faecium</i></sub> vs. VRE <sub><i>E. faecium</i></sub>
Verstorben	9 (16,7%)	57 (30,0%)	36 (26,7%)	21 (38,2%)	0,057	0,15	0,12
TTP [h]*	9,2 (3,6-13,4)	12,1 (7,3-15,0)	12,1 (7,1-14,7)	11,8 (7,3-15,6)	0,21	0,25	0,89
Alter*	67,0 (60,0- 77,3)	65,0 (58,0- 76,0)	66,0 (58,0- 76,0)	63,0 (58,0- 76,0)	0,70	0,94	0,27
CCI-10-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit [%]*	53,5 (1,8- 90,2)	53,4 (2,25- 77,5)	53,4 (2,3-77,5)	53,4 (21,4- 90,2)	0,47	0,32	0,27
Diabetes mellitus	12 (22,2%)	20 (10,5)	13 (9,6%)	7 (12,7%)	<b>0,04</b>	<b>0,02</b>	0,53
Immunsuppression	12 (22,2%)	84 (44,2%)	65 (48,1%)	19 (34,5%)	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	0,09
Hämatologischer Tumor	1 (1,9%)	42 (22,1%)	31 (23,0%)	11 (20,0%)	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	0,66
Solider Tumor	17 (31,5%)	61 (32,1%)	47 (34,8%)	14 (25,5%)	1,00	0,67	0,21
Adäquate, antibiotische Therapie**	49 (90,7%)	146 (76,8%)	101 (74,8%)	45 (81,8%)	<b>0,007</b>	<b>0,01</b>	0,30

CCI: Charlson Comorbidity Index, 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit

\*Median und Interquartilabstand

\*\*Adäquate, antibiotische Therapie zu einem beliebigen Zeitpunkt während des Krankenhausaufenthalts

88,9% aller verstorbenen Patienten mit BSI mit *E. faecalis* erhielten nach positiver Blutkultur innerhalb von 24 Stunden eine adäquate antibiotische Therapie und alle (100%) der verstorbenen Patienten erhielten eine adäquate antibiotische Therapie während des Krankenhausaufenthalts (siehe **Tabelle 5**, S. 34). Etwa einem Drittel (30,6%) aller verstorbenen Patienten mit BSI mit  $VSE_{E.faecium}$  wurde nach 24 Stunden nach positiver Blutkultur eine passende antibiotische Therapie verabreicht. Letztendlich erhielten 72,2% aller Verstorbenen eine passende Therapie. Bei BSI mit  $VRE_{E.faecium}$  erhielten 47,6% der verstorbenen Patienten, innerhalb 24 Stunden nach positiver Blutkultur und 76,2% der verstorbenen Patienten, während des gesamten Krankenhausaufenthalts eine passende antibiotische Therapie.

**Tabelle 5.** Antibiotische Therapie bei Patienten mit Blutstrominfektion mit *E. faecalis*,  $VSE_{E.faecium}$ ,  $VRE_{E.faecium}$

Parameter	Insgesamt	Entlassen	Verstorben
<i>E. faecalis</i> (N=54)			
AB Therapie innerhalb 24 h	41 (74,9%)	33 (73,3%)	8 (88,9%)
AB Therapie innerhalb des gesamten KH-Aufenthalts	49 (90,7%)	40 (88,9%)	9 (100%)
$VSE_{E.faecium}$ (N=135)			
AB Therapie innerhalb 24 h	45 (33,3%)	34 (34,3%)	11 (30,6%)
AB Therapie innerhalb des gesamten KH-Aufenthalts	101 (74,8%)	75 (75,8%)	26 (72,2%)
$VRE_{E.faecium}$ (N=55)			
AB Therapie innerhalb 24 h	17 (30,9%)	7 (20,6%)	10 (47,6%)
AB Therapie innerhalb des gesamten KH-Aufenthalts	45 (81,8%)	29 (85,3%)	16 (76,2%)

AB Therapie: Adäquate, antibiotische Therapie während des Krankenhausaufenthalts  
KH-Aufenthalt: Krankenhaus-Aufenthalt

### 6.1.2 Überlebenszeitanalyse

Es wurde eine univariate Cox Regression durchgeführt, um einen Überblick des Einflusses der Spezies auf die Mortalität der Patienten mit BSI mit Enterokokken zu erlangen (siehe **Tabelle 6**, S. 35). Bei Analyse aller Patienten mit BSI mit *Enterococcus spp.* zeigte sich der Trend, dass bei BSI mit *E. faecalis*, das Risiko zu versterben um den Faktor 0,73 vermindert war, jedoch ohne Signifikanz (HR: 0,73; 95%-KI: 0,36-1,49; p=0,39). Bei Analyse der Patienten mit BSI mit *E. faecium* stellte sich das Risiko zu versterben als nicht signifikant um den Faktor 1,34 (HR:1,34; 95%-KI: 0,67-2,78; p=0,39) erhöht heraus. Die Differenzierung zwischen BSI mit VSE<sub>E.faecium</sub> und VRE<sub>E.faecium</sub> ergab für VSE<sub>E.faecium</sub> ein HR von 0,78 (HR: 0,78; 95%-KI: 0,48-1,27; p=0,39) und für VRE<sub>E.faecium</sub> ein HR von 1,68 (HR: 1,68; 95%-KI: 1,00-2,83; p=0,050). Somit zeigte die Infektion mit VRE<sub>E.faecium</sub> einen starken Trend als signifikanter Prädiktor für die Mortalität von Patienten zu fungieren, in dem sie, bei Vorliegen, das Risiko zu versterben um den Faktor 1,68 erhöhte.

**Tabelle 6.** Univariate Analyse: Hazard Ratio zu Versterben bei BSI mit *Enterococcus spp.* (N=244)

Parameter	Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert
<i>E. faecalis</i>	0,73 (0,36-1,49)	0,39
<i>E. faecium</i>	1,34 (0,67-2,78)	0,39
VSE <sub>E.faecium</sub>	0,78 (0,48-1,27)	0,32
VRE <sub>E.faecium</sub>	1,68 (1,00-2,83)	0,050

95%-KI: 95%-Konfidenzintervall

## 6.2 BSI mit *E. faecalis*

### 6.2.1 Deskriptive Statistik: Patientenkollektiv

#### 6.2.1.1 Gesamte Kohorte

94 Patienten mit monomikrobieller BSI mit *E. faecalis* wurden untersucht. Von ihnen erhielten, zum Zeitpunkt der positiven Blutkultur, 37 (39,5%) Patienten, eine gezielte, wirksame antibiotische Therapie, 27 (28,7%) eine unpassende Therapie und 27 (28,7%) Patienten keine antibiotische Therapie. Bei 3 (3,2%) Patienten konnte die antibiotische Behandlung nicht nachvollzogen werden. In dieser Arbeit wurden lediglich Patienten mit unpassender oder ohne antibiotische Therapie analysiert.

54 (22,1%) Patienten, 17 (31,5%) Frauen und 37 (68,5%) Männer, erkrankten am Uniklinikum Jena zwischen 2014 und 2016 an einer BSI mit *E. faecalis* (siehe **Tabelle 7**, S. 38). Die mediane TTP betrug 9,2 Stunden (IQA: 3,6-13,4 Stunden), die mittlere TTP 10,38 Stunden (SD: 9,00 Stunden). Die kürzeste TTP präsentierte sich mit 1,1 Stunden, die längste mit 50,1 Stunden. Neun Patienten (16,7%) starben bei positiver Blutkultur mit *E. faecalis*, davon zwei (22,2%) Frauen und sieben (77,8%) Männer. Das Alter der Patienten erstreckte sich zwischen 25 bis 92 Jahren, bei einem medianen Alter von 67 Jahren (IQA: 60,0-77,3 Jahren). 34 (63,0%) Patienten waren 65 Jahre oder älter. Durch den CCI ließ sich eine mediane 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 53,4% (IQA: 1,7-90,1%) ermitteln. 22 (40,8%) Patienten hatten eine 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von unter 50%. Zwölf (22,2%) Patienten zeigten zum Zeitpunkt der positiven Blutkultur einen immunsupprimierten Status: Zehn (18,5%) der Patienten erhielten eine Steroidtherapie (Prednisolon  $\geq 10$  mg/ Tag), neun (16,7%) Patienten wurden mit anderen immunmodulierenden und/oder immunsupprimierenden Medikamenten behandelt, zwei (3,7%) Patienten wurden innerhalb der letzten zwei Monate chemotherapeutisch behandelt und ein (1,9%) Patient litt an einer Immunsuppression durch HIV. Einige Patienten zeigten oftmals eine Überschneidung der immunsupprimierenden Therapien. Ein (1,9%) Patient hatte eine hämatologische Tumorerkrankung, 17 (31,5%) Patienten litten an einer soliden Tumorerkrankung, zwölf (22,2%) Patienten waren an Diabetes mellitus mit Endorganschäden erkrankt. Etwas weniger als ein Drittel der Patienten (27,8%) erlitt eine primäre BSI mit *E. faecalis*. Die Mehrheit, 39 (72,2%) Patienten, präsentierte eine sekundäre BSI: Elf (20,4%) Patienten zeigten das klinische Bild einer BSI kardiovaskulären Ursprungs, davon zehn (18,5%) Patienten mit Endokarditis, ein (1,9%) Patient erkrankte mit kardiovaskulärem Ursprung unklarer Genese. 15 (27,9%) Patienten wiesen das Bild einer BSI durch Infektion des Harntrakts auf. Hier konnte weiter untergliedert werden: sieben (13,0%)

Patienten erlitten eine BSI, assoziiert mit Fremdmaterial durch Katheter oder Stents im Harntrakt. Drei (5,6%) Patienten wiesen eine BSI, ohne im Harntrakt einliegendem Fremdmaterial auf, vier (7,4%) Patienten zeigten eine postinvasive Anamnese und ein (1,9%) Patient zeigte eine nicht weiter zuzuordnende Genese des Harntrakts. Acht (14,9%) Patienten, präsentierten das Bild einer sekundären BSI durch Infektion des Gastrointestinaltrakts. Davon zeigten drei (5,6%) Patienten eine spontane Peritonitis, drei (5,6%) Patienten eine Peritonitis postinvasiv und zwei (3,7%) Patienten einen sonstigen Fokus im Gastrointestinaltrakt. Sieben (13,0%) Patienten wiesen das Bild einer Infektion der Haut und Weichteile auf. 19 (35,2%) Patienten präsentierten zusätzlich zur BSI eine Begleitinfektion. Die Leukozyten betragen am Tag der positiven Blutkultur im Schnitt  $14,5 \times 10^3 \mu\text{l}$  bei einem Median von  $11,2 \times 10^3 \mu\text{l}$ . Das Minimum lag bei  $4,2 \times 10^3 \mu\text{l}$  und das Maximum bei  $84,0 \times 10^3 \mu\text{l}$ . Zudem ließ sich ein medianer Kreatininwert zum Zeitpunkt der positiven Blutkultur von 87 mg/dl bestimmen, bei einem Minimum von 4,9 mg/dl und einem Maximum von 845,0 mg/dl. Der qSOFA Score war bei 14 (25,9%) Patienten positiv, bei 13 (24,1%) Patienten konnte er nicht nachvollzogen werden. 27 (50,0%) Patienten hatten einen negativen qSOFA Score. Die Hälfte, 27 (50,0%) Patienten, erhielten zum Zeitpunkt der positiven Blutkultur eine unpassende antibiotische Therapie. Die andere Hälfte, 27 (50,0%) Patienten, erhielt keine antibiotische Therapie. Innerhalb von 24 Stunden wurde 41 (75,9%) Patienten eine gezielte Antibiose verabreicht. Sieben (13,0%) Patienten erhielten eine unpassende antibiotische Therapie und fünf (9,3%) Patienten erhielten weiterhin keine Antibiose. Bei einem (1,9%) Patienten konnte die Therapie im Verlauf nicht nachvollzogen werden. Es erhielten 49 (90,7%) Patienten im Laufe des weiteren Aufenthalts eine passende antibiotische Therapie für eine Blutstrominfektion mit *E. faecalis*. Drei (5,6%) der Patienten wurden unpassend antibiotisch bis zum Ende hin behandelt. Ein Patient (1,9%) erhielt keine weitere Therapie, ein (1,9%) Patient blieb weiterhin unklar im Verlauf.

**Tabelle 7.** Patientencharakteristika der 54 Patienten mit Blutstrominfektion mit *E. faecalis* (N=54)

Parameter	N (%), Median (IQA)
<i>Time to Positivity</i>	
TTP in Stunden*	9,2 (3,6-13,4)
<i>Grundlegende Charakteristika</i>	
Alter in Jahren*	67 (60-77,3)
Alter >65 Jahre	34 (63,0%)
Männlich	37 (68,5%)
Verstorben	9 (16,7%)
<i>Komorbiditäten</i>	
CCI-10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit*	53,4 (1,7-90,1)
CCI-10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit <50%	22 (40,7%)
Diabetes mellitus	12 (22,2%)
Hämatologische Tumorerkrankung	1 (1,9%)
Solide Tumorerkrankung	17 (31,5%)
<i>Ursprung der Blutstrominfektion</i>	
Primär	15 (27,8%)
Sekundär	39 (72,2%)
Kardiovaskuläre Infektion	11 (20,4%)
Infektion des Harntrakts	15 (27,8%)
Infektion des Gastrointestinaltrakts	8 (14,8%)
Infektion der Haut und Weichteile	7 (13,0%)
<i>Laborparameter und Klinik</i>	
Positiver qSOFA	14 (25,9%)
Adäquate antibiotische Therapie **	49 (90,7%)

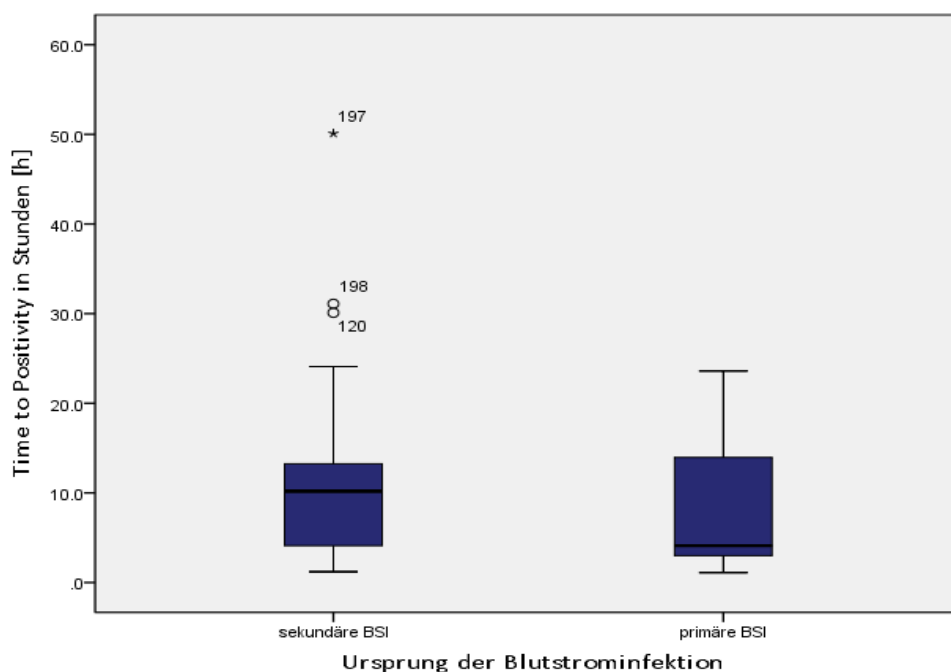
Primär: endovaskulärer oder unbekannter Ursprung

CCI: Charlson Comorbidity Index, 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit

\*Median und Interquartilabstand (IQA)

\*\*adäquate, antibiotische Therapie zu einem beliebigen Zeitpunkt während des Krankenhausaufenthalts

Bei Analyse der TTP und des Ursprung der BSI mit *E. faecalis* betrug die mediane TTP bei primärer BSI 4,1 Stunden (IQA: 2,9-14,7 Stunden), während die mediane TTP bei sekundärem Ursprung 10,2 Stunden (IQA: 3,6-13,3 Stunden) ergab ( $p=0,25$ ) (siehe **Tabelle 8** und **Abbildung 4**, S. 39). Bei BSI mit *E. faecalis* durch kardiovaskuläre Genese stellte sich eine mediane TTP von 13,2 Stunden (IQA: 10,7-24,1 Stunden) dar, bei Ursprung im Gastrointestinaltrakt zeigte sich eine TTP von 4,15 Stunden, (IQA: 2,43-8,73 Stunden), bei Ursprung im Harntrakt eine TTP von 12,1 Stunden (IQA: 3,6-13,1 Stunden) und bei Ursprung mit Focus der Haut und Weichteile eine TTP von 10,3 Stunden (IQA: 8,0-13,9 Stunden).



**Abbildung 4.** Box-Plot. Zeitdauer der TTP [h] und Vergleich des Ursprungs der Infektion von Patienten mit BSI mit *E. faecalis*

**Tabelle 8.** Time to Positivity in Stunden und Ursprung der Blutstrominfektion mit *E. faecalis*

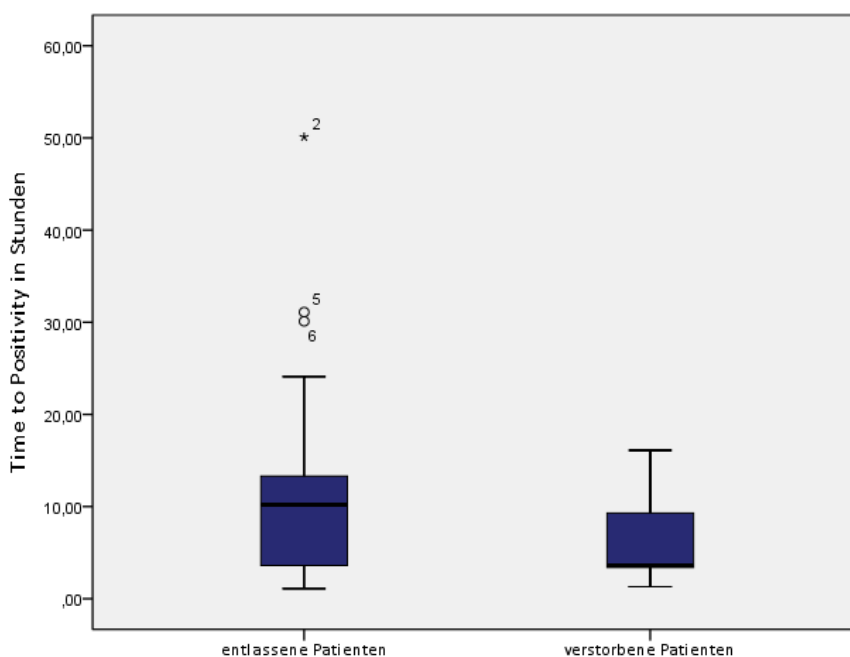
Ursprung	TTP [h] Median (IQA)
Primär	4,1 (2,9-14,7)
Sekundär	10,2 (3,6-13,3)
Kardiovaskuläre Infektion	13,2 (10,7-24,1)
Infektion des Harntrakts	12,1 (3,6-13,1)
Infektion des Gastrointestinaltrakts	4,15 (2,43-8,73)
Infektion der Haut und Weichteile	10,3 (8,0-13,9)

Primär: endovaskulärer oder unbekannter Ursprung

IQA: Interquartilabstand

### 6.2.1.2 Entlassene versus verstorbene Patienten

Alle kontinuierlichen Daten wurden auf Normalität überprüft. Mittels Kolmogorow-Smirnow-Test konnte eine Normalverteilung des Alters der Patienten bewiesen werden. Die Variablen „TTP“, „CCI-10-Jahres-Überlebensrate“ sowie die Anzahl der Leukozyten und der Kreatinin-Wert wiesen keine Normalverteilung auf. Mittels Mann-Whitney-U-Test für nicht parametrische, unverbundene Stichproben und Student's t-Test für parametrisch unverbundene Stichproben wurden p-Werte errechnet. Alle weiteren nominale Variablen wurden mittels Exakter-Test von Fisher und Chi<sup>2</sup>-Test analysiert (siehe **Tabelle 9**, S. 42,43).



**Abbildung 5.** Box-Plot: Zeitdauer der TTP [h] und Vergleich von entlassenen und verstorbenen Patienten mit BSI mit *E. faecalis*

Von den 54 analysierten Patienten mit BSI mit *E. faecalis* starben neun (16,7%) Patienten und 45 (83,3%) Patienten wurden entlassen. Die mediane TTP der beiden Gruppe unterschied sich auffällig, jedoch nicht signifikant voneinander. Die mediane TTP der entlassenen Patienten betrug 10,2 Stunden (IQA: 3,6-13,5 Stunden), während die mediane TTP der verstorbenen eine kürzere TTP von 3,6 Stunden (IQA: 2,5-12,0 Stunden) aufwies ( $p=0,18$ ) (siehe **Abbildung 5**, S. 40). Die Anzahl der Patienten mit kurzer TTP, genauer mit einer  $TTP \leq 4,35$  Stunden differierte signifikant zwischen entlassenen und verstorbenen Patienten (26,7% versus 66,7%) ( $p=0,047$ ). Hierauf wird in **6.2.2** näher eingegangen. Das mediane Alter der Patienten



unterschied sich nicht signifikant zwischen Entlassenen und Verstorbenen ( $p=0,14$ ). Es betrug 67 Jahre (IQA: 58,5-76,5 Jahre) versus 74 Jahre (IQA: 64-81,5 Jahre). Fast 80% (77,8%) aller verstorbenen Patienten waren älter als 65 Jahre, während 60% (27 Patienten) aller entlassenen Patienten älter als 65 Jahre waren ( $p=0,50$ ). Auch das männliche Geschlecht erwies sich als nicht signifikanter Parameter ( $p=0,70$ ). Die Prävalenzen von Komorbiditäten wie Diabetes mellitus (17,8% versus 44,4%;  $p=0,10$ ), Immunsuppression (26,7% versus 0%;  $p=0,18$ ), hämatologischer Tumorerkrankung (2,2% versus 0%;  $p=1,0$ ) oder solider Tumorerkrankung (28,9% versus 44,4%;  $p=0,44$ ) unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit jedoch, errechnet durch den CCI, zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen entlassenen und verstorbenen Patienten. Die mediane 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Entlassenen betrug 77,5% (IQA: 2,3-93,0%), während die der Verstorbenen nur 0,1% (IQA: 0,0-53,4%) bei  $p=0,02$  betrug (siehe **Abbildung 6**, S. 43). 37,8% aller entlassenen und 55,6% aller verstorbenen Patienten wiesen eine CCI-10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit kleiner 50% auf ( $p=0,50$ ). Bei 31,1% der entlassenen und 55,6% der verstorbenen Patienten zeigte sich zusätzlich zur BSI eine Begleitinfektion, was jedoch keine Signifikanz aufwies ( $p=0,25$ ). Der Ursprung der Infektion ergab keine signifikante Tendenz zwischen beiden Gruppen. Prozentual erlitten Verstorbene (55,6%) häufiger eine primäre BSI als Entlassene (22%). Dies stellte sich jedoch als nicht signifikant heraus ( $p=0,10$ ). Die BSI durch sekundären Ursprung erwies sich ebenfalls als nicht signifikant ( $p=0,10$ ). Auch nach Aufgliederung zeigte keiner der Foci einen signifikanten Unterschied zwischen entlassenen und verstorbenen Patienten. Knapp ein Viertel der entlassenen Patienten (24,4%) und keiner der verstorbenen Patienten wies einen kardiovaskulären Fokus auf ( $p=0,10$ ). 31,1% der Entlassenen und 11,1% der Verstorbenen erlitten eine BSI mit *E. faecalis*, basierend auf einer Infektion des Harntrakts ( $p=0,42$ ). 15,6% der entlassenen und 11,1% der verstorbenen Patienten wiesen eine BSI, beruhend auf einer Infektion des Gastrointestinaltrakts auf ( $p=1,00$ ) und 13,3% der entlassenen und 11,1% der verstorbenen Patienten hatten eine BSI, beruhend auf einer Infektion der Haut und Weichteile ( $p=1,00$ ). Ein positiver qSOFA war prozentual häufiger bei Verstorbenen (44,4%), als bei Entlassenen (22,2%), was sich jedoch nicht signifikant unterschied ( $p=0,18$ ). Es zeigte sich keine signifikante Differenz zwischen Entlassenen und Verstorbenen in der adäquaten antibiotischen Therapie innerhalb 24 Stunden (73,3% versus 88,9%;  $p=0,60$ ), noch während des gesamten Aufenthalts (88,9% versus 100%;  $p=0,58$ ). Die mediane Leukozytenzahl wies keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $10,5 \times 10^3 \mu\text{l}$ , IQA:  $8,0-14,3 \times 10^3 \mu\text{l}$  versus  $14,4 \times 10^3 \mu\text{l}$ ; IQA:  $8,9-21,2 \times 10^3 \mu\text{l}$ ;  $p=0,24$ .) auf. Auch der mediane Kreatininwert (87 mg/dl; IQA: 66,0-174 mg/dl versus

137,5 mg/dl; IQA: 68,0-291) zeigte, bezüglich entlassener und verstorbener Patienten, keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,36$ ).

**Tabelle 9.** Blutstrominfektion mit *E. faecalis* (N=54), epidemiologische Daten

Merkmale	Entlassung nach BSI (N=45): N=%, Median, IQA *	Verstorben nach BSI (N=9): N=%, Median, IQA *	p-Wert
<i>Time to Positivity</i>			
TTP in [h] *	10,2 (3,6 – 13,5)	3,6 (2,5-12,0)	0,18
TTP $\leq$ 4,35 h	12 (26,7%)	6 (66,7%)	<b>0,047</b>
<i>Grundlegende Charakteristika</i>			
Alter in Jahren*	67 (58,5-76,5)	74 (64-81,5)	0,14
Alter >65 Jahre	27 (60%)	7 (77,8%)	0,50
Geschlecht männlich	30 (66,7%)	7 (77,8%)	0,70
<i>Komorbiditäten</i>			
Diabetes mellitus	8 (17,8%)	4 (44,4%)	0,10
Immunsuppression	12 (26,7%)	/	0,18
Hämatologischer Tumor	1 (2,2%)	/	1,0
Solide Tumorerkrankung	13 (28,9%)	4 (44,4%)	0,44
CCI-10-Jahres-Überlebens- Wahrscheinlichkeit [%]*	77,5 (2,3-93,0)	0,1 (0,0-53,4)	<b>0,02</b>
CCI-10-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit <50%	17 (37,8%)	5 (55,6%)	0,50
Begleitinfektion	14 (31,1%)	5 (55,6%)	0,25
<i>Ursprung der Infektion</i>			
Primär	10 (22,2%)	5 (55,6%)	0,10
Sekundär	35 (77,8%)	4 (44,4%)	0,10
Kardiovaskuläre Infektion	11 (24,4%)	/	0,10
Infektion des Harntrakts	14 (31,1%)	1 (11,1%)	0,42
Intraabdominelle Infektion	7 (15,6%)	1 (11,1%)	1,00
Infektion der Haut und Weichteile	6 (13,3%)	1 (11,1%)	1,00
<i>Laborparameter und Klinik</i>			
Positiver qSOFA	10 (22,2%)	4 (44%)	0,18
Gezielte Antibiotikatherapie innerhalb 24 h	33 (73,3%)	8 (88,9%)	0,60

Gezielte Antibiotikatherapie innerhalb des Krankenhausaufenthalts	40 (88,9%)	9 (100%)	0,58
Leukozyten [ $10^3 \mu\text{l}$ ]*	10,5 (8,0-14,3)	14,4 (8,9-21,2)	0,24
Kreatinin [mg/dl]*	87 (66,0-174)	137,5 (68,0-291)	0,36

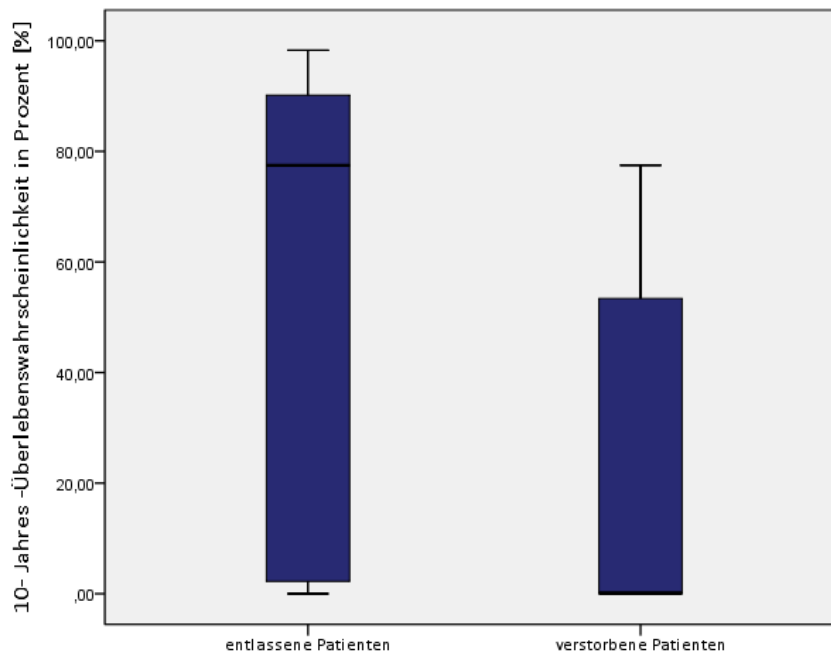
BSI: Blutstrominfektion

Primär: endovaskulärer oder unbekannter Ursprung

CCI: Charlson Comorbidity Index, 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit

/: keine Patienten

\*Median und Interquartilabstand (IQA)



**Abbildung 6.** Box-Plot: CCI-10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit [%] und Vergleich von entlassenen und verstorbenen Patienten mit BSI mit *E. faecalis*

## 6.2.2 Überlebenszeitanalyse

### 6.2.2.1 Youden Index, IQA, ROC Analyse

Testung der TTP bezüglich der Mortalität

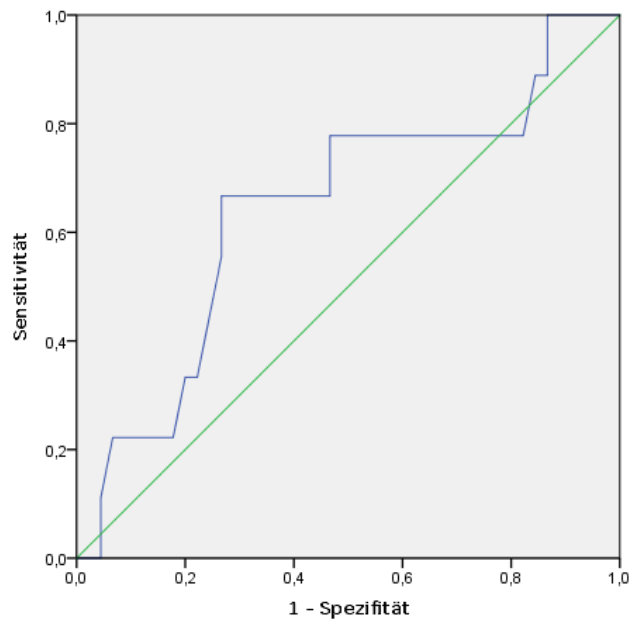


Abbildung 8. ROC-Kurve: TTP [h] und Versterben bei BSI mit *E. faecalis*

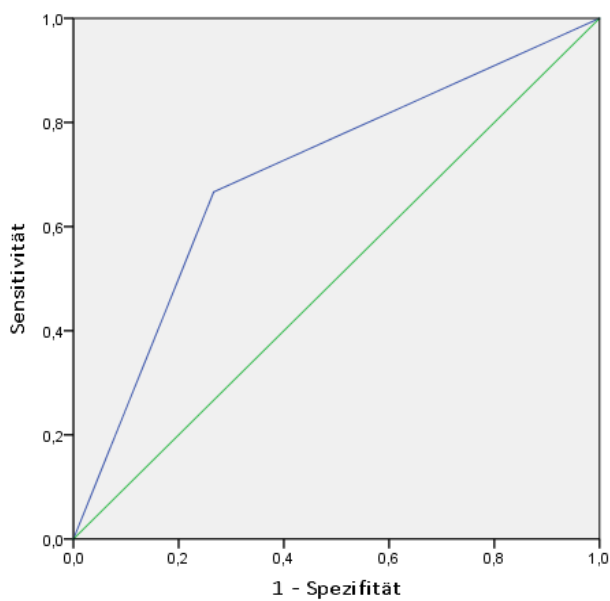


Abbildung 7. ROC-Kurve:  $TTP \leq 4,35$  h und Versterben bei BSI mit *E. faecalis*

Die TTP aller Patienten mit BSI mit *E. faecalis* bewies sich in der ROC als keine signifikante Größe zur Diskrimination zwischen verstorbenen und entlassenen Patienten. Die TTP betrug eine AUC von 0,64 wobei das Konfidenzintervall die 0,5 unterschritt (95%-KI: 0,44-0,85;  $p=0,18$ ) (siehe **Tabelle 10** und **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**, S. 44, 45, 46). Der bestmögliche Cut-Off der TTP bezüglich der Mortalität bei BSI mit *E. faecalis* war laut maximalem Youden-Index bei TTP=4,35 Stunden (siehe **Abbildung 7**, S. 44). Die Sensitivität betrug 67% und die Spezifität 73%. Die TTP $\leq$ 4,35 Stunden wurde daher als relevanter Trennwert interpretiert. 36 Patienten wiesen eine TTP $>$ 4,35 Stunden auf, 18 Patienten eine TTP $\leq$ 4,35 Stunden. Die TTP $\leq$ 4,35 Stunden stellte sich als knapp signifikanter Trennwert zwischen Verstorbenen und Entlassenen bei einer AUC von 0,70, einem p-Wert von 0,06 und einem 95%-Konfidenzintervall von 0,51-0,90 dar. Der IQA befand sich zwischen 7,3 Stunden und 15,6 Stunden, worauf dementsprechende stündliche Cut-Offs der TTP festgelegt wurden. Die stündlichen Werte der TTP bewiesen bezüglich der Mortalität der Patienten zwar eine AUC über 0,5, das Konfidenzintervall unterschritt jedoch 0,5, wobei keine Signifikanz erreicht wurde. Es konnte zudem gezeigt werden, dass je länger der Cut-Off der TTP war, desto kleiner sich die AUC darstellte. Somit hatte eine kurze TTP tendenziell eine bessere Trennschärfe, um zwischen Hoch- und Niedrig-Risikogruppe bei BSI mit *E. faecalis* zu unterscheiden.

**Tabelle 10.** ROC Analyse: TTP und Mortalität/Ursprung bei Blutstrominfektion mit *E. faecalis*

Parameter	TTP Cut-Off [h]	AUC	p-Wert	95%-KI
<i>Mortalität bei Blutstrominfektion</i>				
Mortalität im KH	TTP*	0,64	0,18	0,44-0,85
Mortalität im KH	TTP $\leq$ 4,35	0,70	0,060	0,51-0,90
Mortalität im KH	TTP $\leq$ 7	0,64	0,18	0,45-0,84
Mortalität im KH	TTP $\leq$ 8	0,62	0,25	0,42-0,82
Mortalität im KH	TTP $\leq$ 9	0,62	0,25	0,42-0,82
Mortalität im KH	TTP $\leq$ 10	0,64	0,18	0,46-0,83
Mortalität im KH	TTP $\leq$ 11	0,61	0,30	0,42-0,80
Mortalität im KH	TTP $\leq$ 12	0,61	0,30	0,42-0,80
Mortalität im KH	TTP $\leq$ 13	0,57	0,53	0,37-0,77
Mortalität im KH	TTP $\leq$ 14	0,52	0,84	0,31-0,73
Mortalität im KH	TTP $\leq$ 15	0,52	0,84	0,32-0,73

Mortalität im KH	TTP $\leq$ 16	0,51	0,92	0,31-0,72
<i>Ursprung der Blutstrominfektion</i>				
Primär	TTP*	0,60	0,25	0,42-0,79
Sekundär	TTP*	0,40	0,25	0,21-0,58
Kardiovaskuläre Infektion	TTP*	0,76	0,01	0,59-0,93
Infektion des Gastrointestinaltrakts	TTP*	0,72	0,054	0,55-0,88
Infektion des Harntrakts	TTP*	0,43	0,60	0,30-0,61
Infektion der Haut und Weichteile	TTP*	0,36	0,22	0,19-0,52

ROC: Receiver Operating Characteristics

AUC: Area under the Curve

KI: Konfidenzintervall

KH: Krankenhaus

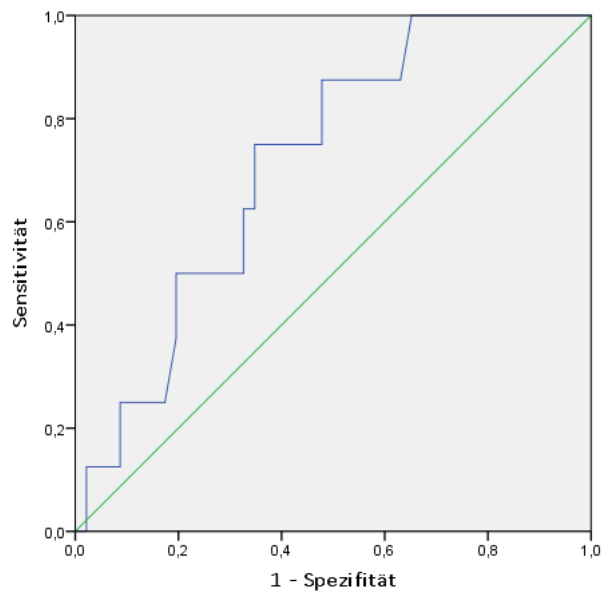
Primär: endovaskulärer und unbekannter Ursprung

TTP\*: metrische Variable

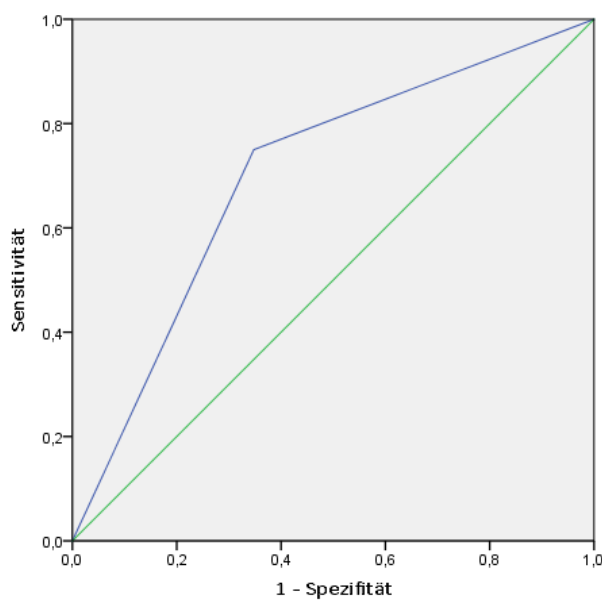
### Testung der TTP bezüglich des Ursprungs der Infektion

In einem weiteren Schritt wurde die TTP als Vorhersagewert in Bezug auf den Ursprung der Infektion analysiert (siehe **Tabelle 10**, S. 45, 46). Die TTP aller Patienten mit BSI mit *E. faecalis* erwies sich, bei Testung auf primären oder sekundären Ursprung, als nicht signifikant diskriminierende Größe. Ein primärer Ursprung, also eine BSI, ausgelöst durch endovaskulären oder unbekanntem Ursprung bot eine AUC von 0,6 (AUC: 0,6; 95%-KI: 0,42-0,79;  $p=0,25$ ), wobei eine BSI bedingt durch sekundären Ursprung eine AUC von 0,4 aufwies (AUC: 0,4; 95%-KI: 0,21-0,58;  $p=0,25$ ). Eine kardiovaskuläre Infektion zeigte sich in der ROC Analyse als signifikant verknüpft mit der TTP (AUC: 0,76; 95%-KI: 0,59-0,93;  $p=0,01$ ) (siehe **Abbildung 11**, S. 49). Eine BSI durch Infektion mit Ursprung im Gastrointestinaltrakt erwies eine Tendenz zur Signifikanz (AUC: 0,72; 95%-KI: 0,55-0,88;  $p=0,054$ ) (siehe Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden., S. 47). Weder bei einem Ursprung der Infektion im Harntrakt (AUC: 0,43; 95%-KI: 0,30-0,61;  $p=0,60$ ), noch bei einem Ursprung der Infektion der Haut und Weichteile (AUC: 0,36; 95%-KI: 0,19-0,52;  $p=0,22$ ) ließ sich eine signifikante Assoziation in der ROC-Analyse darstellen.

Bei genauerer Betrachtung des Ursprungs der Infektion im Gastrointestinaltrakt und des Ursprungs der BSI mit kardiovaskulärer Genese mittels Youden Index und stündlichen Cut-Offs konnte Folgendes dargestellt werden:

TTP und gastrointestinaler Ursprung der BSI:

**Abbildung 9.** ROC-Kurve: TTP [h] und Ursprung der BSI mit *E. faecalis* bei Genese im Gastrointestinaltrakt



**Abbildung 10.** ROC-Kurve: TTP  $\leq 6,25$  h und Ursprung der BSI mit *E. faecalis* bei Genese im Gastrointestinaltrakt

Die Berechnung des Youden Index ergab eine TTP von 6,25 Stunden. Somit wurde die  $TTP \leq 6,25$  Stunden als Trennwert mit einer Sensitivität von 75,0% und einer Spezifität von 65,2% (siehe **Abbildung 9**, **Abbildung 10**, S. 47) definiert, um zwischen Ursprung der BSI im Gastrointestinaltrakt und Ursprung anderenorts zu diskriminieren. Zusätzlich wurden die stündlichen Cut-Offs des IQA berechnet. In der ROC Analyse zeigte der Cut-Off  $TTP \leq 6,25$  Stunden, trotz hoher AUC von 0,70 und eines Konfidenzintervall stets über 0,5, keine signifikante Fähigkeit, Trennwert zu sein (AUC: 0,70; 95%-KI: 0,51-0,90;  $p=0,07$ ) (siehe **Tabelle 11**, S. 48). Die AUC der  $TTP \leq 10$  Stunden bot ebenso einen Wert von 0,7, konnte aber keine Signifikanz erreichen (AUC: 0,70; 95%-KI: 0,52-0,88;  $p=0,08$ ). Auch alle weiteren stündlichen Cut-Offs bewiesen keine Signifikanz und waren demnach ungeeignet den Ursprung der BSI mit *E. faecalis* im Gastrointestinaltrakt zu bestimmen. Sie zeigten jedoch die Tendenz, dass mit steigender TTP die AUC sank.

**Tabelle 11.** ROC Analyse: TTP und Ursprung der Infektion im Gastrointestinaltrakt bei BSI mit *E. faecalis*

TTP, Cut-Off in [h]	AUC	p-Wert	95%-KI
TTP*	0,72	0,054	0,55-0,88
$TTP \leq 6,25$	0,70	0,07	0,51-0,90
$TTP \leq 7$	0,69	0,09	0,50-0,89
$TTP \leq 8$	0,67	0,13	0,47-0,87
$TTP \leq 9$	0,67	0,13	0,42-0,87
$TTP \leq 10$	0,70	0,08	0,52-0,88
$TTP \leq 11$	0,67	0,14	0,48-0,85
$TTP \leq 12$	0,61	0,30	0,42-0,80
$TTP \leq 13$	0,62	0,27	0,43-0,81
$TTP \leq 14$	0,61	0,33	0,42-0,79
$TTP \leq 15$	0,59	0,44	0,40-0,78
$TTP \leq 16$	0,58	0,50	0,38-0,77

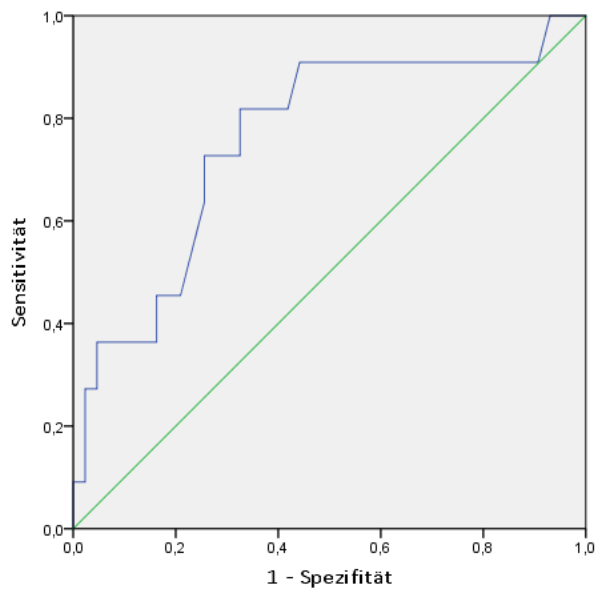
ROC: Receiver Operating Characteristics

AUC: Area under the Curve

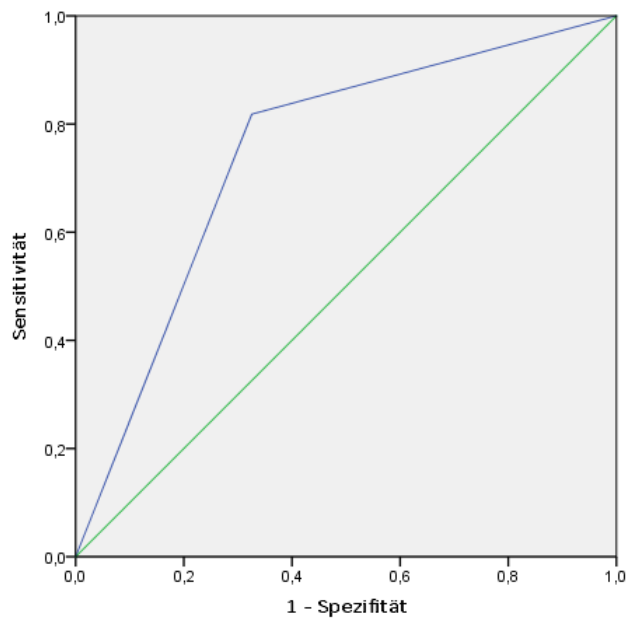
KI: Konfidenzintervall

TTP\*: metrische Variable



TTP und kardiovaskulärer Ursprung der BSI:

**Abbildung 11.** ROC-Kurve: TTP [h] und Ursprung der BSI mit *E. faecalis* bei kardiovaskulärer Genese



**Abbildung 12.** ROC.Kurve: TTP ≤ 10,5 h und Ursprung der BSI mit *E. faecalis* bei kardiovaskulärer Genese

Die Berechnung des Youden Index ergab eine TTP von 10,5 Stunden. Somit wurde die  $TTP \leq 10,5$  Stunden als Trennwert mit einer Sensitivität von 82,0% und einer Spezifität von 67,0% definiert, um zwischen Ursprung der BSI mit kardiovaskulärer Genese und Ursprung anderenorts zu diskriminieren. Zusätzlich wurden die stündlichen Cut-Offs, des IQA berechnet (siehe **Abbildung 11**, **Abbildung 12**, S 49).

In der ROC Analyse zeigte sich, bezüglich des Cut-Offs  $TTP \leq 10,5$  Stunden (AUC: 0,75; 95%-KI: 0,59-0,91;  $p=0,01$ ), ein signifikanter Trennwert bei einer hohen AUC von 0,75 und einem p-Wert von 0,01 (siehe **Tabelle 12**, S. 50, 51). Die Cut-Off-Werte zwischen  $TTP \leq 7$  Stunden und  $TTP \leq 12$  Stunden wiesen signifikante Werte bei hoher AUC und einem 95%-Konfidenzintervall stets über 0,5 auf. Die  $TTP \leq 7$  Stunden (AUC: 0,71; 95%-KI: 0,56-0,86;  $p=0,03$ ),  $TTP \leq 8$  Stunden (AUC: 0,73; 95%-KI: 0,59-0,88;  $p=0,02$ ),  $TTP \leq 9$  Stunden (AUC: 0,73; 95%-KI: 0,59-0,88;  $p=0,02$ ),  $TTP \leq 10$  Stunden (AUC: 0,72; 95%-KI: 0,56-0,89;  $p=0,02$ ),  $TTP \leq 11$  Stunden (AUC: 0,70; 95%-KI: 0,53-0,88;  $p=0,04$ ) und die  $TTP \leq 12$  Stunden (AUC: 0,70; 95%-KI: 0,53-0,88;  $p=0,04$ ) erwiesen Signifikanz, während kürzere Cut-Offs, wie eine  $TTP \leq 4$  Stunden,  $TTP \leq 5$  Stunden und eine  $TTP \leq 6$  Stunden, keine geeigneten Trennwerte für den Ursprung der TTP durch kardiovaskuläre Genese darstellten. Wie in **6.2.1.1.** bereits berichtet, erlitten 20,4% aller Patienten eine BSI mit *E. faecalis* durch kardiovaskulären Ursprung. 18,5% der Patienten erkrankten an Endokarditis und 1,9% der Patienten durch unklaren kardiovaskulären Fokus.

**Tabelle 12.** ROC Analyse: TTP und kardiovaskulärer Ursprung bei Blutstrominfektion mit *E. faecalis*

TTP, Cut-Off in [h]	AUC	p-Wert	95%-KI
TTP*	0,76	0,01	0,59-0,93
$TTP \leq 10,5$	0,75	0,01	0,59-0,91
$TTP \leq 4$	0,64	0,15	0,47-0,81
$TTP \leq 5$	0,68	0,08	0,52-0,84
$TTP \leq 6$	0,69	0,06	0,53-0,85
$TTP \leq 7$	0,71	0,03	0,56-0,86
$TTP \leq 8$	0,73	0,02	0,59-0,88
$TTP \leq 9$	0,73	0,02	0,59-0,88
$TTP \leq 10$	0,72	0,02	0,56-0,89
$TTP \leq 11$	0,70	0,04	0,53-0,88
$TTP \leq 12$	0,70	0,04	0,53-0,88

TTP≤13	0,69	0,053	0,51-0,87
TTP≤14	0,61	0,26	0,41-0,81
TTP≤15	0,64	0,17	0,43-0,84
TTP≤16	0,65	0,14	0,44-0,85

ROC: Receiver Operating Characteristics

AUC: Area under the Curve

KI: Konfidenzintervall

TTP\*: metrische Variable

## 6.2.2.2 Univariate Analyse

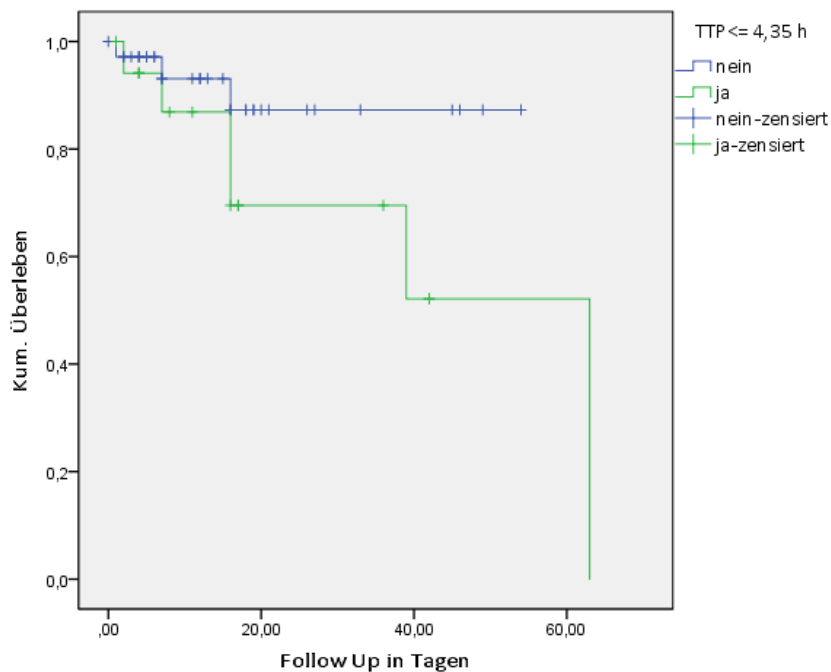
### 6.2.2.2.1 Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse

#### TTP≤4,35 Stunden

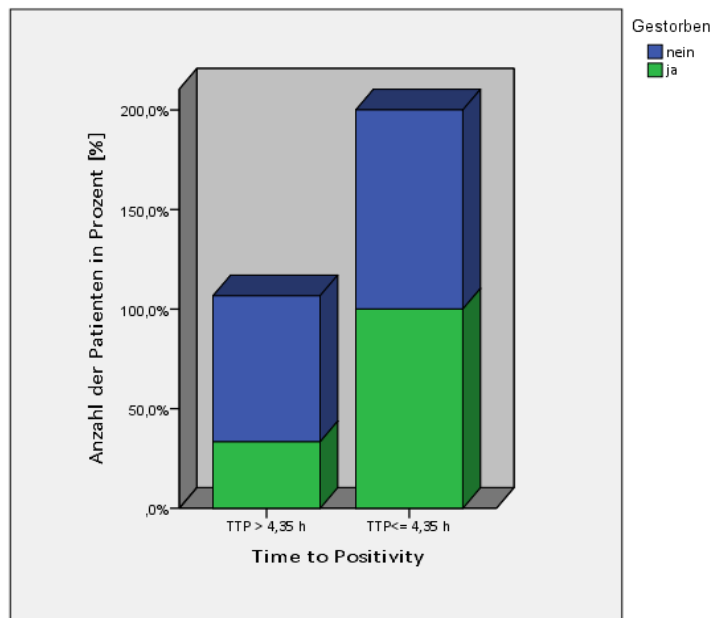
Die Überlebenszeit und die Überlebensraten der Patienten mit positiver Blutkultur mit *E. faecalis* und einer TTP≤4,35 Stunden und TTP>4,35 Stunden wurde mit der Kaplan-Meier Methode abgeschätzt (siehe **Abbildung 13**, **Abbildung 14**, S. 52). Im Beobachtungszeitraum gehörten 18 Patienten der Risiko-Gruppe TTP≤4,35 Stunden an, wobei sechs (33,3%) Patienten verstarben und zwölf (66,7%) Patienten zensiert bzw. entlassen wurden. 36 Patienten hatten eine TTP>4,35 Stunden, wobei drei (8,3%) Patienten verstarben und 33 (91,7%) Patienten entlassen wurden. Mittels Log-rank Test konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenskurven gezeigt werden (p=0,14). Die Überlebensrate nach 16 Tagen lag bei Patienten mit TTP≤4,35 Stunden bei 69,5%. Vergleichsweise betrug die Überlebensrate bei Patienten mit TTP>4,35 Stunden nach 16 Tagen 87,3%.

#### CCI-10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit

Die Analyse der Überlebensraten der CCI-10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit zeigte im Log-rank Test, im Vergleich zum deskriptiven Vergleich, kein signifikantes Ergebnis (p=0,14).



**Abbildung 13.** Kaplan-Meier Schätzer:  $TTP \leq 4,35$  h und Überleben bei BSI mit *E. faecalis*



**Abbildung 14.** Balkendiagramm:  $TTP \leq 4,35$  h und  $TTP > 4,35$  h. Vergleich von entlassenen und verstorbenen Patienten mit BSI mit *E. faecalis* in kumulierten Prozent [%]

### 6.2.2.2.2 Cox Regression

In **Tabelle 13** (S. 53) sind die Ergebnisse der univariaten Analyse der Cox Regression zu sehen. Keine der getesteten Variablen hatte einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität der Patienten. Es zeigte sich aber, dass sich mit stündlich steigender TTP das Risiko zu versterben um 6% verringerte, jedoch ohne Signifikanz (HR: 0,94; 95%-KI: 0,83-1,08; p=0,39). Die Patienten mit  $TTP \leq 4,35$  Stunden hatten ein um den Faktor 2,76 erhöhtes Risiko zu versterben, doch stellte sich auch dies als nicht signifikant heraus (HR: 2,76; 95%-KI: 0,66-11,64; p=0,17). Mit steigendem Alter verstarben Patienten um den Faktor 1,04, eher als jüngere Patienten (HR: 1,04; 95%-KI: 0,98-1,11; p=0,19). Patienten, welche älter als 65 Jahre waren, wiesen kein signifikant erhöhtes Sterberisiko auf (HR: 1,82; 95%-KI: 0,37-9,00; p=0,47). Die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (HR: 0,99; 95%-KI: 0,97-1,01; p=0,33), errechnet aus dem CCI, sowie auch Patienten mit einer 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit  $< 50\%$  (HR: 1,06; 95%-KI: 0,26-4,38; p=0,94), erwiesen sich als keine Prädiktoren für die Sterblichkeit. Die Komorbidität Diabetes mellitus zeigte die Tendenz das Risiko zu versterben um den Faktor 3,64 zu erhöhen (HR: 3,64; 95%-KI: 0,90-14,7; p=0,07). Eine hämatologische (HR: 0,05; 95%-KI: 0,00-13327027; p=0,76) oder solide Tumorerkrankung (HR: 1,21; 95%-KI: 0,28-5,16; p=0,80) als Nebendiagnose, zeigte keine signifikante Assoziation mit der Mortalität der Patienten. Auch eine Immunsuppression stellte kein signifikant erhöhtes Risiko zu versterben dar (HR: 0,04; 95%-KI: 0,00-84,7; p=0,40), so auch Begleitinfektionen (HR: 1,23; 95%-KI: 0,30-4,96; p=0,77). Ein positiver qSOFA (HR: 3,36; 95%-KI: 0,61-18,6; p=0,17) zum Zeitpunkt der positiven Blutkultur mit *E. faecalis* erhöhte die Wahrscheinlichkeit zu versterben um den Faktor 3,36, jedoch ohne signifikante Grundlage. Die gezielte antibiotische Therapie, innerhalb 24 Stunden nach positiver Blutkultur mit *E. faecalis* hatte keine statistisch signifikante protektive Wirkung (HR: 1,82; 95%-KI: 0,22-14,9; p=0,58), so auch die gezielte antibiotische Therapie, zu einem beliebigen Zeitpunkt während des Krankenhausaufenthaltes (HR: 22,7; 95%-KI: 0,00-279045147; p=0,71). Laborparameter, wie die Leukozytenzahl (HR: 0,99; 95%-KI: 0,93-1,05; p=0,71) oder der Kreatininwert (HR: 1,00; 95%-KI: 1,00-1,01; p=0,35), erwiesen sich als nicht signifikante prognostische Faktoren bezüglich der Mortalität. Der Ursprung der Infektion, ob primär (HR: 2,27; 95%-KI: 0,57-9,11; p=0,25) oder sekundär (HR: 0,44; 95%-KI: 0,11-0,76; p=0,25), zeigte keine Auswirkung auf die Sterblichkeit der Patienten. In diesem Sinne erwiesen sich weder eine BSI kardiovaskulären (HR: 0,03; 95%-KI: 0,00-26,5; p=0,31), intraabdominellen (HR: 0,97; 95%-KI: 0,12-7,87; p=0,98) Ursprungs, noch ein BSI mit Genese im Harntrakt (HR: 0,65; 95%-KI: 0,08-5,50; p=0,69), oder der Haut und

Weichteile (HR: 0,83; 95%-KI: 0,10-6,71; p=0,86) als Einflussgrößen auf die Mortalität der Patienten.

**Tabelle 13.** Univariate Analyse: Hazard Ratio zu Versterben bei Patienten mit Blutstrominfektion mit *E. faecalis*

Parameter	Entlassung nach BSI (N=45): N=%, Median, IQA*	Verstorben nach BSI (N=9): N=%, Median, IQA*	Hazard Ratio für Versterben (KI: 95%)	p-Wert
<i>Time to Positivity</i>				
TTP in [h]*	10,2 (3,6-13,5)	3,6 (2,5-12,0)	0,94 (0,83-1,08)	0,39
TTP≤4,35 h <sup>a</sup>	12 (26,7%)	6 (66,7%)	2,76 (0,66-11,64)	0,17
<i>Grundlegende Charakteristika</i>				
Alter*	67 (58,5-76,5)	74 (64-81,5)	1,04 (0,98-1,11)	0,19
Alter >65 Jahre <sup>a</sup>	27 (60%)	7 (77,8%)	1,82 (0,37-9,00)	0,47
Geschlecht (Männlich) <sup>a</sup>	30 (66,7%)	7 (77,8%)	1,45 (0,29-7,18)	0,65
<i>Komorbiditäten</i>				
Diabetes mellitus <sup>a</sup>	8 (17,8%)	4 (44,4%)	3,64 (0,90-14,7)	0,07
Immunsuppression	12 (26,7%)	/	0,04 (0,00-84,7)	0,40
Hämatologische Erkrankung <sup>a</sup>	1 (2,2%)	/	0,05 (0,00-13327027)	0,76
Solide Tumorerkrankung <sup>a</sup>	13 (28,9%)	4 (44,4%)	1,21 (0,28-5,16)	0,80
CCI: 10-Jahres-Überlebens-Wahrscheinlichkeit [%]*	77,5 (2,3-93,0)	0,1 (0,0-53,4)	0,99 (0,97-1,01)	0,33
CCI-10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit <50% <sup>a</sup>	17 (37,8%)	5 (55,6%)	1,06 (0,26-4,38)	0,94
Begleitinfektion <sup>a</sup>	14 (31,1%)	5 (55,6%)	1,23 (0,30-4,96)	0,77
<i>Ursprung der Infektion</i>				
Primär <sup>a</sup>	10 (22,2%)	5 (55,6%)	2,27 (0,57-9,11)	0,25
Sekundär <sup>a</sup>	35 (77,8%)	4 (44,4%)	0,44 (0,11-0,76)	0,25
Kardiovaskuläre Infektion <sup>a</sup>	11 (24,4%)	/	0,03 (0,00-26,5)	0,31
Infektion des Harntrakts <sup>a</sup>	14 (31,1%)	1 (11,1%)	0,65 (0,08-5,50)	0,69

Infektion des Gastrointestinaltrakts <sup>a</sup>	7 (15,6%)	1 (11,1%)	0,97 (0,12-7,87)	0,98
Infektion der Haut und Weichteile <sup>a</sup>	6 (13,3%)	1 (11,1%)	0,83 (0,10-6,71)	0,86
<i>Laborparameter und Klinik</i>				
Positiver qSOFA <sup>a</sup>	10 (22,2%)	4 (44%)	3,36 (0,61-18,6)	0,17
Gezielte Antibiotikatherapie innerhalb 24 h <sup>a</sup>	33 (73,3%)	8 (88,9%)	1,82 (0,22-14,9)	0,58
Gezielte Antibiotikatherapie innerhalb des Krankenhausaufenthalts <sup>a</sup>	40 (88,9%)	9 (100%)	22,7 (0,00-279045147)	0,71
Leukozyten [ $10^3/\mu\text{l}$ ]*	10,5 (8,0-14,3)	14,4 (8,9-21,2)	0,99 (0,93-1,05)	0,71
Kreatinin [mg/dl]*	87 (66,0-174)	137,5 (68,0-291)	1,00 (1,00-1,01)	0,35

BSI: Blutstrominfektion

Primär: endovaskulärer oder unbekannter Ursprung

CCI: Charlson Comorbidity Index, 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit

/: keine Patienten

<sup>a</sup> erforderliche Fallzahl von 10 Fällen nicht erreicht

\*Median und Interquartilabstand (IQA)

KI: Konfidenzintervall.

### 6.2.2.3 Multivariate Analyse

Um eine valide multivariate Cox Regression durchzuführen, bedarf es einer ausreichenden Fallzahl an freien Variablen. Dies war in der Untersuchung der BSI mit *E. faecalis* nicht gegeben (N=9 Verstorbene). Daher wurde keine weiterführende multivariate Analyse vollzogen.

## 6.2.3 Deskriptive Statistik prognostischer Parameter

### 6.2.3.1 Cut-Off: $TTP \leq 4,35$ Stunden

Um einen besseren Einblick bezüglich Risikofaktoren und des Cut-Off-Werts  $TTP \leq 4,35$  Stunden zu erlangen, wurden erneut alle Parameter mittels t-Test, Mann-Whitney-U-Test, Exakter-Test nach Fischer und  $\chi^2$ -Test, auf ihre Signifikanz untersucht (siehe **Tabelle 14**, S. 57).

Es stellte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Sterblichkeit der Gruppen  $TTP \leq 4,35$  Stunden und  $TTP > 4,35$  Stunden bei  $p=0,047$  heraus. Ein Drittel, 33,3% aller Patienten der Risiko-Gruppe  $TTP \leq 4,35$  Stunden verstarben, währenddessen nur 8,3% der Patienten mit  $TTP > 4,35$  Stunden starben. Die CCI-10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit unterschied sich hoch signifikant zwischen den beiden Gruppen ( $p=0,00$ ). Sie betrug 2,25 % (IQA: 0,00-29,4%) bei  $TTP \leq 4,35$  Stunden und 77,5% (IQA: 53,4-94,4%) bei  $TTP > 4,35$  Stunden. Die Komorbiditäten, wie Diabetes mellitus ( $p=0,08$ ) und solide Tumorerkrankung ( $p=0,06$ ) hatten Tendenz zur Signifikanz. Bezüglich des Ursprungs der Infektion zeigte sich keine signifikante Tendenz zwischen den Gruppen. 77,8% der Patienten mit  $TTP > 4,35$  Stunden wiesen eine sekundäre Infektion auf ( $p=0,11$ ). Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich eines positiven qSOFAs zwischen Risiko- und Niedrig-Risikogruppe festgestellt werden ( $p=0,84$ ). 25,5% der Patienten mit  $TTP \leq 4,35$  Stunden und 25,0% der Patienten mit  $TTP > 4,35$  Stunden hatten einen positiven qSOFA. Auch die antibiotische Therapie innerhalb 24 Stunden ( $p=0,36$ ) und die antibiotische Therapie an einem beliebigen Zeitpunkt während des Krankenhausaufenthalts ( $p=0,26$ ), erwiesen sich als nicht prognostische Parameter. Die Anzahl an Leukozyten ( $p=0,50$ ) und der Kreatininwert ( $p=0,21$ ) stellten sich als nicht signifikant heraus.



**Tabelle 14.** Time to positivity (>4,35 h oder ≤4,35 h) und Parameter bei Blutstrominfektion mit *E. faecalis* (N=54)

Merkmale	TTP>4,35 h (N=36; 66,7%)	TTP≤4,35 h (N=18; 33,3%)	p-Wert
<i>Grundlegende Charakteristika</i>			
Verstorben	3 (8,3%)	6 (33,3%)	<b>0,047</b>
Alter in Jahren*	67 (55,0-76,8)	69,5 (61,8-78,0)	0,34
Alter <65 Jahre	22 (61,1%)	12 (66,7%)	0,77
Geschlecht männlich	27 (75,0%)	10 (55,6%)	0,21
<i>Komorbiditäten</i>			
Diabetes mellitus	5 (13,9%)	7 (38,9%)	0,08
Immunsuppression	9 (25,0%)	3 (16,7%)	0,73
Hämatologischer Tumor	1 (2,8%)	/	1,00
Solide Tumorerkrankung	8 (22,2%)	9 (50%)	0,06
CCI-10-Jahres-Überlebens- Wahrscheinlichkeit [%]*	77,5 (53,4-94,4)	2,25 (0,00-29,4)	<b>0,00</b>
CCI-10-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit <50%	8 (22,2%)	14 (77,8%)	<b>0,00</b>
Begleitinfektion	10 (27,8%)	9 (50,0%)	0,14
<i>Ursprung der Infektion</i>			
Primär	7 (19,4%)	8 (44,4%)	0,11
Sekundär	29 (80,6%)	10 (55,6%)	0,11
Kardiovaskuläre Infektion	10 (27,8%)	1 (5,6%)	0,06
Infektion des Harntrakts	11 (30,6%)	4 (22,2%)	0,75
Infektion des Gastrointestinaltrakts	4 (11,1%)	4 (22,2%)	0,42
Infektion der Haut und Weichteile	7(19,5%)	/	0,08
<i>Laborparameter und Klinik</i>			
Positiver qSOFA	9 (25,0%)	5 (25,8%)	0,84
Gezielte Antibiotikatherapie innerhalb 24 h	28 (77,8%)	13 (72,2%)	0,36
Gezielte Antibiotikatherapie innerhalb des Krankenhausaufenthalts	34 (94,4%)	15 (83,3%)	0,26
Leukozyten [ $10^3/\mu\text{l}$ ]*	12,3 (8,1-16,8)	10,5 (8,03-15,6)	0,50
Kreatinin [mg/dl]*	108,5 (69,8-187)	74,0 (0,00-29,4)	0,21

Primär: endovaskulärer oder unbekannter Ursprung

CCI: Charlson Comorbidity Index, 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit

\*Median und Interquartilabstand (IQA)

/: keine Patienten

## 6.3 BSI mit VSE<sub>E.faecium</sub>

### 6.3.1 Deskriptive Statistik: Patientenkollektiv

#### 6.3.1.1 Gesamte Kohorte

169 Patienten mit monomikrobieller BSI mit VSE<sub>E.faecium</sub> wurden untersucht. Von ihnen erhielten, zum Zeitpunkt der positiven Blutkultur, 34 (20,1%) Patienten eine gezielte, wirksame antibiotische Therapie, 111 (65,7%) eine unpassende Therapie und 24 (14,2%) Patienten keine antibiotische Therapie. In dieser Arbeit wurden nur Patienten mit unpassender oder ohne antibiotische Therapie analysiert.

Es erkrankten 135 Patienten, davon 51 (37,8%) Frauen und 84 (62,2% Männer) an einer BSI mit VSE<sub>E.faecium</sub> (siehe **Tabelle 15**, S. 60). Die mediane TTP betrug 12,1 Stunden (IQA: 7,1-14,7 Stunden), die mittlere TTP 12,10 Stunden (SD: 9,32 Stunden). Die kürzeste TTP präsentierte sich mit 0,7 Stunden, die längste mit 84,4 Stunden. 36 (26,7%) Patienten starben bei positiver Blutkultur mit VSE<sub>E.faecium</sub>, davon 14 (38,9%) Frauen und 22 (61,1%) Männer. Das Alter der Patienten erstreckte sich zwischen 34 und 92 Jahren, bei einem Median von 66,0 Jahren (IQA: 58,0-76,0 Jahre). 75 (55,6%) Patienten waren 65 Jahre oder älter. Durch den CCI ließ sich eine mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von 53,4% (IQA: 2,3-77,5%) für die nächsten zehn Jahre ermitteln. 65 (48,2%) Patienten zeigten eine 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von unter 50%. Knapp die Hälfte, 65 (48,1%) Patienten, zeigten zum Zeitpunkt der positiven Blutkultur einen immunsupprimierten Status: 29 (21,5%) der Patienten erhielten eine Steroidtherapie (Prednisolon  $\geq 10$  mg/ Tag), 42 (31,1%) Patienten wurden mit anderen immunmodulierenden und/oder immunsupprimierenden Medikamenten behandelt, 44 (32,6%) Patienten wurden innerhalb der letzten zwei Monate chemotherapeutisch behandelt und drei (2,2%) Patienten litten an einer Immunsuppression durch einen angeborenen Immundefekt. 31 (23,0%) Patienten zeigten eine hämatologische Tumorerkrankung, 47 (34,8%) Patienten litten an einer soliden Tumorerkrankung und 13 (9,6%) Patienten waren an Diabetes mellitus mit Endorganschäden erkrankt. Einige Patienten zeigten oftmals eine Überschneidung der immunsupprimierenden Therapien. Fast 80% (79,3%) der Patienten erlitten eine primäre BSI mit VSE<sub>E.faecium</sub>, 28 Patienten (20,7%) präsentierten eine sekundäre BSI: Ein (0,7%) Patient mit kardiovaskulärem Ursprung unklarer Genese, vier (3,0%) Patienten wiesen das Bild einer BSI durch Ursprung im Harntrakt auf. Hier konnte weiter untergliedert werden: Zwei (1,5%) Patienten erlitten eine BSI postinvasiv und zwei (1,5%) Patienten mit nicht weiter zuzuordnender Genese im Harntrakt. 21 (15,6%) Patienten erkrankten an einer sekundären BSI durch Ursprung im Gastrointestinaltrakt. Davon zeigten fünf (3,7%) Patienten

eine spontane Peritonitis, zwölf (8,9%) Patienten eine Peritonitis postinvasiv und vier (3,0%) Patienten einen sonstigen intraabdominellen Fokus. Ein (0,7%) Patient wies das Bild einer Infektion der Haut und Weichteile auf. 52 (38,5%) aller Patienten präsentierten zusätzlich zur BSI eine Begleitinfektion. Die Leukozytenzahl betrug am Tag der positiven Blutkultur einen Median von  $11,2 \times 10^3 \mu\text{l}$  (IQA:  $6,6\text{-}17,7 \times 10^3 \mu\text{l}$ ). Das Minimum lag bei  $0,1 \times 10^3 \mu\text{l}$  und das Maximum bei  $571,0 \times 10^3 \mu\text{l}$ . Der Kreatininwert hatte einen Median von 92,0 mg/dl (IQA: 62,5-152 mg/dl), ein Minimum von 8,3 mg/dl und ein Maximum von 641,0 mg/dl. Der qSOFA Score war bei 47 (34,8%) Patienten positiv, bei 43 (31,9%) Patienten konnte der qSOFA Score nicht nachvollzogen werden. 45 (33,3%) Patienten hatten einen negativen qSOFA Score. 111 (82,2%) Patienten erhielten zum Zeitpunkt der positiven Blutkultur eine unpassende Antibiotikatherapie. Die übrigen 24 (17,8%) Patienten erhielten keine antibiotische Therapie. Innerhalb von 24 Stunden wurde 45 (33,3%) Patienten eine gezielte Antibiose verabreicht. 73 (54,1%) Patienten erhielten eine unpassende antibiotische Therapie und 17 (12,6%) Patienten erhielten weiterhin keine Antibiose. Im Laufe des Aufenthalts erhielten 101 (74,8%) Patienten eine passende antibiotische Therapie für VSE<sub>E.faecium</sub>. 25 (18,5%) Patienten wurden unpassend antibiotisch bis zum Ende hin behandelt. Neun (6,7%) Patienten erhielten weiterhin keine antibiotische Therapie.

**Tabelle 15.** Patientencharakteristika der 135 Patienten mit Blutstrominfektion mit VSE<sub>E.faecium</sub>

Parameter	N (%), Median (IQA)*
<i>Time to Positivity</i>	
TTP in Stunden*	12,1 (7,1-14,7)
<i>Grundlegende Charakteristika</i>	
Alter in Jahren*	66 (58,0-76,0)
Alter >65 Jahre	75 (55,6%)
Männlich	84 (62,2%)
Verstorben	36 (26,7%)
<i>Komorbiditäten</i>	
CCI-10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit [%]*	53,4 (2,3-77,5)
CCI-10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit <50%	65 (48,1%)
Diabetes mellitus	13 (9,6%)
Hämatologische Tumorerkrankung	31 (23,0%)
Solide Tumorerkrankung	47 (34,8%)
<i>Ursprung der Blutstrominfektion</i>	
Primär	107 (79,3%)
Sekundär	28 (20,7%)
Kardiovaskuläre Infektion	1 (0,7%)
Infektion des Harntrakts	4 (3,0%)
Infektion des Gastrointestinaltrakts	21 (15,6%)
Infektion der Haut und Weichteile	1 (0,7%)
<i>Laborparameter und Klinik</i>	
Positiver qSOFA	47 (34,8%)
Adäquate antibiotische Therapie **	101 (74,8%)

Primär: endovaskulärer oder unbekannter Ursprung

CCI: Charlson Comorbidity Index, 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit

\*Median und Interquartilabstand (IQA)

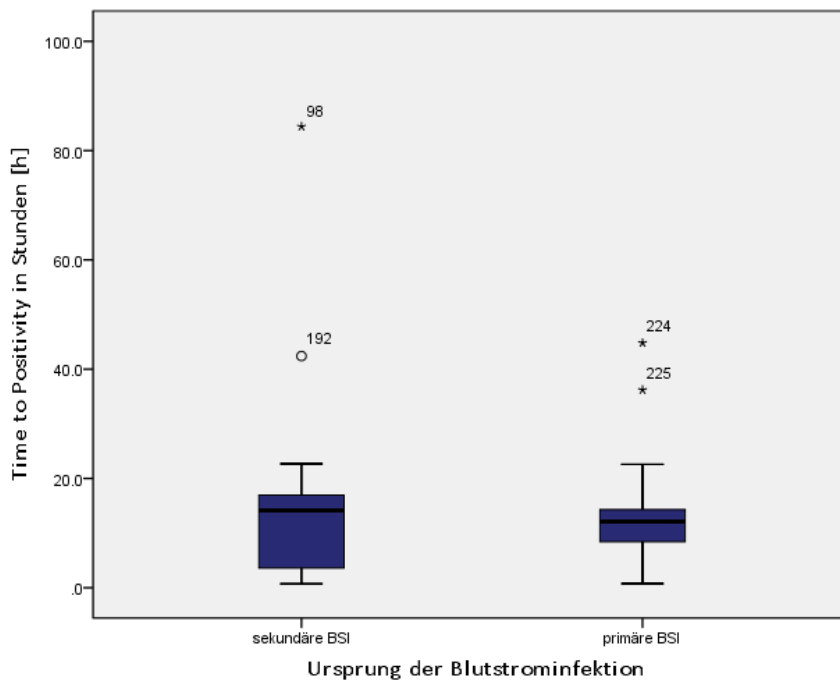
\*\*adäquate, antibiotische Therapie zu einem beliebigen Zeitpunkt während des Krankenhausaufenthalts

Die mediane TTP bei primärer BSI mit  $VSE_{E.faecium}$  betrug 12,1 Stunden (IQA: 8,2-14,3 Stunden), während die mediane TTP bei sekundärem Ursprung 14,2 Stunden (IQA: 3,6-17,5 Stunden) ergab ( $p=0,51$ ) (siehe **Tabelle 16**, **Abbildung 15**, S: 61). Bei BSI mit  $VSE_{E.faecium}$  durch kardiovaskulären Ursprung stellte sich eine mediane TTP von 7,1 Stunden (IQA: 7,1-7,1 Stunden) dar, bei Ursprung im Gastrointestinaltrakt eine TTP von 14,4 Stunden, (IQA: 3,3-18,9 Stunden), bei Ursprung im Harntrakt eine TTP von 14,2 Stunden (IQA: 11,2-15,3 Stunden) und bei Ursprung mit Fokus der Haut und Weichteile eine TTP von 18,1 Stunden (IQA: 18,1-18,1 Stunden).

**Tabelle 16.** Time to Positivity [h] und Ursprung der Blutstrominfektion mit  $VSE_{E.faecium}$

Ursprung	Median in [h] (IQA)
Primär	12,1 (8,2-14,3)
Sekundär	14,2 (3,6-17,5)
Kardiovaskuläre Infektion	7,1 (7,1-7,1)
Infektion des Harntrakts	14,2 (11,2-15,3)
Infektion des Gastrointestinaltrakts	14,4 (3,3-18,9)
Infektion der Haut und der Weichteile	18,1 (18,1-18,1)

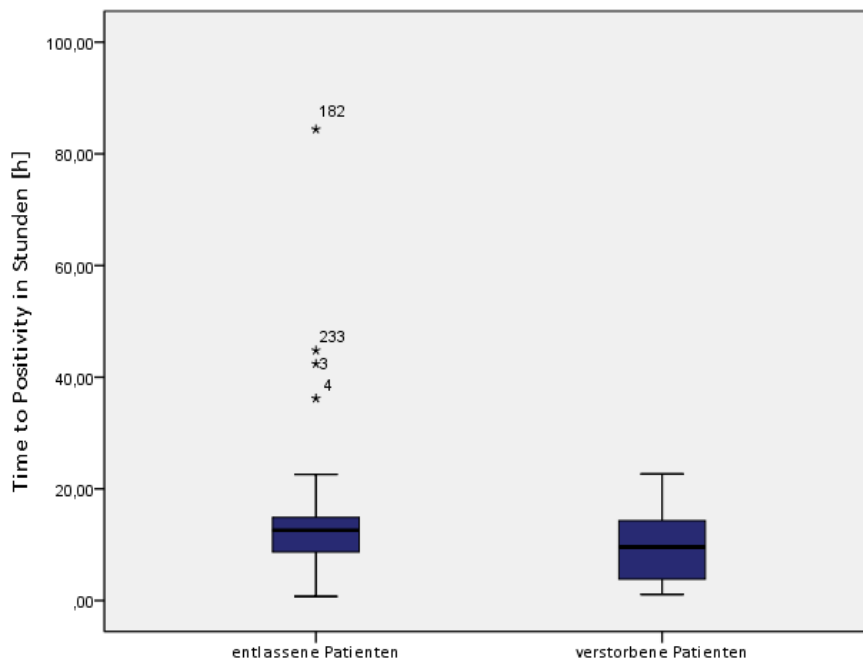
Primär: endovaskulärer und unbekannter Ursprung  
IQA: Interquartilabstand



**Abbildung 15.** Box-Plot: Zeitdauer der TTP [h] und Vergleich des Ursprungs der Infektion von Patienten mit BSI mit  $VSE_{E.faecium}$

### 6.3.1.2 Entlassene versus verstorbene Patienten

Alle kontinuierlichen Daten wurden auf Normalität überprüft. Mittels Kolmogorow-Smirnow-Test konnte eine Normalverteilung des Alters der Patienten bewiesen werden. Die Variablen, „TTP“, „CCI-10-Jahres-Überlebensrate“ sowie die Anzahl der Leukozyten und der Kreatininwert, wiesen keine Normalverteilung auf. Mittels Mann-Whitney-U-Test für nicht parametrische, unverbundene Stichproben und Student's t-Test für parametrisch unverbundene Stichproben wurden p-Werte errechnet. Alle weiteren nominalen Variablen wurden mittels Exakter-Test nach Fisher und  $\text{Chi}^2$ -Test analysiert.



**Abbildung 16.** Box-Plot: TTP [h] und Vergleich von entlassenen und verstorbenen Patienten mit BSI mit  $\text{VSE}_{E,\text{faecium}}$

Von den 135 analysierten Patienten mit BSI mit  $\text{VSE}_{E,\text{faecium}}$  starben 36 (26,7%) und 99 (73,3%) Patienten wurden entlassen (siehe **Tabelle 17** und **Abbildung 16**, S. 62, 64, 65). Die mediane TTP der beiden Gruppen unterschied sich voneinander, jedoch erwies sich hierbei kein signifikanter Unterschied. Die mediane TTP der verstorbenen Patienten betrug 9,6 Stunden (IQA: 3,83-14,4 Stunden), während die Berechnung der medianen TTP der entlassenen Patienten 12,6 Stunden (IQA: 8,6-15,1 Stunden) ergab ( $p=0,11$ ). Die Anzahl der Patienten mit kurzer TTP ( $\text{TTP} \leq 10,05$  Stunden) differierte signifikant zwischen entlassenen und

verstorbenen Patienten (33,3% versus 55,6%;  $p=0,02$ ). Hierauf wird in **6.3.2** näher eingegangen. Das mediane Alter der Patienten unterschied sich nicht signifikant zwischen Entlassenen und Verstorbenen ( $p=0,75$ ). Es betrug 66 Jahre (IQA: 58,0-76,0 Jahre) versus 62,5 Jahre (IQA: 85,3-74,0 Jahre). Knapp die Hälfte, 47,2% aller verstorbenen Patienten, waren älter als 65 Jahre, während 58,6% aller entlassenen Patienten älter als 65 Jahre waren ( $p=0,24$ ). Auch das männliche Geschlecht erwies sich als nicht signifikanter Parameter ( $p=0,90$ ). Die Prävalenzen der Komorbiditäten wie Diabetes mellitus (11,1% versus 5,6%;  $p=0,33$ ), Immunsuppression (51,5% versus 38,9%;  $p=0,20$ ), hämatologischer Tumorerkrankung (24,2% versus 19,4%;  $p=0,56$ ) oder solider Tumorerkrankung (32,3% versus 41,7%;  $p=0,31$ ) unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit, errechnet durch den CCI, zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen entlassenen und verstorbenen Patienten ( $p=0,21$ ). Die mediane 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Entlassenen betrug 53,4% (IQA: 2,3-77,5%), während die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Verstorbenen 37,4% (IQA: 0,64-71,5%) betrug. Bezüglich einer CCI-10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit kleiner 50%, erwies sich ebenso kein signifikanter Unterschied ( $p=0,80$ ). Bei 40,4% der entlassenen Patienten und 33,3% der verstorbenen Patienten zeigte sich zusätzlich zur BSI eine Begleitinfektion ( $p=0,50$ ). Der Ursprung der Infektion ließ keine signifikante Tendenz zwischen beiden Gruppen erkennen. Eine primäre BSI erlitten ähnlich viele entlassenen (77,8%) und verstorbenen (83,3%) Patienten ( $p=0,63$ ). Ein prozentual geringeres Auftretender BSI mit sekundärem Ursprung (22,2% versus 16,7%) erwies sich ebenfalls als nicht signifikant verschieden zwischen den Patienten ( $p=0,50$ ). Auch nach Aufgliederung zeigte keiner der Foci einen signifikanten Unterschied zwischen entlassenen und verstorbenen Patienten. 1% der Entlassenen erlitt eine BSI mit  $VSE_{E,faecium}$  basierend auf einer kardiovaskulären Infektion ( $p=0,55$ ). 4,0% der Entlassenen erlitt eine BSI mit  $VSE_{E,faecium}$  basierend auf einer Infektion des Harntrakts ( $p=0,22$ ), 16,2% der Entlassenen und 13,9% der Verstorbenen wiesen eine BSI beruhend auf einer Infektion des Gastrointestinaltrakts auf ( $p=0,73$ ) und 1,0% der Entlassenen hatten eine BSI, beruhend auf einer Infektion der Haut und Weichteile ( $p=0,55$ ). Ein hochsignifikanter Unterschied zeigte sich bezüglich des qSOFA Scores. Am Tag der positiven Blutkultur wiesen deutlich mehr verstorbene (66,7%) als entlassene Patienten (23,2%) einen positiven qSOFA Score auf ( $p=0,00$ ). Es zeigte sich keine signifikante Differenz zwischen Entlassenen und Verstorbenen in der adäquaten antibiotischen Therapie innerhalb 24 Stunden (34,3% versus 30,6%;  $p=0,84$ ), noch während des gesamten Aufenthalts (75,8% versus 72,2%;  $p=0,66$ ). Die mediane Leukozytenzahl wies keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (10,7x

$10^3 \mu\text{l}$ , IQA: 6,70-17,7  $\times 10^3 \mu\text{l}$  versus 12,3  $\times 10^3 \mu\text{l}$ ; IQA: 6,60-17,10  $\times 10^3 \mu\text{l}$ ) auf ( $p=0,90$ ). Auch der mediane Kreatininwert (82,5 mg/dl; IQA: 60,3-139 mg/dl versus 126 mg/dl; IQA: 72,0-216,5 mg/dl) zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich entlassener und verstorbener Patienten ( $p=0,08$ ).

**Tabelle 17.** Blutstrominfektion mit VSE<sub>E.faecium</sub> (N= 135), epidemiologische Daten

Merkmale	Entlassung nach BSI (N=99): N=%, Median, IQA *	Verstorben nach BSI (N=36): N=%, Median, IQA *	p-Wert
<i>Time to Positivity</i>			
TTP in [h]*	12,6 (8,6-15,1)	9,6 (3,83-14,4)	0,11
TTP $\leq$ 10,05 h	33 (33,3%)	20 (55,6%)	<b>0,02</b>
<i>Grundlegende Charakteristika</i>			
Alter in Jahren*	66 (58,0-76,0)	62,5 (85,3-74,0)	0,75
Alter <65 Jahre	58 (58,6%)	17 (47,2%)	0,24
Geschlecht männlich	62 (62,6%)	22 (61,1%)	0,90
<i>Komorbiditäten</i>			
Diabetes mellitus	11 (11,1%)	2 (5,6%)	0,33
Immunsuppression	51 (51,5%)	14 (38,9%)	0,20
Hämatologischer Tumor	24 (24,2%)	7 (19,4%)	0,56
Solide Tumorerkrankung	32 (32,3%)	15 (41,7%)	0,31
CCI-10-Jahres-Überlebens- Wahrscheinlichkeit [%]*	53,4 (2,3-77,5)	37,4 (0,64-71,5)	0,21
CCI-10-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit <50%	47 (47,5%)	18 (50%)	0,80
Begleitinfektion	49 (40,4%)	12 (33,3%)	0,50
<i>Ursprung der Infektion</i>			
Primär	77 (77,8%)	30 (83,3%)	0,63
Sekundär	22 (22,2%)	6 (16,7%)	0,50
Kardiovaskuläre Infektion	1 (1,0%)	/	0,55
Infektion des Harntrakts	4 (4,0%)	/	0,22
Infektion des Gastrointestinaltrakts	16 (16,2%)	5 (13,9%)	0,73
Infektion der Haut und Weichteile	1 (1,0%)	/	0,55
<i>Laborparameter und Klinik</i>			
Positiver qSOFA	23 (23,2%)	24 (66,7%)	<b>0,00</b>



Gezielte Antibiotikatherapie innerhalb 24 h	34 (34,3%)	11 (30,6%)	0,84
Gezielte Antibiotikatherapie innerhalb des Krankenhausaufenthalts	75 (75,8%)	26 (72,2%)	0,66
Leukozyten [ $10^3/\mu\text{l}$ ]*	10,7(6,70-17,7)	12,3 (6,60-17,10)	0,90
Kreatinin [mg/dl]*	82,5 (60,3-139)	126 (72,0-216,5)	0,08

BSI: Blutstrominfektion

Primär: endovaskulärer oder unbekannter Ursprung

CCI: Charlson Comorbidity Index, 10- Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit

/: keine Patienten

\*Median und Interquartilabstand (IQA)

## 6.3.2 Überlebenszeitanalyse

### 6.3.2.1 Youden Index, IQA, ROC Analyse

Testung der TTP bezüglich der Mortalität

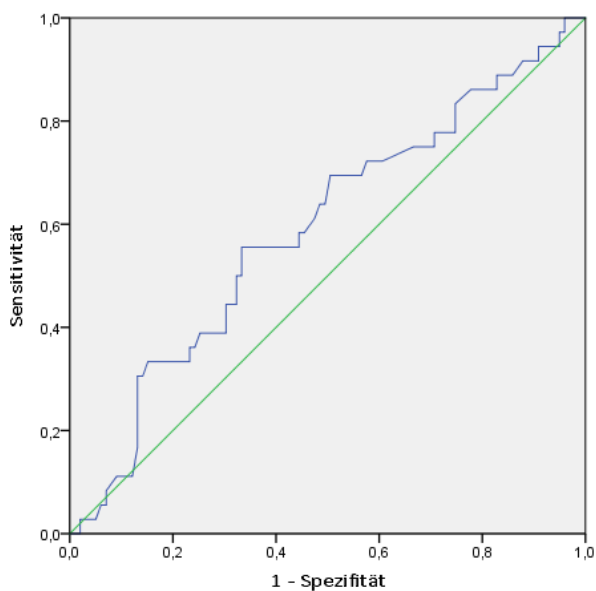
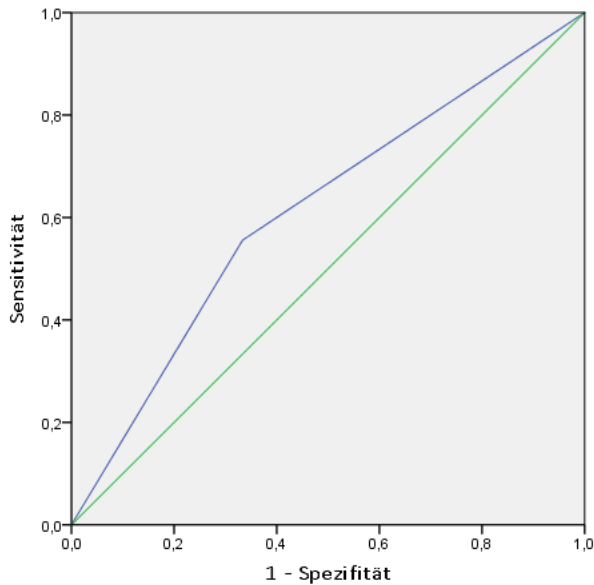


Abbildung 17. ROC-Kurve: TTP [h] und Versterben bei BSI mit  $VSE_{E.faecium}$



**Abbildung 18.** ROC-Kurve:  $TTP \leq 10,05$  h und Versterben bei BSI mit  $VSE_{E,faecium}$

Die TTP aller Patienten mit BSI mit  $VSE_{E,faecium}$  bewies sich in der ROC als keine signifikante Größe zur Diskrimination zwischen verstorbenen und entlassenen Patienten (siehe **Tabelle 18**, S. 67). Die TTP erreichte eine AUC von 0,59, wobei das Konfidenzintervall die 0,5 unterschritt (AUC: 0,59; 95%-KI: 0,48-0,70;  $p=0,11$ ) (siehe **Abbildung 17**, S. 65). Der bestmögliche Cut-Off der TTP bezüglich der Mortalität bei BSI mit  $VSE_{E,faecium}$  war laut maximalem Youden-Index bei  $TTP=10,05$  Stunden. Die Sensitivität betrug 55,6% und die Spezifität 66,7%. Die  $TTP \leq 10,05$  Stunden wurde daher als relevanter Trennwert interpretiert. Bei Vergleich der Sterblichkeitsraten erwies sich die  $TTP \leq 10,05$  Stunden als signifikanter Trennwert zwischen kurzer und langer TTP (AUC: 0,61; 95%-KI: 0,50-0,72;  $p=0,049$ ) (siehe **Abbildung 18**, S. 66). 53 (39,3%) Patienten waren somit Teil der Risikogruppe und wiesen eine  $TTP \leq 10,05$  Stunden auf, 82 (60,7%) Patienten hatten eine  $TTP > 10,05$  Stunden und wurden der Niedrig-Risikogruppe zugeordnet. Der IQA befand sich zwischen 7,1 Stunden und 14,7 Stunden. Dementsprechend wurden stündliche Cut-Offs der TTP festgelegt. Die stündlichen Werte der TTP zeigten bezüglich der Mortalität der Patienten zwar eine AUC über 0,5, unterschritten zum Teil jedoch 0,5 im Konfidenzintervall und bewiesen keine Signifikanz.

**Tabelle 18.** ROC-Analyse: TTP und Mortalität/Ursprung bei Blutstrominfektion mit VSE<sub>E.faecium</sub>

Parameter	TTP-Cut-Off in [h]	AUC	p-Wert	95%-KI
<i>Mortalität bei Blutstrominfektion</i>				
Mortalität im KH	TTP*	0,59	0,11	0,48-0,70
Mortalität im KH	TTP≤10,05	0,61	0,049	0,50-0,72
Mortalität im KH	TTP≤7	0,56	0,28	0,45-0,67
Mortalität im KH	TTP≤8	0,56	0,25	0,45-0,68
Mortalität im KH	TTP≤9	0,54	0,45	0,43-0,65
Mortalität im KH	TTP≤10	0,61	0,049	0,50-0,72
Mortalität im KH	TTP≤11	0,60	0,09	0,49-0,71
Mortalität im KH	TTP≤12	0,56	0,25	0,46-0,67
Mortalität im KH	TTP≤13	0,59	0,11	0,48-0,70
Mortalität im KH	TTP≤14	0,56	0,30	0,45-0,67
Mortalität im KH	TTP≤15	0,54	0,45	0,44-0,65
<i>Ursprung der Blutstrominfektion</i>				
Primär	TTP*	0,54	0,51	0,40-0,69
Sekundär	TTP*	0,54	0,51	0,40-0,69
Kardiovaskuläre Infektion	TTP*	0,75	0,38	0,68-0,83
Infektion des Gastrointestinaltrakts	TTP*	0,53	0,66	0,36-0,70
Infektion des Harntrakts	TTP*	0,65	0,31	0,49-0,81
Infektion der Haut und Weichteile	TTP*	0,91	0,16	0,86-0,96

ROC: Receiver Operating Characteristics

AUC: Area under the Curve

KI: Konfidenzintervall

KH: Krankenhaus

Primär: endovaskulärer und unbekannter Ursprung

TTP\*: metrische Variable

Testung der TTP bezüglich des Ursprungs der Infektion

Die TTP wurde in einem weiteren Schritt als Vorhersagewert in Bezug auf den Ursprung der Infektion analysiert (**Tabelle 18**, S. 67). Die TTP aller Patienten mit BSI mit VSE<sub>E.faecium</sub> erwies sich bei Testung auf primären oder sekundären Ursprung als nicht signifikant diskriminierende Größe. Ein primärer Ursprung bot eine AUC von 0,54 (AUC: 0,54; 95%-KI: 0,40-0,69; p=0,51). Eine BSI, bedingt durch sekundären Ursprung, wies die gleiche AUC (AUC: 0,54; 95%-KI: 0,40-0,9; p=0,51) auf. So zeigte weder eine BSI durch kardiovaskulären Ursprung

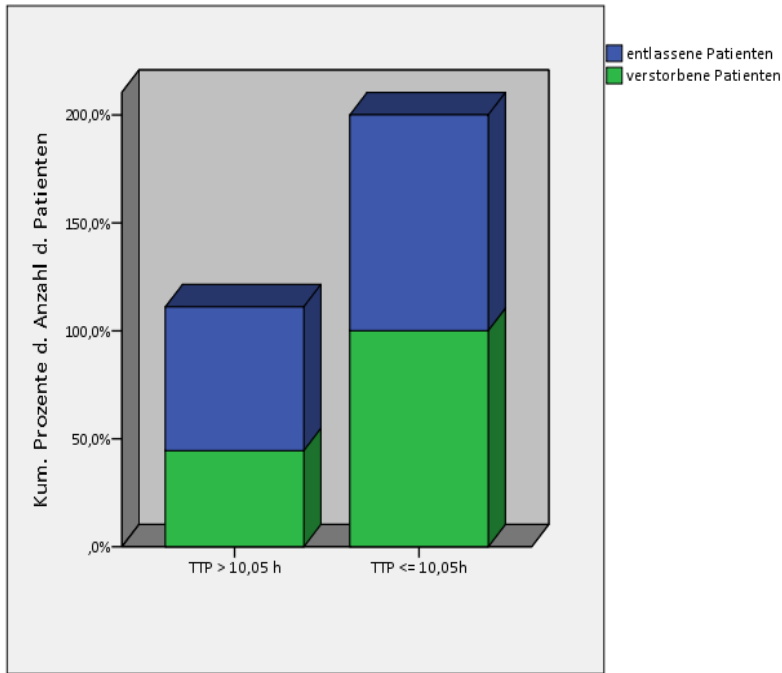
(AUC: 0,75; 95%-KI: 0,68-0,83;  $p=0,38$ ), noch eine BSI durch Infektion des Gastrointestinaltrakts (AUC: 0,53; 95%-KI: 0,36-0,70;  $p=0,66$ ), noch eine BSI durch Infektion des Harntrakts (AUC: 0,65; 95%-KI: 0,49-0,81;  $p=0,31$ ), noch eine BSI durch Infektion der Haut und Weichteile (AUC: 0,91; 95%-KI: 0,86-0,96;  $p=0,16$ ) eine signifikante Verknüpfung mit der TTP in der ROC Analyse. Eine genauere Betrachtung des Ursprungs der BSI wurde dementsprechend nicht weiter durchgeführt.

### 6.3.2.2 Univariate Analyse

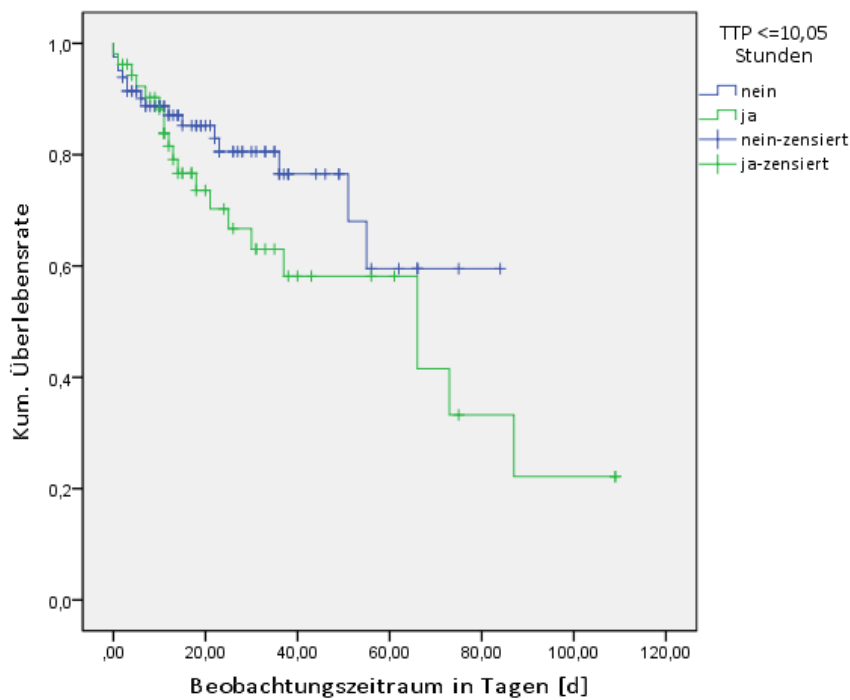
#### 6.3.2.2.1 Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse

##### TTP $\leq$ 10,05 Stunden

Die Überlebenszeit und die Überlebensraten der Patienten mit positiver Blutkultur mit VSE<sub>E.faecium</sub> und einer TTP $\leq$ 10,05 Stunden wurde mit der Kaplan-Meier Methode abgeschätzt. Im Beobachtungszeitraum waren insgesamt 53 Patienten (39,3%) Teil der Risiko-Gruppe TTP $\leq$ 10,05 Stunden, wobei 20 (37,7%) Patienten verstarben und 33 (62,3%) Patienten zensiert bzw. entlassen wurden. 82 Patienten hatten eine TTP $>$ 10,05 Stunden (60,7%) und wurden demnach der Niedrig-Risiko-Gruppe zugeordnet. 16 (19,5%) Patienten davon verstarben, 66 (80,5%) Patienten wurden entlassen. Mittels Log-rank Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Überlebenskurven ( $p=0,15$ ). Nach 14 Tagen war die Überlebensrate bei Patienten mit TTP $\leq$ 10,05 Stunden bei 76,7%. Bei Patienten mit TTP $>$ 10,05 Stunden betrug sie nach 14 Tagen 87,1% (siehe **Abbildung 19** und **Abbildung 20**, S. 69).



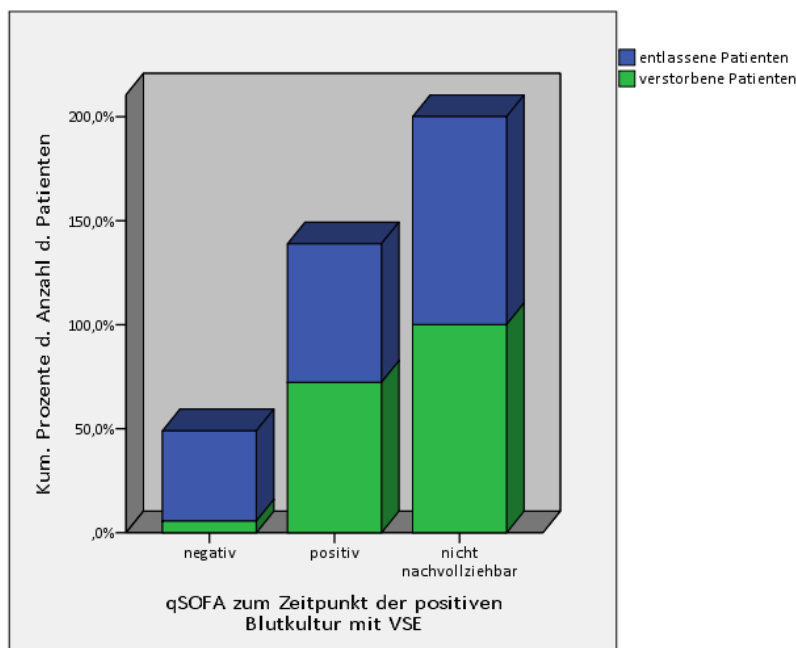
**Abbildung 19.** Balkendiagramm: TTP≤10,05 h und TTP>10,05 h. Vergleich von entlassenen und verstorbenen Patienten mit BSI mit *VSE<sub>E.faecium</sub>* in kumulierten Prozent [%]



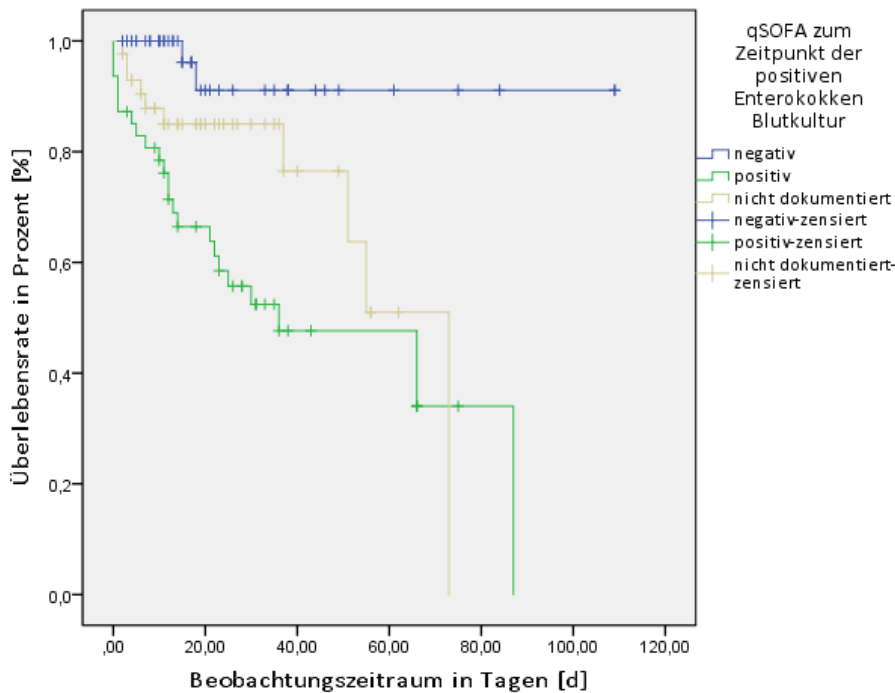
**Abbildung 20.** Kaplan-Meier Überlebenskurve: TTP≤10,05 h und Überleben bei BSI mit *VSE<sub>E.faecium</sub>*

### Positiver qSOFA Score

47 (34,8%) der 135 Patienten hatten zum Zeitpunkt der positiven Blutkultur mit  $VSE_{E,faecium}$  einen positiven qSOFA Score. Von ihnen verstarben 24 (51,1%) Patienten und 23 (48,9%) Patienten wurden zensiert bzw. entlassen. 45 (33,3%) Patienten hatten einen negativen qSOFA Score, von welchen zwei (4,4%) verstarben und 43 (95,6%) Patienten wurden entlassen. Bei 43 (31,9%) Patienten konnte der qSOFA nicht nachvollzogen werden. Hiervon starben zehn (23,3%) Patienten, 33 (76,7%) wurden zensiert. Im Vergleich der Überlebenskurven zeigte der Log-rank Test einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bei  $p=0,04$ . Nach 14 Tagen ergab sich bei Patienten mit positivem qSOFA eine Überlebensrate von 76,1% und bei negativem qSOFA eine Überlebensrate von 100%. Patienten. Bei Patienten mit nicht dokumentiertem qSOFA, konnte nach 14 Tagen eine Überlebensrate von 85% festgestellt werden (siehe **Abbildung 21** und **Abbildung 22**, S. 70,71).



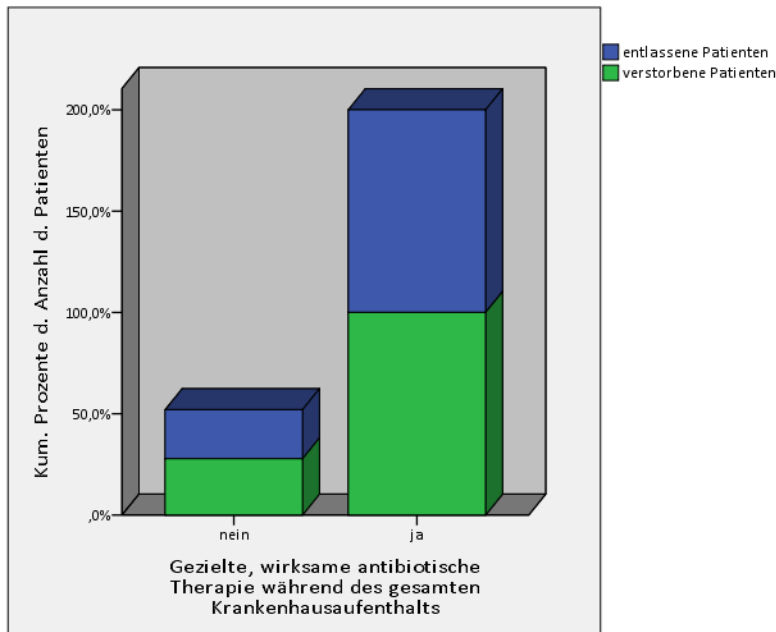
**Abbildung 21.** Balkendiagramm: qSOFA Score. Vergleich von entlassenen und verstorbenen Patienten mit BSI mit  $VSE_{E,faecium}$  in kumulierten Prozent [%]



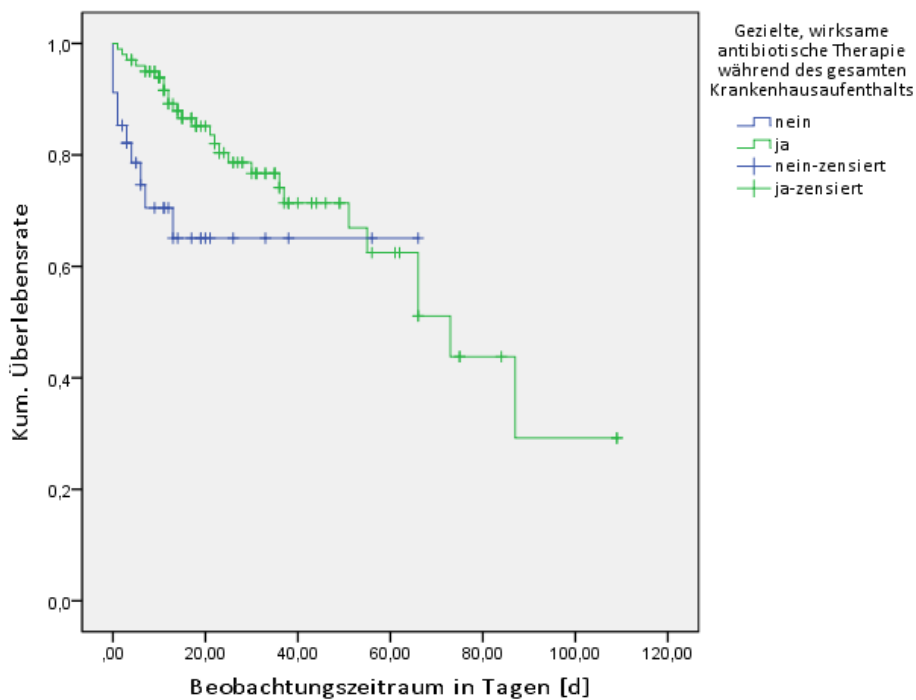
**Abbildung 22.** Kaplan-Meier Überlebenskurve: qSOFA Score und Überleben bei BSI mit  $VSE_{E.faecium}$

### Adäquate antibiotische Therapie

Eine adäquate antibiotische Therapie zu einem beliebigen Zeitpunkt während des Krankenhausaufenthalts, bewies sich als signifikant protektiver Faktor laut Log-rank Test ( $p=0,03$ ). Im Beobachtungszeitraum erhielten 101 (74,8%) der 135 Patienten eine gezielte wirksame Therapie, von denen 26 (25,7%) Patienten verstarben und 75 (74,3%) Patienten entlassen wurden. 34 (25,2%) Patienten erhielten eine unpassende oder keine Therapie, von welchen zehn (29,4%) Patienten verstarben und 24 (70,6%) entlassen wurden (siehe **Abbildung 23** und **Abbildung 24**, S. 72).



**Abbildung 23.** Balkendiagramm: Adäquate antibiotische Therapie zu einem beliebigen Zeitpunkt. Vergleich von entlassenen und verstorbenen Patienten mit BSI mit  $VSE_{E,faecium}$  in kumulierten Prozent [%]



**Abbildung 24.** Kaplan-Meier Überlebenskurve: Gezielte, antibiotische Therapie zu einem beliebigen Zeitpunkt und Überleben bei BSI mit  $VSE_{E,faecium}$



### 6.3.2.2.2 Cox-Regression

In **Tabelle 19** (S. 74, 75) sind die Ergebnisse der univariaten Analyse der Cox Regression zu sehen. Wie auch schon bei BSI mit *E. faecalis*, ließ sich darstellen, dass mit stündlich steigender TTP das Risiko zu versterben um den Faktor 0,97 abnahm, jedoch ohne Signifikanz (HR: 0,97; 95%-KI: 0,92-1,03;  $p=0,33$ ). Patienten mit kurzer TTP, also einer  $TTP \leq 10,05$  Stunden, hatten ein 1,63-fach erhöhtes Risiko zu versterben, was sich jedoch als nicht signifikant herausstellte (HR: 1,63; 95%-KI: 0,83-3,19;  $p=0,15$ ).

Zwei Parameter bewiesen in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das Sterberisiko von Patienten mit BSI mit  $VSE_{E.faecium}$ . Zum einen war der qSOFA Score ein signifikanter Indikator für die Mortalität für Patienten. Bei Vorliegen eines positiven qSOFA erhöhte sich das Risiko zu versterben um den Faktor 11,6 (HR: 11,6; 95%-KI: 2,74-49,5;  $p=0,00$ ). Zudem konnte gezeigt werden, dass sich die adäquate antibiotische Therapie, zu einem beliebigen Zeitpunkt während des Krankenhausaufenthaltes, als protektiver Faktor in Bezug auf die Mortalität der Patienten erwies (HR: 0,44; 95%-KI: 0,21-0,93;  $p=0,03$ ). Die gezielte antibiotische Therapie innerhalb der ersten 24 Stunden nach positiver Blutkultur stellte sich hingegen als nicht signifikant dar (HR: 0,77; 95%-KI: 0,37-1,60;  $p=0,48$ ).

Auch alle weiteren Variablen zeigten sich als nicht signifikante Einflussgrößen bei Betrachtung des Sterberisikos der Patienten mit BSI mit  $VSE_{E.faecium}$ . Bei steigendem Alter verstarben Patienten um den Faktor 1,02, eher als jüngere Patienten (HR: 1,02; 95%-KI: 0,99-1,05;  $p=0,14$ ). Patienten, welche älter als 65 Jahre waren, wiesen demnach ebenso kein signifikant erhöhtes Sterberisiko auf (HR: 1,21; 95%-KI: 0,61-2,42;  $p=0,59$ ). Das männliche Geschlecht erhöhte das Risiko für die Sterblichkeit um den Faktor 1,11, ohne Signifikanz (HR: 1,11; 95%-KI: 0,56-2,20;  $p=0,77$ ). Weder die CCI-10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (HR: 0,99; 95%-KI: 0,99-1,00;  $p=0,18$ ), noch eine 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit  $< 50\%$  (HR: 1,22; 95%-KI: 0,63-2,36;  $p=0,55$ ) waren signifikante Prädiktoren für die Sterblichkeit. Die Abwesenheit von Komorbiditäten wie Diabetes mellitus (HR: 0,78; 95%-KI: 0,19-3,30;  $p=0,74$ ), Immunsuppression (HR: 0,58; 95%-KI: 0,29-1,13;  $p=0,11$ ) oder einer hämatologischen Tumorerkrankung (HR: 0,80; 95%-KI: 0,35-1,83;  $p=0,59$ ) hatte protektiven Effekt, jedoch ohne Signifikanz. Die Komorbidität „solide Tumorerkrankung“ hatte eine starke Tendenz dazu, das Risiko zu versterben um den Faktor 1,99 signifikant zu erhöhen (HR: 1,99; 95%-KI: 1,00-3,99;  $p=0,05$ ). Eine Begleitinfektion zeigte sich als nicht signifikanter Einflussfaktor (HR: 0,79; 95%-KI: 0,39-1,57;  $p=0,50$ ). Der Ursprung der Infektion, ob primär (HR: 2,21; 95%-KI: 0,89-5,47;  $p=0,09$ ) oder sekundär (HR: 0,45; 95%-KI: 0,18-1,12;  $p=0,09$ ), hatte keine Auswirkung auf die Sterblichkeit der Patienten. In diesem Sinne erwiesen sich weder eine BSI

kardiovaskulären Ursprungs (HR: 0,05; 95%-KI:0,00-1015; p=0,55), noch eine BSI mit Genese im Gastrointestinaltrakt (HR: 0,48; 95%-KI: 0,18-1,28; p=0,14), noch im Harntrakt (HR: 20,9; 95%-KI: 0,00-843393; p=0,57) oder der Haut und Weichteile (HR: 0,05; 95%-KI: 0,00-367786; p=0,71) als Einflussgrößen auf die Mortalität der Patienten. Laborparameter, wie die Leukozytenzahl (HR: 1,00; 95%-KI: 0,98-1,02; p=0,69) oder der Kreatininwert (HR: 1,00; 95%-KI: 1,00-1,00; p=0,44) zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das Sterberisiko.

**Tabelle 19.** Univariate Analyse: Hazard Ratio zu Versterben bei Patienten mit Blutstrominfektion mit VSE<sub>E,faecium</sub> (N=135)

Parameter	Entlassung nach BSI (N=99): N=%, Median, IQA*	Verstorben nach BSI (N=36): N=%, Median, IQA*	Hazard Ratio für Versterben (KI: 95%)	p-Wert
<i>Time to Positivity</i>				
TTP in [h]*	12,6 (8,6-15,1)	9,6 (3,83-14,4)	0,97 (0,92-1,03)	0,33
TTP≤10,05 h	33 (33,3%)	20 (55,6%)	1,63 (0,83-3,19)	0,15
<i>Grundlegende Charakteristika</i>				
Alter*	66 (58,0-76,0)	62,5 (85,3-74,0)	1,02 (0,99-1,05)	0,14
Alter >65 Jahre	58 (58,6%)	17 (47,2%)	1,21 (0,61-2,42)	0,59
Geschlecht (männlich)	62 (62,6%)	22 (61,1%)	1,11 (0,56-2,20)	0,77
<i>Komorbiditäten</i>				
Diabetes mellitus	11 (11,1%)	2 (5,6%)	0,78 (0,19-3,30)	0,74
Immunsuppression	51 (51,5%)	14 (38,9%)	0,58 (0,29-1,13)	0,11
Hämatologische Tumorerkrankung	24 (24,2%)	7 (19,4%)	0,80 (0,35-1,83)	0,59
Solide Tumorerkrankung	32 (32,3%)	15 (41,7%)	1,99 (1,00-3,99)	0,05
CCI: 10-Jahres-Überlebens-Wahrscheinlichkeit [%]*	53,4 (2,3-77,5%)	37,4 (0,64-71,5)	0,99 (0,99-1,00)	0,18
CCI-10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit <50%	47 (47,5%)	18 (50%)	1,22 (0,63-2,36)	0,55
Begleitinfektion	49 (40,4%)	12 (33,3%)	0,79 (0,39-1,57)	0,50
<i>Ursprung der Infektion</i>				
Primär	77 (77,8%)	30 (83,3%)	2,21 (0,89-5,47)	0,09
Sekundär	22 (22,2%)	6 (16,7%)	0,45 (0,18-1,12)	0,09

Kardiovaskuläre Infektion <sup>a</sup>	1 (1,0%)	/	0,05 (0,00-1015)	0,55
Infektion des Harntrakts <sup>a</sup>	4 (4,0%)	/	20,9 (0,00-843393)	0,57
Infektion des Gastrointestinaltrakts <sup>a</sup>	16 (16,2%)	5 (13,9%)	0,48 (0,18-1,28)	0,14
Infektion der Haut und Weichteile	1 (1,0%)	/	0,05 (0,00-367786)	0,71
<i>Laborparameter und Klinik</i>				
Positiver qSOFA	23 (23,2%)	24 (66,7%)	11,6 (2,74-49,5)	<b>0,00</b>
Gezielte Antibiotikatherapie innerhalb 24 h	34 (34,3%)	11 (30,6%)	0,77 (0,37-1,60)	0,48
Gezielte Antibiotikatherapie innerhalb des Krankenhausaufenthalts	75 (75,8%)	26 (72,2%)	0,44 (0,21-0,93)	<b>0,03</b>
Leukozyten [ $10^3/\mu\text{l}$ ]*	10,7 (6,70-17,7)	12,3 (6,60-17,10)	1,00 (0,98-1,02)	0,69
Kreatinin [mg/dl]*	82,5 (60,3-139)	126 (72,0-216,5)	1,00 (1,00-1,00)	0,44

BSI: Blutstrominfektion

Primär: endovaskulärer oder unbekannter Ursprung

CCI: Charlson Comorbidity Index, 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit

/: keine Patienten

<sup>a</sup>erforderliche Fallzahl von 10 Fällen nicht erreicht

\*Median und Interquartilabstand (IQA)

### 6.3.2.3 Multivariate Analyse

Variablen, welche in der univariaten Cox Regression weniger als zehn Patienten aufwiesen, wurden in die folgenden Berechnungen nicht eingeschlossen. Somit wurde die BSI durch sekundären Ursprung, die BSI durch kardiovaskuläre Infektion und die BSI durch Infektion des Gastrointestinaltrakts nicht weiter berücksichtigt.

Es wurden alle Variablen aus der univariaten Regression mit einem p-Wert kleiner  $p=0,2$  mittels logistischer Regression analysiert. Hierbei handelte es sich um die  $TTP \leq 10,05$  Stunden, die Immunsuppression, eine solide Tumorerkrankung, einen positiven qSOFA Score, die CCI-10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit, die BSI durch primären Ursprung und die gezielte antibiotische Therapie zu einem beliebigen Zeitpunkt während des Krankenhausaufenthalts. Die logistische Regression ergab bei  $TTP \leq 10,05$  Stunden ein Odds Ratio (OR) von 2,50 bei  $p=0,02$ . Ein ebenso signifikantes OR ergab der positive qSOFA bei einem OR von 22,4 und  $p=0,00$ . Die primäre BSI ( $p=0,48$ ) zeigte ein OR von 1,43. Immunsupprimierte Patienten ( $p=0,20$ ) wiesen ein OR von 0,60 auf, während Patienten, welche an einer soliden

Tumorerkrankung ( $p=0,32$ ) litten, ein OR von 1,50 aufwiesen. Die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit hatte ein OR von 0,99 bei  $p=0,28$ . Die gezielte antibiotische Therapie zeigte ein OR von 0,83 bei  $p=0,68$ . Gemäß des Modells von Abbo et al. wurden die  $TTP \leq 10,05$  Stunden und der positive qSOFA Score bei  $p < 0,1$  in eine vorläufige multivariate Cox Regression eingefügt, während die restlichen, eben genannten Variablen bei  $p > 0,1$  auf ihren Confounding-Effekt geprüft wurden (Abbo et al., 2007). Hierbei zeigte sich, dass das Alter sowie die gezielte antibiotische Therapie, zu einem beliebigen Zeitpunkt innerhalb des Krankenhausaufenthalts, das  $Exp(\beta)$  der Variablen „ $TTP \leq 10,05$  Stunden“ und „positiver qSOFA“ um mehr als 10% veränderten, wodurch sie als Confounder in das finale multivariate Model hinzugefügt wurden. In **Tabelle 20** (S. 76) ist die endgültige multivariate Analyse dargestellt:

Bei kurzer TTP, also  $TTP \leq 10,05$  Stunden, zeigte sich der Trend zu einem 1,53-fach erhöhten Sterberisiko, wobei sich dies, bei einem Signifikanzniveau von 5%, als nicht signifikant darstellte (HR: 1,53; 95-KI: 0,76-3,08;  $p=0,23$ ). Ein positiver qSOFA Score hingegen, erwies sich, nach Bereinigung von Störfaktoren, als exzellentes prognostisches Tool bezüglich der Mortalität bei einem HR von 12,3 (95%-KI: 2,87-52,61) und einem p-Wert von  $p=0,00$ . Zudem zeigte eine adäquate antibiotische Therapie während des Krankenhausaufenthalts einen signifikant protektiven Effekt für die Patienten und verringerte das Risiko zu versterben um den Faktor 0,42 (95%-KI: 0,19-0,94;  $p=0,04$ ). Auch zeigte sich, dass bei steigendem Alter das Risiko zu versterben nicht signifikant anstieg (HR: 1,02; 95%-KI: 0,99-1,05;  $p=0,22$ ).

**Tabelle 20.** Multivariate Analyse: Hazard Ratio zu Versterben bei Blutstrominfektion mit  $VSE_{E,faecium}$

Merkmale	Hazard Ratio für das Versterben der Patienten (95%-KI)	p-Wert
$TTP \leq 10,05$ h	1,53 (0,76-3,08)	0,23
Positiver qSOFA	12,3 (2,87-52,6)	0,00
Gezielte Antibiotikatherapie im KH °	0,42 (0,19-0,94)	0,04
Alter*°	1,02 (0,99-1,05)	0,22

\*Median und Interquartilsabstand (IQA)

°Confounder

KI: Konfidenzintervall

### 6.3.3 Deskriptive Statistik der signifikanten Parameter

#### 6.3.3.1 Cut-Off: TTP $\leq$ 10,05 Stunden

Um einen besseren Einblick bezüglich des Cut-Off TTP $\leq$ 10,05 Stunden zu erlangen, wurden erneut alle Parameter mittels t-Test, Mann-Whitney-U-Test, Exakter-Test nach Fischer und Chi<sup>2</sup>-Test, auf ihre Signifikanz hin untersucht (siehe **Tabelle 21**, S.77, 78).

Es stellte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Sterblichkeitsraten der Patienten mit kurzer (TTP $\leq$ 10,05 Stunden) und langer TTP (TTP $>$ 10,05 Stunden) heraus (p=0,03). Die Mortalitätsrate der Patienten mit TTP $\leq$ 10,05 Stunden lag bei 37,7%, verglichen zu 19,5% bei Patienten mit TTP $>$ 10,05 Stunden. Auch hier erwies sich ein positiver qSOFA als hoch signifikanter Faktor (p=0,00). 50,9% der Patienten mit TTP $\leq$ 10,05 Stunden, aber nur 24,4% der Patienten mit TTP $>$ 10,05 Stunden hatten einen positiven qSOFA Score.

Alle weiteren Parameter wiesen keinen signifikanten Unterschied bezüglich einer langen oder kurzen TTP auf: Weder die CCI-10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (p=0,60), noch Patienten mit einer CCI-10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit  $<$ 50% (p=0,72) unterschieden sich signifikant zwischen den beiden Gruppen (p=0,72). Auch Komorbiditäten wie Diabetes mellitus (p=0,57), Immunsuppression (p=0,06), hämatologische (p=0,10) oder solide Tumorerkrankungen (p=1,00) zeigten keine statistische Signifikanz. Bezüglich des Ursprungs der Infektion zeigte sich keine signifikante Tendenz zwischen kurzer und langer TTP (p=1,00). Die antibiotische Therapie innerhalb 24 Stunden (p=0,46) und die antibiotische Therapie zu einem beliebigen Zeitpunkt während des Krankenhausaufenthalts (p=0,52) erwiesen sich als nicht signifikanter Parameter. Die Anzahl der Leukozyten (p=0,16) und der Kreatininwert (p=0,78) stellten sich ebenso als nicht signifikant heraus.

**Tabelle 21.** Time to positivity ( $>$ 10,05 h oder  $\leq$ 10,05 h) und Parameter bei Blutstrominfektion mit VSE<sub>E.faecium</sub> (N=135)

Merkmale	TTP $>$ 10,05 h (N=82, 60,7%)	TTP $\leq$ 10,05 h (N=53, 39,3%)	p-Wert
<i>Grundlegende Charakteristika</i>			
Verstorben	16 (19,5%)	20 (37,7%)	<b>0,03</b>
Alter in Jahren*	67,2 (58,0-77,3)	65,2 (58,5-72,0)	0,32
Alter $>$ 65 Jahre	51 (62,2%)	24 (45,3%)	0,08
Geschlecht männlich	52 (63,4%)	32 (60,4%)	0,72
<i>Komorbiditäten</i>			
Diabetes mellitus	9 (11,0%)	4 (7,5%)	0,57

Immunsuppression	45(54,9%)	20 (37,7%)	0,06
Hämatologischer Tumor	23 (28,0%)	8 (15,1%)	0,10
Solide Tumorerkrankung	29 (35,4%)	18 (34,0%)	1,00
CCI-10-Jahres-Überlebens- Wahrscheinlichkeit [%] *	44,6 (2,25-77,5)	41,3 (2,25-77,5)	0,62
CCI-10-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit <50%	38 (46,3%)	27 (50,9%)	0,72
Begleitinfektion	31(37,8%)	21 (39,6%)	0,86
<i>Ursprung der Infektion</i>			
Primär	65 (79,3%)	42 (79,2%)	1,00
Sekundär	17 (20,7%)	11 (20,8%)	1,00
Kardiovaskuläre Infektion	/	1 (1,9%)	0,21
Infektion des Harntrakts	4 (4,9%)	/	0,15
Infektion des Gastrointestinaltrakts	12 (14,6%)	9 (17,0%)	0,81
Infektion der Haut und Weichteile	1 (1,2%)	/	1,00
<i>Laborparameter und Klinik</i>			
Positiver qSOFA	20 (24,4%)	27 (50,9%)	<b>0,00</b>
Gezielte Antibiotikatherapie innerhalb 24 h	25 (30,5%)	20 (37,7%)	0,46
Gezielte Antibiotikatherapie innerhalb des Krankenhausaufenthalts	59 (72,0%)	42 (79,2%)	0,52
Leukozyten [ $10^3/\mu\text{l}$ ]*	12,3 (5,40-16,9)	25,6 (7,80-18,6)	0,16
Kreatinin [mg/dl]*	129 (64,0-145)	123 (58,5-164)	0,78

Primär: endovaskulärer oder unbekannter Ursprung

CCI: Charlson Comorbidity Index, 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit

/: keine Patienten

\*Median und Interquartilabstand (IQA).

### 6.3.3.2 qSOFA als prognostischer Parameter

Da sich ein positiver qSOFA Score als hochsignifikanter Parameter in der multivariaten Analyse dargestellt hatte, wurde er in **Tabelle 22** (S. 79) näher beleuchtet. 33,3% aller Patienten mit BSI mit  $VSE_{E,faecium}$  hatten einen negativen qSOFA Score, 34,8% einen positiven und bei 31,9% der Patienten war der qSOFA Score nicht nachvollziehbar. Es wurden hierbei erneut alle Parameter mittels t-Test, Mann-Whitney-U-Test, Exakter-Test nach Fischer und  $\text{Chi}^2$ -Test auf ihre Signifikanz hin bezüglich eines negativen oder positiven qSOFA untersucht.

Es ließen sich einige signifikante Parameter bestimmen: Die Sterblichkeit der Patienten unterschied sich hochsignifikant voneinander ( $p=0,00$ ). Dabei betrug die Mortalitätsrate bei positivem qSOFA knapp 50% (48,9%), während sie sich bei negativem qSOFA auf 4,4% belief. Zudem wiesen Patienten mit  $TTP \leq 10,05$  Stunden signifikant häufiger einen positiven (57,4%), als einen negativen (35,6%) qSOFA Score auf ( $p=0,04$ ). Zusätzlich unterschieden sich einige Komorbiditäten signifikant in den beiden Gruppen voneinander. Patienten mit positivem qSOFA hatten eine signifikant kürzere 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 21,4% (IQA: 0,10-53,4%), im Vergleich zu Patienten mit negativem qSOFA, welche eine 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 77,5% (IQA: 11,8-90,2%) aufwiesen ( $p=0,01$ ). Im Gegensatz dazu, zeigte sich jedoch auch, dass ein hämatologischer Tumor ( $p=0,01$ ) und eine Immunsuppression ( $p=0,00$ ) signifikant häufiger in der Kohorte mit negativem qSOFA auftraten. Alle weiteren Parameter wiesen keine Signifikanz auf: Diabetes mellitus ( $p=1,00$ ) oder eine solide Tumorerkrankung ( $p=1,00$ ) zeigten keine Signifikanz. Aufgrund des Alters ( $p=0,67$ ) oder des Geschlechts ( $p=0,49$ ) ergab sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. Der Ursprung der Infektion, ob primär ( $p=0,09$ ) oder sekundär ( $p=0,09$ ), stellte ebenso keinen signifikanten Unterschied dar. Eine gezielte antibiotische Therapie innerhalb 24 Stunden ( $p=0,52$ ) oder während des gesamten Aufenthalts erhielten ( $p=0,64$ ) nicht signifikant mehr Patienten mit negativem oder mit positivem qSOFA. Auch die Verteilung der Leukozytenzahl ( $p=0,57$ ) und des Kreatininwerts ( $p=0,83$ ) war nicht signifikant verschieden.

**Tabelle 22.** qSOFA (positiv, negativ, nicht dokumentiert) und Parameter bei Blutstrominfektion mit VSE<sub>E.faecium</sub> (N=135)

Merkmale	Negativer qSOFA (N=45; 33,3%)	Positiver qSOFA (N=47; 34,8%)	p-Wert**	Nicht dokumentierter qSOFA (N=43; 31,9%)
<i>Grundlegende Charakteristika</i>				
TTP [h]*	11,4 (7,85-14,7)	9,50 (4,00-14,4)	0,99	13,4 (10,2-15,1)
TTP ≤ 10,05 h	16 (35,6%)	27 (57,4%)	<b>0,04</b>	10 (23,3%)
Verstorben	2 (4,4%)	23 (48,9%)	<b>0,00</b>	33 (76,7%)
Alter in Jahren*	65,0 (58,5-75,0)	64,0 (58,0-74,0)	0,67	69,0 (58,0-78,0)
Alter <65 Jahre	25 (55,6%)	22 (46,8%)	0,41	28 (65,1%)
Geschlecht männlich	31 (68,9%)	36 (76,9%)	0,49	17 (39,5%)
<i>Komorbiditäten</i>				
Diabetes mellitus	3 (6,7%)	3 (6,4%)	1,00	7 (16,3%)

Immunsuppression	27 (60,0%)	9 (19,1%)	<b>0,00</b>	29 (67,4%)
Hämatologischer Tumor	10 (22,2%)	2 (4,3%)	<b>0,01</b>	19 (44,2%)
Solide Tumorerkrankung	16 (35,6%)	17 (36,2%)	1,00	14 (32,6%)
CCI-10-Jahres-Überlebens- Wahrscheinlichkeit [%] *	77,5 (11,8- 90,2)	21,4 (0,10-53,4)	<b>0,01</b>	53,4 (2,25-77,56)
CCI-10-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit <50%	18 (40,0%)	29 (61,7%)	0,06	18 (41,9%)
Begleitinfektion	14 (31,1%)	16 (34,0%)	0,83	22 (51,2%)
<i>Ursprung der Infektion</i>				
Primär	38 (84,4%)	32 (68,1%)	0,09	37 (86,0%)
Sekundär	7 (15,6%)	15 (31,9%)	0,09	6 (14,0%)
Kardiovaskuläre Infektion	/	1 (2,1%)	0,33	/
Infektion des Harntrakts	2 (4,4%)	/	0,24	2 (4,7%)
Infektion des Gastrointestinaltrakts	5 (11,1%)	12 (25,5%)	0,11	4 (9,3%)
Infektion der Haut und Weichteile	/	1 (2,1%)	1,00	/
<i>Laborparameter und Klinik</i>				
Gezielte Antibiotikatherapie innerhalb 24 h	14 (31,1%)	18 (38,3%)	0,52	13 (30,2%)
Gezielte Antibiotikatherapie innerhalb des Krankenhausaufenthalts	32 (71,1%)	36 (76,6%)	0,64	33 (76,7%)
Leukozyten [ $10^3/\mu\text{l}$ ]*	10,2 (5,90- 17,7)	15,3 (11,0-20,7)	0,57	8,4 (4,50-11,8)
Kreatinin [mg/dl]*	80,5 (61,5- 112)	130 (78,3-178)	0,83	81,0 (60,5-187)

Primär: endovaskulärer oder unbekannter Ursprung

CCI: Charlson Comorbidity Index, 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit

/: keine Patienten

\*Median und Interquartilabstand (IQA)

\*\*Vergleich positiver qSOFA versus negativer qSOFA



## 6.4 BSI mit VRE<sub>E.faecium</sub>

### 6.4.1 Deskriptive Statistik: Patientenkollektiv

#### 6.4.1.1 Gesamte Kohorte

67 Patienten mit monomikrobieller BSI mit VRE<sub>E.faecium</sub> wurden untersucht. Von ihnen erhielten, zum Zeitpunkt der positiven Blutkultur, zwölf (17,9%) Patienten eine gezielte, wirksame antibiotische Therapie, 52 (77,6%) eine unpassende Therapie und drei (4,5%) Patienten keine antibiotische Therapie. In dieser Arbeit wurden nur Patienten mit unpassender oder ohne antibiotische Therapie analysiert.

Somit erkrankten in der vorliegenden Untersuchung 55 Patienten, 23 (41,8%) Frauen und 32 (58,2%) Männer an einer BSI mit VRE<sub>E.faecium</sub> (siehe **Tabelle 23**, S. 82, 83). Die mediane TTP betrug 12,1 Stunden, die mittlere TTP betrug 11,9 Stunden (SD: 5,81 Stunden). Die kürzeste TTP präsentierte sich mit 2,2 Stunden, die längste mit 30,5 Stunden. 21 (38,2%) Patienten starben bei positiver Blutkultur mit VRE<sub>E.faecium</sub>. Das Alter der Patienten erstreckte sich zwischen 25 und 81 Jahren, bei einem Median von 63 Jahren (IQA: 58,0-76,0 Jahre). 25 (45,5%) Patienten waren 65 Jahre oder älter. Durch den CCI ließ sich eine mediane Überlebenschance von 53,4 % (IQA: 21,4-90,2 %) für die nächsten 10 Jahre ermitteln. 24 (43,6%) Patienten zeigten eine 10-Jahres-Überlebenschance von unter 50%. Etwas mehr als ein Drittel, 19 (34,5%) Patienten, wies zum Zeitpunkt der positiven Blutkultur einen immunsupprimierten Status auf: sieben (12,7%) Patienten erhielten eine Steroidtherapie (Prednisolon  $\geq 10$  mg/ Tag), 15 (27,3%) Patienten wurden mit anderen immunmodulierenden und/oder immunsupprimierenden Medikamenten therapiert, zwölf (21,8%) Patienten wurden innerhalb der letzten zwei Monaten chemotherapeutisch behandelt. Elf (20,0%) Patienten zeigten eine hämatologische Tumorerkrankung, 14 (25,5%) Patienten litten an einer soliden Tumorerkrankung und sieben (12,7%) Patienten waren an Diabetes mellitus mit Endorganschäden erkrankt. Einige Patienten zeigten oftmals eine Überschneidung der immunsupprimierenden Therapien. Mehr als die Hälfte, nämlich 42 (76,4%) Patienten, erlitten eine primäre BSI mit VRE<sub>E.faecium</sub>. 13 (23,6%) Patienten präsentierten eine sekundäre BSI: Drei (5,5%) Patienten mit kardiovaskulärem Ursprung unklarer Genese, davon zwei (3,6%) Patienten mit Endokarditis und ein (1,8%) Patient mit unklarer kardiovaskulärer Genese. Ein (1,8%) Patient litt an einer BSI durch Ursprung im Harntrakt. Neun (16,4%) Patienten präsentierten das Bild einer sekundären BSI durch Ursprung im Gastrointestinaltrakt. Davon zeigten zwei (3,6%) Patienten eine spontane Peritonitis, vier (7,3%) Patienten eine Peritonitis postinvasiv und drei (5,5%) Patienten einen sonstigen intraabdominellen Fokus. Ein

(1,8%) Patient wies das Bild einer Infektion der Haut und Weichteile auf. Die Hälfte aller Patienten, 28 (50,9%) Patienten, präsentierte zusätzlich zur BSI eine Begleitinfektion. Die Leukozytenzahl betrug am Tag der positiven Blutkultur einen Median  $11,2 \times 10^3 \mu\text{l}$  (IQA:  $7,10$   $17,7 \times 10^3 \mu\text{l}$ ). Das Minimum lag bei  $0,1 \times 10^3 \mu\text{l}$  und das Maximum bei  $86,0 \times 10^3 \mu\text{l}$ . Der Kreatininwert hatte einen Median von  $98,0 \text{ mg/dl}$  (IQA:  $59,0$ - $140 \text{ mg/dl}$ ). Das Minimum betrug  $0,0 \text{ mg/dl}$  und das Maximum  $838 \text{ mg/dl}$ . Der qSOFA Score war bei 26 (47,3%) Patienten positiv, bei 21 (38,2%) Patienten konnte er nicht nachvollzogen werden. Acht (14,5%) Patienten hatten einen negativen qSOFA Score. Innerhalb von 24 Stunden wurde 17 (30,9%) Patienten eine Antibiotogramm gerechte Antibiose verabreicht. 35 (63,9%) Patienten erhielten eine unpassende antibiotische Therapie und drei (5,5%) Patienten erhielten weiterhin keine Antibiose. Im Laufe des Aufenthalts erhielten 45 (81,8%) Patienten eine passende antibiotische Therapie für *VRE<sub>E.faecium</sub>*. Neun (16,4%) Patienten wurden unpassend antibiotisch bis zur Entlassung hin behandelt. Ein (1,8%) Patient erhielt keine weitere Therapie.

**Tabelle 23.** Patientencharakteristika der 55 Patienten mit Blutstrominfektion mit *VRE<sub>E.faecium</sub>*

Parameter	N (%), Median (IQA)*
<i>Time to Positivity</i>	
TTP in Stunden*	11,8 (7,3-15,6)
<i>Grundlegende Charakteristika</i>	
Alter in Jahren*	63,0 (58,0-76,0)
Alter >65 Jahre	25 (45,5%)
Männlich	32 (58,2%)
Verstorben	21 (38,2%)
<i>Komorbiditäten</i>	
CCI-10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit [%]*	53,4 (21,4-90,2)
CCI-10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit <50%	24 (43,6%)
Diabetes mellitus	7 (12,7%)
Hämatologische Tumorerkrankung	11 (20,0%)
Solide Tumorerkrankung	14 (25,5%)
<i>Ursprung der Blutstrominfektion</i>	
Primär	42 (76,4%)
Sekundär	13 (23,6%)
Kardiovaskuläre Infektion	3 (5,5%)

Infektion des Harntrakts	1 (1,8%)
Infektion des Gastrointestinaltrakts	9 (16,4%)
Infektion der Haut und Weichteile	1 (1,8%)

*Laborparameter und Klinik*

Positiver qSOFA	26 (47,3%)
Adäquate antibiotische Therapie **	45 (81,8%)

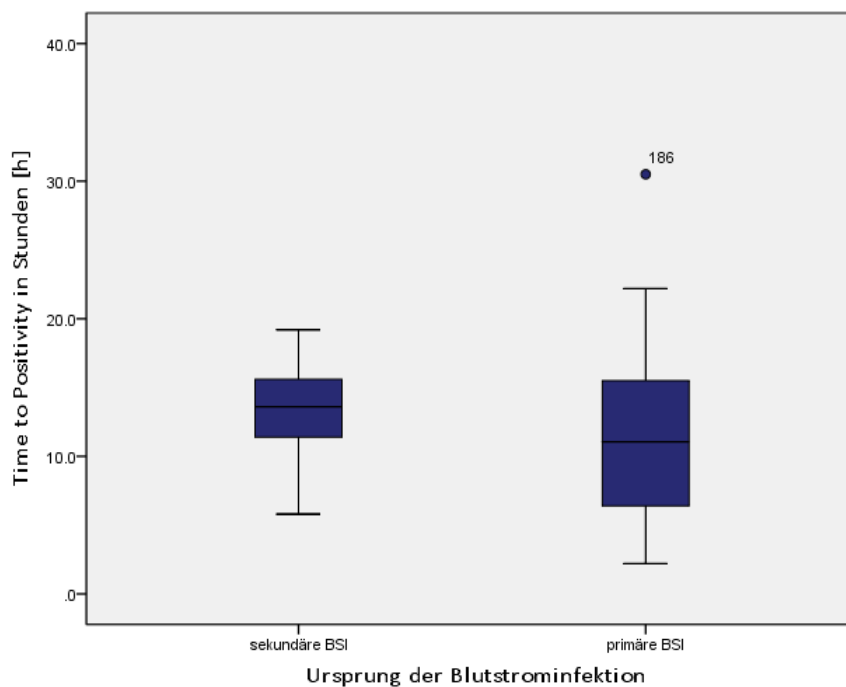
Primär: endovaskulärer oder unbekannter Ursprung

CCI: Charlson Comorbidity Index, 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit

\*Median und Interquartilabstand (IQA)

\*\*adäquate, antibiotische Therapie zu einem beliebigen Zeitpunkt während des Krankenhausaufenthalts

Die mediane TTP bei primärer BSI mit  $VRE_{E.faecium}$  betrug 11,1 Stunden (IQA: 6,8-15,7 Stunden), während die mediane TTP bei sekundärem Ursprung 13,6 Stunden ergab (IQA: 11,2-15,8 Stunden) ( $p=0,35$ ) (siehe **Tabelle 24** und **Abbildung 25**, S. 83, 84). Bei BSI mit  $VRE_{E.faecium}$  durch kardiovaskulären Ursprung stellte sich eine mediane TTP von 13,6 Stunden (IQA: 13,3-13,6 Stunden) dar, bei Ursprung im Gastrointestinaltrakt eine TTP von 11,7 Stunden (IQA: 9,6-14,9 Stunden), bei Ursprung im Harntrakt eine TTP von 15,6 Stunden (IQA: 15,6-15,6 Stunden) und bei Ursprung mit Foci der Haut und Weichteile eine TTP von 7,4 Stunden (IQA: 7,41-7,4 Stunden).



**Abbildung 25.** Box-Plot: Zeitdauer der TTP [h] und Vergleich des Ursprungs der Infektion von Patienten mit BSI mit  $VRE_{E.faecium}$

**Tabelle 24.** Time to Positivity in Stunden und Ursprung der Blutstrominfektion mit VRE<sub>E.faecium</sub>

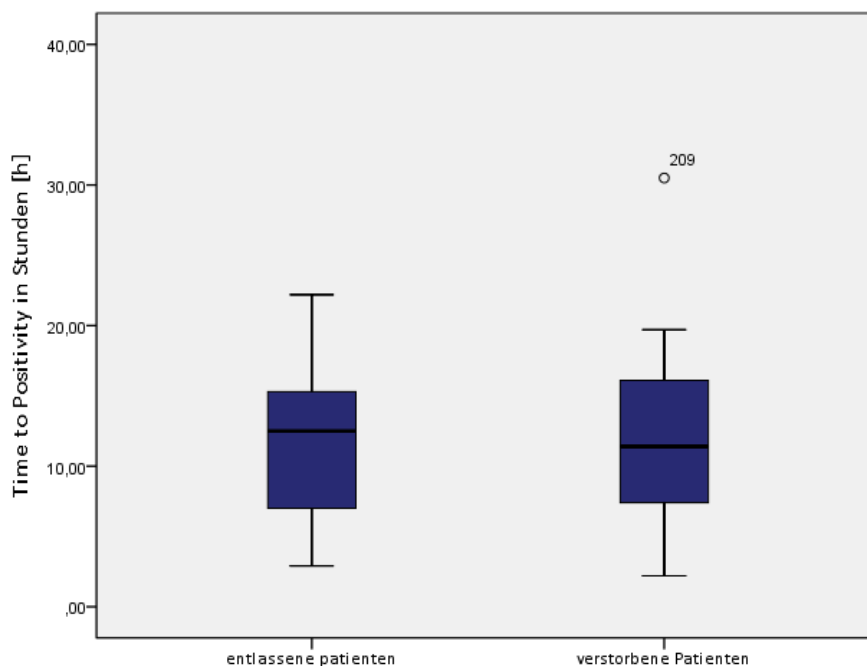
Ursprung	Median in [h] (IQA)
Primär	11,1 (6,8-15,7)
Sekundär	13,6 (11,2-15,8)
Kardiovaskuläre Infektion	13,6 (13,3-13,6)
Infektion des Harntrakts	15,6 (15,6-15,6)
Infektion des Gastrointestinaltrakts	11,7 (9,6-14,9)
Infektion der Haut und Weichteile	7,4 (7,4-7,4)

IQA: Interquartilabstand

Primär: endovaskulärer und unbekannter Ursprung

### 6.4.1.2 Entlassene versus verstorbene Patienten

Alle kontinuierlichen Daten wurden auf Normalität überprüft. Mittels Kolmogorow-Smirnow-Test konnte eine Normalverteilung des Alters und der TTP der Patienten bewiesen werden. Die Variablen „CCI-10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit“ sowie die Anzahl der Leukozyten und der Kreatininwert wiesen keine Normalverteilung auf. Mittels Mann-Whitney-U-Test für nicht parametrische, unverbundene Stichproben und Student's t-Test für parametrisch unverbundene Stichproben wurden p-Werte errechnet. Alle weiteren nominalen Variablen wurden mittels Exakter-Test von Fisher und Chi<sup>2</sup>-Test analysiert (siehe **Tabelle 25**, S. 86, 87).



**Abbildung 26.** Box-Plot: TTP [h] und Vergleich von entlassenen und verstorbenen Patienten mit BSI mit VRE<sub>E.faecium</sub>

Von den 55 analysierten Patienten mit BSI mit VRE<sub>E.faecium</sub> starben 21 (38,2%) Patienten und 34 (61,8%) Patienten wurden entlassen (siehe **Abbildung 26**, S. 84). Die mediane TTP der beiden Gruppen unterschied sich voneinander, jedoch ohne signifikanten Unterschied ( $p=0,94$ ). Die mediane TTP der entlassenen Patienten betrug 12,05 Stunden (IQA: 6,90-15,4 Stunden), während die mediane TTP der verstorbenen 11,4 Stunden (IQA: 7,4-16,1 Stunden) aufwies. Im Gegensatz zu BSI mit *E. faecalis* und BSI mit VSE<sub>E.faecium</sub> differierte die Anzahl der Patienten mit kurzer TTP ( $TTP \leq 11,55$  Stunden) nicht signifikant zwischen entlassenen und verstorbenen Patienten (44,1% versus 52,4%;  $p=0,59$ ). Hierauf wird später näher eingegangen. Ein signifikanter Unterschied zwischen entlassenen und verstorbenen Patienten stellte sich bezüglich des qSOFAs dar. Am Tag der positiven Blutkultur hatten 32,4% der entlassenen und 71,4% der verstorbenen Patienten einen positiven qSOFA Score ( $p=0,02$ ). Alle weiteren Variablen wiesen keinen signifikanten Unterschied auf: Das mediane Alter der Patienten unterschied sich nicht signifikant zwischen Entlassenen und Verstorbenen ( $p=0,44$ ). Es betrug 65,0 Jahre (IQA: 57,0-77,0 Jahre) versus 62,0 Jahre (IQA: 56,5-71,5 Jahre). 52,9% aller entlassenen Patienten waren älter als 65 Jahre, während 33,3% aller verstorbenen Patienten älter als 65 Jahre waren ( $p=0,18$ ). Auch das männliche Geschlecht erwies sich als nicht signifikant ( $p=0,41$ ). Die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit, errechnet durch den CCI, zeigte keinen signifikanten Unterschied. Die mediane 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug bei entlassenen Patienten 65,4% (IQA: 21,4-90,6%) und bei verstorbenen Patienten 21,4% (IQA: 2,3-71,8%) ( $p=0,14$ ). 38,2% aller entlassenen und 52,4% aller verstorbenen Patienten wiesen eine CCI-10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit kleiner 50% auf ( $p=0,40$ ). Die Prävalenzen von Komorbiditäten bei entlassenen und verstorbenen Patienten wie Diabetes mellitus (11,8% versus 14,3%;  $p=1,00$ ), Immunsuppression (29,4% versus 42,9%;  $p=0,39$ ), hämatologischen (14,7% versus 28,6%;  $p=0,30$ ) oder soliden Tumorerkrankungen (23,5% versus 28,6%;  $p=0,80$ ) unterschieden sich ebenso nicht signifikant voneinander. Bei 52,9% der entlassenen und 47,6% der verstorbenen Patienten zeigte sich zusätzlich zur BSI eine Begleitinfektion ( $p=0,79$ ). Der Ursprung der Infektion stellte keine signifikante Tendenz zwischen beiden Gruppen dar. Eine primäre BSI erlitten ähnlich viele entlassenen (79,4%) und verstorbenen (71,4%) Patienten ( $p=0,53$ ). Der prozentual weniger häufig aufgetretene sekundäre Ursprung (20,6% versus 28,6%) erwies sich ebenfalls als nicht signifikant verschieden zwischen den Patienten ( $p=0,53$ ). Auch nach Aufgliederung zeigte keiner der Foci einen signifikanten Unterschied zwischen entlassenen und verstorbenen Patienten. Nur 8,8% der Entlassenen erlitten eine BSI mit VRE<sub>E.faecium</sub> basierend auf einer kardiovaskulären Infektion ( $p=0,16$ ). Keiner der entlassenen und 4,8% der verstorbenen Patienten erlitt eine BSI mit VRE<sub>E.faecium</sub> basierend auf einer

Infektion des Harntrakts ( $p=0,38$ ). 14,7% der Entlassenen und 19,0% der Verstorbenen wiesen eine BSI beruhend auf einer Infektion des Gastrointestinaltrakts auf ( $p=0,72$ ) und keiner der entlassenen und 4,8% der verstorbenen Patienten hatten eine BSI, beruhend auf eine Infektion der Haut und Weichteile ( $p=0,38$ ). Innerhalb der ersten 24 Stunden nach positiver Blutkultur erhielten 20,6% der Entlassenen und 47,6% der Verstorbenen eine passende antibiotische Therapie ( $p=0,07$ ). Während des gesamten Aufenthalts wurden 85,3% der entlassenen und 76,2% aller verstorbenen Patienten gezielt antibiotisch therapiert ( $p=0,48$ ). Die mediane Leukozytenzahl wies keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $11,1 \times 10^3 \mu\text{l}$ , IQA:  $7,92-15,9 \times 10^3 \mu\text{l}$  versus  $12,1 \times 10^3 \mu\text{l}$ ; IQA:  $4,6-19,4 \times 10^3 \mu\text{l}$ ) auf ( $p=0,83$ ). Auch der mediane Kreatininwert ( $94,5 \text{ mg/dl}$ ; IQA:  $59,0-133,8 \text{ mg/dl}$  versus  $111 \text{ mg/dl}$ ; IQA:  $57,0-202 \text{ mg/dl}$ ) zeigte keine Signifikanz ( $p=0,71$ ) bezüglich entlassener und verstorbener Patienten.

**Tabelle 25.** Blutstrominfektion mit VRE<sub>E.faecium</sub> (N=55), epidemiologische Daten

Merkmale	Entlassung nach BSI (N=34): N=%, Median, IQA*	Verstorben nach BSI (N=21): N=%, Median, IQA*	p-Wert
<i>Time to Positivity</i>			
TTP in [h]*	12,05 (6,90-15,4)	11,4 (7,4-16,1)	0,94
TTP $\leq$ 11,55 h	15 (44,1%)	11 (52,4%)	0,59
<i>Grundlegende Charakteristika</i>			
Alter in Jahren*	65,0 (57,0-77,0)	62,0 (56,5-71,5)	0,44
Alter >65 Jahre	18 (52,9%)	7 (33,3%)	0,18
Geschlecht männlich	18 (52,9%)	14 (66,7 %)	0,41
<i>Komorbiditäten</i>			
Diabetes mellitus	4 (11,8%)	3 (14,3%)	1,00
Immunsuppression	10 (29,4%)	9 (42,9%)	0,39
Hämatologischer Tumor	5 (14,7%)	6 (28,6%)	0,30
Solide Tumorerkrankung	8 (23,5%)	6 (28,6%)	0,80
CCI-10-Jahres-Überlebens- Wahrscheinlichkeit [%]*	65,4 (21,4-90,6)	21,4 (2,3-71,8)	0,14
CCI-10-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit <50%	13 (38,2%)	11 (52,4%)	0,40
Begleitinfektion	18 (52,9%)	10 (47,6%)	0,79

<i>Ursprung der Infektion</i>			
Primär	27 (79,4%)	15 (71,4%)	0,53
Sekundär	7 (20,6%)	6 (28,6%)	0,53
Kardiovaskuläre Infektion	3 (8,8%)	/	0,16
Infektion des Harntrakts	/	1 (4,8%)	0,38
Infektion des Gastrointestinaltrakts	5 (14,7%)	4 (19,0%)	0,72
Infektion der Haut und Weichteile	/	1 (4,8%)	0,38
<i>Laborparameter und Klinik</i>			
Positiver qSOFA	11 (32,4%)	15 (71,4%)	<b>0,02</b>
Gezielte Antibiotikatherapie innerhalb 24 h	7 (20,6%)	10 (47,6%)	0,07
Gezielte Antibiotikatherapie innerhalb des Krankenhausaufenthalts	29 (85,3%)	16 (76,2%)	0,48
Leukozyten [ $10^3/\mu\text{l}$ ]*	11,1 (7,92-15,9)	12,1 (4,6-19,4)	0,83
Kreatinin [mg/dl]*	94,5 (59,0-133,8)	111 (57,0-202)	0,71

BSI: Blutstrominfektion

Primär: endovaskulärer oder unbekannter Ursprung

CCI: Charlson Comorbidity Index, 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit

/: keine Patienten

\*Median und Interquartilabstand (IQA)

## 6.4.2 Überlebenszeitanalyse

### 6.4.2.1 Youden Index, IQA, ROC Analyse

#### Testung der TTP bezüglich der Mortalität

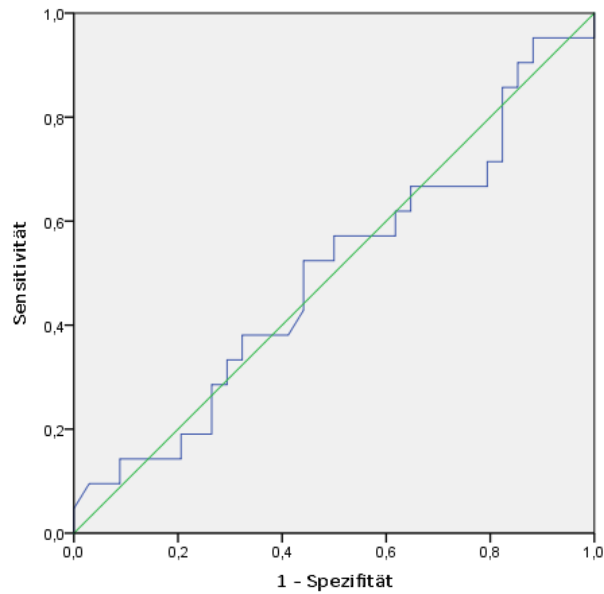


Abbildung 27. ROC Kurve: TTP [h] und Versterben bei BSI mit  $VRE_{E.faecium}$

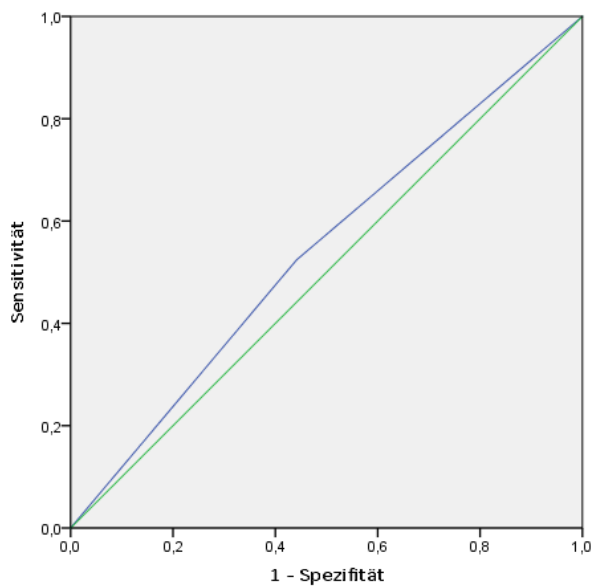


Abbildung 28. ROC Kurve:  $TTP \leq 11,55$  h und Versterben bei BSI mit  $VRE_{E.faecium}$



In der ROC erwies sich die TTP aller Patienten mit BSI mit  $VRE_{E,faecium}$  als keine signifikante Größe zur Diskrimination zwischen verstorbenen und entlassenen Patienten. Die TTP betrug eine AUC von 0,50, wobei das Konfidenzintervall die 0,5 unterschritt (AUC: 0,5; 95%-KI: 0,34-0,66;  $p=0,10$ ) (siehe **Abbildung 27**, **Tabelle 26**, S. 88, 90). Der bestmögliche Cut-Off der TTP bezüglich der Mortalität bei BSI mit  $VSE_{E,faecium}$  war laut maximalem Youden Index bei  $TTP \leq 11,55$  Stunden (siehe **Abbildung 28**, S. 88). Die Sensitivität betrug 52,4% und die Spezifität 55,9%. Der IQA befand sich zwischen 7,3 Stunden und 15,6 Stunden, worauf dementsprechende stündliche Cut-Offs der TTP festgelegt wurden. Alle weiteren getestete stündlichen Werte der TTP bewiesen bezüglich der Mortalität der Patienten zwar eine AUC über 0,5, unterschritten zum Teil jedoch 0,5 im Konfidenzintervall und bewiesen keine Signifikanz. Die TTP, sowie deren Cut-Offs waren irrelevante Trennwerte, um bezüglich des Versterbens und Entlassens bei BSI mit  $VRE_{E,faecium}$  zu diskriminieren.

#### Testung der TTP bezüglich des Ursprungs der Infektion

Die TTP wurde in einem weiteren Schritt als Vorhersagewert in Bezug auf den Ursprung der Infektion analysiert (siehe **Tabelle 26**, S. 90). Die TTP aller Patienten mit BSI mit  $VRE_{E,faecium}$  erwies sich bei Testung auf primären oder sekundären Ursprung als nicht signifikant. Ein primärer Ursprung bot eine AUC von 0,59 (AUC: 59; 95%-KI: 0,44-0,74;  $p=0,35$ ), wobei eine BSI bedingt durch sekundären Ursprung eine AUC von 0,41 aufwies (AUC: 0,41; 95%-KI: 0,26-0,56;  $p=0,35$ ). So zeigte weder eine BSI durch kardiovaskulären Ursprung (AUC: 0,68; 95%-KI: 0,48-0,88;  $p=0,30$ ), noch eine BSI durch Infektion des Gastrointestinaltrakts (AUC: 0,52; 95%-KI: 0,36-0,68;  $p=0,85$ ), noch eine BSI durch Infektion des Harntrakts (AUC: 0,76; 95%-KI: 0,65-0,87;  $p=0,38$ ), noch eine BSI durch Infektion der Haut und der Weichteile (AUC: 0,74; 95%-KI: 0,62-0,86;  $p=0,41$ ) eine signifikante Verknüpfung mit der TTP in der ROC Analyse. Eine genauere Betrachtung des Ursprungs der BSI mit  $VRE_{E,faecium}$  wurde daher nicht durchgeführt.

**Tabelle 26.** ROC-Analyse: TTP und Mortalität/Ursprung bei Blutstrominfektion mit VRE<sub>E.faecium</sub>

Parameter	TTP-Cut-off in [h]	AUC	p-Wert	95%-KI
<i>Mortalität bei Blutstrominfektion</i>				
Mortalität im KH	TTP	0,50	1,00	0,34-0,66
Mortalität im KH	TTP≤11,55	0,54	0,61	0,38-0,70
Mortalität im KH	TTP≤7	0,54	0,65	0,38-0,70
Mortalität im KH	TTP≤8	0,52	0,81	0,36-0,68
Mortalität im KH	TTP≤9	0,53	0,72	0,37-0,69
Mortalität im KH	TTP≤10	0,51	0,86	0,36-0,67
Mortalität im KH	TTP≤11	0,51	0,94	0,35-0,67
Mortalität im KH	TTP≤12	0,51	0,88	0,35-0,67
Mortalität im KH	TTP≤13	0,54	0,66	0,38-0,69
Mortalität im KH	TTP≤14	0,51	0,86	0,36-0,67
Mortalität im KH	TTP≤15	0,53	0,67	0,38-0,69
Mortalität im KH	TTP≤16	0,56	0,50	0,40-0,71
<i>Ursprung der Blutstrominfektion</i>				
Primär	TTP*	0,59	0,35	0,44-0,74
Sekundär	TTP*	0,41	0,35	0,26-0,56
Kardiovaskuläre Infektion	TTP*	0,68	0,30	0,48-0,88
Infektion des Gastrointestinaltrakts	TTP*	0,52	0,85	0,36-0,68
Infektion des Harntrakts	TTP*	0,76	0,38	0,65-0,87
Infektion der Haut und Weichteile	TTP*	0,74	0,41	0,62-0,86

ROC: Receiver Operating Characteristics

AUC: Area under the Curve

KI: Konfidenzintervall

KH: Krankenhaus

Primär: endovaskulärer und unbekannter Ursprung

TTP\*: metrische Variable

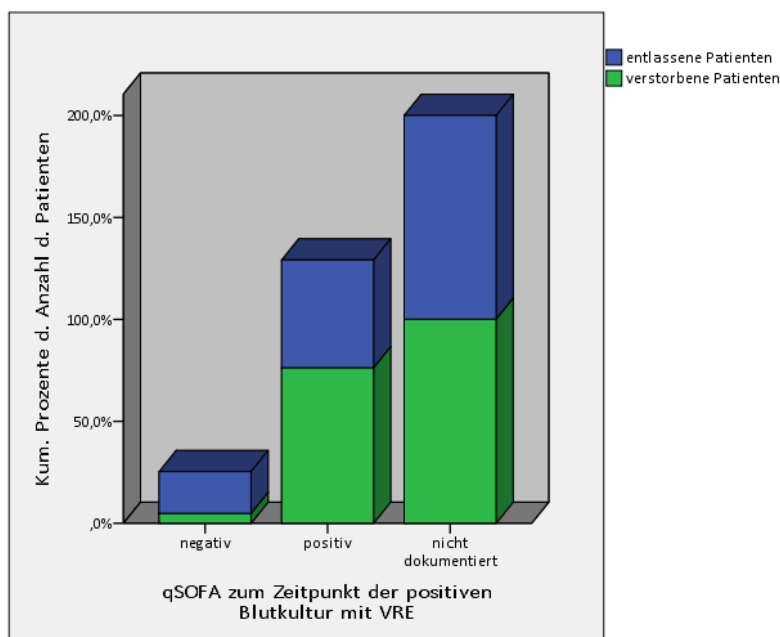
## 6.4.2.2 Univariate Analyse

### 6.4.2.2.1 Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse

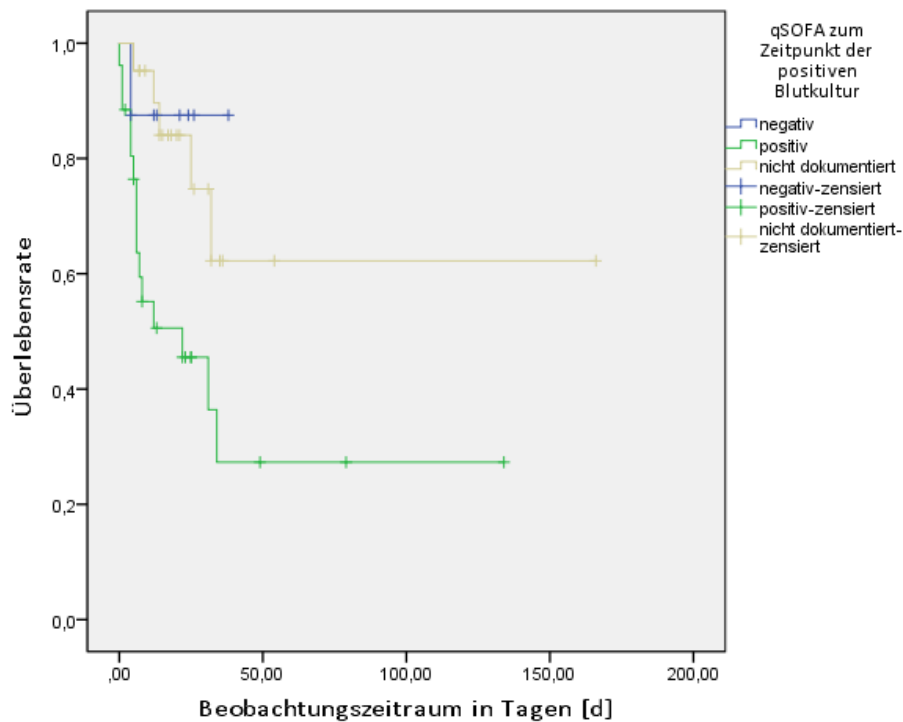
Die Überlebenszeit und die Überlebensraten der Patienten mit positiver Blutkultur mit  $VRE_{E,faecium}$  und einer  $TTP \leq 11,55$  Stunden wurden aufgrund ihrer schlechten Performance in der Kaplan-Meier Analyse nicht weiter untersucht.

#### Positiver qSOFA Score

Der positive qSOFA wurde mittels der Kaplan-Meier Methode abgeschätzt. Im Beobachtungszeitraum wiesen insgesamt 26 (47,3%) Patienten einen positiven qSOFA auf, wobei davon mehr als die Hälfte, 15 (57,7%) Patienten, verstarben und elf (42,3%) Patienten zensiert bzw. entlassen wurden. Acht (14,5%) Patienten hatten einen negativen qSOFA und wurden demnach der Niedrig-Risiko-Gruppe zugeordnet. Ein (12,5%) Patient davon verstarb, sieben (87,5%) Patienten wurden entlassen. Bei 21 (38,2%) Patienten wurde der qSOFA nicht dokumentiert. Von ihnen verstarben fünf (23,8%) Patienten, 16 (76,2%) Patienten wurden zensiert. Mittels Log-rank Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenskurven ( $p=0,40$ ). Nach 14 Tagen betrug die Überlebensrate bei positivem qSOFA Score 50,6% und bei negativem qSOFA Score 87,5%. Patienten mit nicht dokumentierter qSOFA zeigten nach 14 Tagen eine Überlebensrate von 84,0%. (siehe **Abbildung 29**, **Abbildung 30**, S. 91, 92)



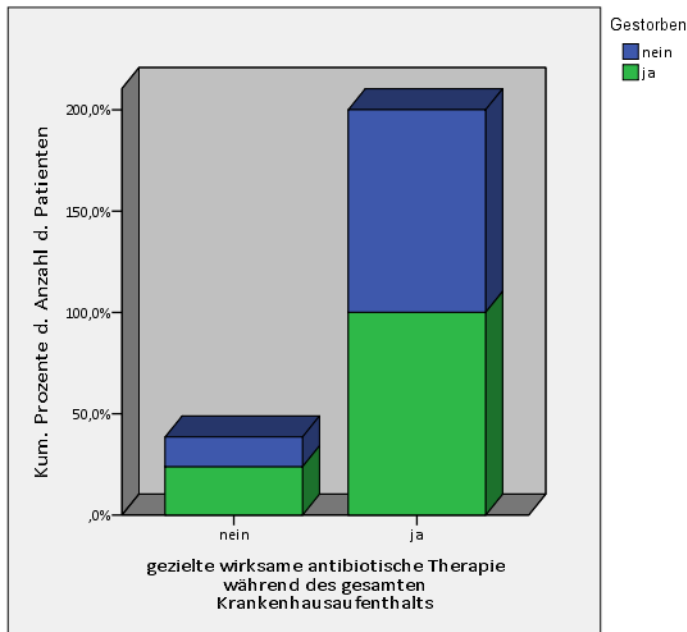
**Abbildung 29.** Balkendiagramm: qSOFA Score. Vergleich von entlassenen und verstorbenen Patienten mit BSI mit  $VRE_{E,faecium}$  in kumulierten Prozent [%]



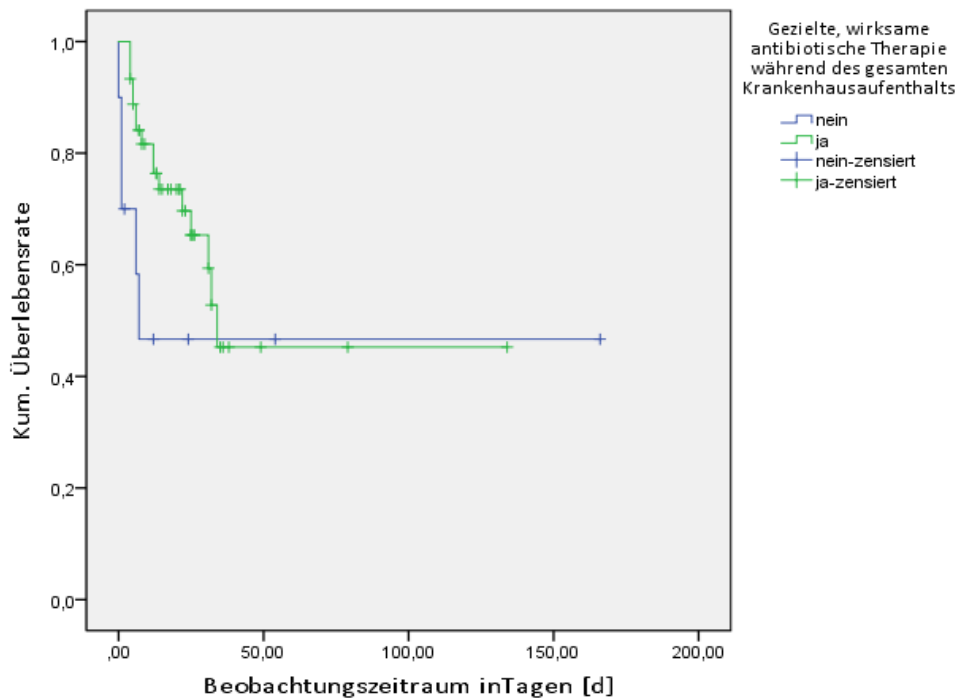
**Abbildung 30.** Kaplan-Meier Überlebenskurve: qSOFA Score und Überleben bei BSI mit  $VRE_{E.faecium}$

#### Gezielte antibiotische Therapie bei BSI mit $VRE_{E.faecium}$

45 (81,8%) der 55 Patienten erhielten eine gezielte wirksame Therapie zu einem beliebigen Zeitpunkt während des Krankenhausaufenthalts. Davon verstarben 16 (35,6%) Patienten und 29 (64,4%) Patienten konnten entlassen werden. Zehn (18,2%) Patienten erhielten eine unpassende bzw. keine Therapie, von welchen fünf (50,0%) Patienten verstarben und fünf (50,0%) entlassen wurden. Der Log-rank Test ergab einen nicht signifikanten Unterschied zwischen den Überlebenskurven ( $p=0,18$ ). Nach sieben Tagen zeigte sich ohne Therapie bzw. mit unpassender antibiotischer Therapie eine Überlebensrate von 46,7%. Bei gezielter Therapie konnte nach sieben Tagen eine Überlebensrate von 88,8% erzielt werden (siehe **Abbildung 31**, **Abbildung 32**, S. 93).



**Abbildung 31:** Balkendiagramm: Adäquate Therapie zu einem beliebigen Zeitpunkt. Vergleich von entlassenen und verstorbenen Patienten mit BSI mit  $VRE_{E.faecium}$  in kumulierten Prozent [%]



**Abbildung 32.** Kaplan-Meier Überlebenskurve: Adäquate Therapie zu einem beliebigen Zeitpunkt und Überleben bei BSI mit  $VRE_{E.faecium}$

#### 6.4.2.2.2 Cox Regression

In **Tabelle 27** (S. 95, 96) sind die Ergebnisse der univariaten Analyse der Cox Regression zu sehen. Die TTP als metrische Variable (HR: 1,01; 95%-KI: 0,94-1,09;  $p=0,83$ ) oder der Cut-Off-Wert  $TTP \leq 11,55$  Stunden (HR: 1,24; 95%-KI: 0,53-2,92;  $p=0,63$ ) zeigten keine signifikante Assoziation mit der Mortalität der Patienten. Eine kurze TTP, also eine  $TTP \leq 11,55$  Stunden, erhöhte das Risiko um den Faktor 1,24 zu versterben, jedoch nicht signifikant ( $p=0,63$ ). Alle weiteren getesteten Variablen, bis auf eine, erwiesen in der univariaten Cox Regression keine Signifikanz. Bei BSI mit  $VRE_{E.faecium}$  und adäquater antibiotischer Therapie innerhalb der ersten 24 Stunden erhöhte sich zunächst das Risiko zu versterben (HR: 2,60; 95%-KI: 1,08-6,23;  $p=0,03$ ). Hierauf wird in **6.4.3.1** nochmals näher eingegangen. Die wirksame antibiotische Therapie, zu einem beliebigen Zeitpunkt hingegen, erwies sich als protektiver Parameter bezüglich der Sterblichkeit, jedoch ohne Signifikanz (HR: 0,51; 95%-KI: 0,19-1,40;  $p=0,19$ ). Das steigende Alter der Patienten (HR: 1,00; 95%-KI: 0,96-1,03;  $p=0,79$ ), sowie das Alter über 65 Jahre (HR: 0,62; 95%-KI: 0,25-1,54;  $p=0,30$ ) zeigten keine prognostische Aussagekraft. Auch das männliche Geschlecht bewies keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität (HR: 1,12; 95%-KI: 0,96-1,03;  $p=0,81$ ). Mit sinkender 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (HR: 0,99; 95%-KI: 0,53-3,55;  $p=0,17$ ), errechnet aus dem CCI, verringerte sich das Risiko zu versterben nicht signifikant ( $p=0,17$ ). Patienten mit einer CCI-Überlebenswahrscheinlichkeit  $<50\%$  hatten ein um den Faktor 1,36 erhöhtes Risiko zu versterben (HR: 1,36; 95%-KI: 0,57-3,23;  $p=0,49$ ). Bei der Abwesenheit von Diabetes mellitus schien sich das Sterberisiko zu vermindern, jedoch ohne statistische Signifikanz (HR: 0,79; 95%-KI: 0,23-2,71;  $p=0,71$ ). Andere Komorbiditäten, wie Immunsuppression (HR: 1,35; 95%-KI: 0,57-3,22;  $p=0,49$ ), solide (HR: 1,61; 95%-KI: 0,62-4,19;  $p=0,33$ ) oder hämatologische (HR: 1,37; 95%-KI: 0,53-3,55;  $p=0,52$ ) Tumorerkrankungen zeigten sich ebenso als keine signifikant prognostischen Faktoren bezüglich der Sterblichkeit. Wenn neben der BSI keine Begleitinfektion bestand, dann verringerte sich der Hazard zu versterben nicht signifikant um den Faktor 0,79 (HR: 0,79; 95%-KI: 0,41-2,26;  $p=0,50$ ). Der Ursprung der BSI wirkte sich nicht signifikant auf die Mortalität der Patienten aus. Die primäre (HR: 0,81; 95%-KI: 0,31-2,09;  $p=0,66$ ) oder sekundäre (HR: 1,25; 95%-KI: 0,48-3,22;  $p=0,66$ ) Infektion zeigte keine Tendenz zur Signifikanz. In diesem Sinne erwiesen sich weder eine BSI kardiovaskulären Ursprungs (HR: 0,04; 95%-KI: 0,00-22,9;  $p=0,32$ ), noch eine BSI mit Genese im Gastrointestinaltrakt (HR: 1,05; 95%-KI: 0,35-3,13;  $p=0,94$ ), im Harntrakt (N=1) (HR: 7,16; 95%-KI: 0,88-58,2;  $p=0,07$ ) oder der Haut und Weichteile (N=1) (HR: 10,3; 95%-KI: 1,21-88,4;  $p=0,03$ ) als Einflussgrößen auf die Mortalität. Das Risiko bei positivem qSOFA zu

versterben stieg um den Faktor 5,08 an, jedoch zeigte dies in der univariaten Analyse ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang mit der Mortalität (HR: 5,08; 95%-KI: 0,67-38,6; p=0,12). Die Leukozytenzahl hatte eine Tendenz zur Signifikanz, indem sie bei steigender Zahl pro  $10^3/\mu\text{l}$  das HR um 1,02 stieg (HR: 1,02; 95%-KI: 1,00-1,05; p=0,08). Der Kreatininwert stellte keinen signifikanten Einflussfaktor dar (HR: 1,00; 95%-KI: 1,00-1,00; p=0,96).

**Tabelle 27.** Univariate Analyse: Hazard Ratio zu Versterben von Patienten mit BSI mit VRE<sub>E. faecium</sub> (N=55)

Parameter	Entlassung nach BSI (N=34): N=%, Median, IQA*	Verstorben nach BSI (N=21): N=%, Median, IQA*	Hazard Ratio für Versterben (KI: 95%)	p-Wert
<i>Time to Positivity</i>				
TTP in [h]*	12,05 (6,90- 15,4)	11,4 (7,4-16,1)	1,01 (0,94- 1,09)	0,83
TTP $\leq$ 11,55 h	15 (44,1%)	11 (52,4%)	1,24 (0,53- 2,92)	0,63
<i>Grundlegende Charakteristika</i>				
Alter*	65,0 (57,0- 77,0)	62,0 (56,5-71,5)	1,00 (0,96- 1,03)	0,79
Alter >65 Jahre <sup>a</sup>	18 (52,9%)	7 (33,3%)	0,62 (0,25- 1,54)	0,30
Geschlecht (männlich)	18 (52,9%)	14 (66,7 %)	1,12 (0,45- 2,78)	0,81
<i>Komorbidityäten</i>				
Diabetes mellitus <sup>a</sup>	4 (11,8%)	3 (14,3%)	0,79 (0,23- 2,71)	0,71
Immunsuppression <sup>a</sup>	10 (29,4%)	9 (42,9%)	1,35 (0,57- 3,22)	0,49
Hämatologische Erkrankung <sup>a</sup>	5 (14,7%)	6 (28,6%)	1,37 (0,53- 3,55)	0,52
Solide Tumorerkrankung <sup>a</sup>	8 (23,5%)	6 (28,6%)	1,61 (0,62- 4,19)	0,33
CCI-10-Jahres-Überlebens- Wahrscheinlichkeit [%]*	65,4 (21,4- 90,6)	21,4 (2,3-71,8)	0,99 (0,53- 3,55)	0,17
CCI-10-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit <50%	13 (38,2%)	11 (52,4%)	1,36 (0,57- 3,23)	0,49
Begleitinfektion	18 (52,9%)	10 (47,6%)	0,96 (0,41- 2,26)	0,92
<i>Ursprung der Infektion</i>				
Primär	27 (79,4%)	15 (71,4%)	0,81 (0,31- 2,09)	0,66
Sekundär <sup>a</sup>	7 (20,6%)	6 (28,6%)	1,25 (0,48- 3,22)	0,66

Kardiovaskuläre Infektion	3 (8,8%)	/	0,04 (0,00-22,9)	0,32
Infektion des Harntrakts <sup>a</sup>	/	1 (4,8%)	7,16 (0,88-58,2)	0,07
Infektion des Gastrointestinaltrakts <sup>a</sup>	5 (14,7%)	4 (19,0%)	1,05 (0,35-3,13)	0,94
Infektion der Haut und Weichteile <sup>a</sup>	/	1 (4,8%)	10,3 (1,21-88,4)	0,03
<i>Laborparameter und Klinik</i>				
Positiver qSOFA	11 (32,4%)	15 (71,4%)	5,08 (0,67-38,6)	0,12
Gezielte Antibiotikatherapie innerhalb 24 h	7 (20,6%)	10 (47,6%)	2,60 (1,08-6,23)	<b>0,03</b>
Gezielte Antibiotikatherapie innerhalb des Krankenhausaufenthalts	29 (85,3%)	16 (76,2%)	0,51 (0,19-1,40)	0,19
Leukozyten [ $10^3/\mu\text{l}$ ]*	11,1 (7,92-15,9)	12,1 (4,6-19,4)	1,02 (1,00-1,05)	0,08
Kreatinin [mg/dl]*	94,5 (59,0-133,8)	111 (57,0-202)	1,00 (1,00-1,00)	0,96

BSI: Blutstrominfektion

Primär: endovaskulärer oder unbekannter Ursprung

CCI: Charlson Comorbidity Index, 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit

/: keine Patienten

<sup>a</sup> erforderliche Fallzahl von 10 Fällen nicht erreicht

\*Median und Interquartilabstand (IQA)

KI: Konfidenzintervall

### 6.4.2.3 Multivariate Analyse

Zunächst wurden alle Werte aus der univariaten Cox Regression, welche einen p-Wert kleiner  $p=0,2$  aufwiesen, mittels logistischer Regression analysiert. Variablen mit einer Fallzahl der Verstorbenen kleiner als 10 Patienten wurden als zu gering klassifiziert und aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. Der positive qSOFA Score, die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit, berechnet durch den CCI, die gezielte antibiotische Therapie innerhalb 24 Stunden, sowie die gezielte antibiotische Therapie zu einem beliebigen Zeitpunkt während des Krankenhausaufenthalts und die Leukozytenzahl zeigten einen p-Wert kleiner 0,2. Die logistische Regression ergab bei positivem qSOFA ein Odds Ratio von 22,4 bei  $p=0,00$ . Die antibiotische Therapie innerhalb der ersten 24 Stunden nach positiver Blutkultur ergab ein OR von 3,51 bei  $p=0,04$ . Die antibiotische Therapie innerhalb des gesamten Krankenhausaufenthalts stellte ein  $\text{OR}=0,55$  dar ( $p=0,40$ ). Die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit hatte ein OR von 0,99 bei  $p=0,28$ . Die Anzahl der Leukozyten zeigte ein OR von 0,99 bei  $p=0,28$ . Gemäß des Modells von Abbo et al. wurde der positive



qSOFA Score, sowie die gezielte antibiotische Therapie innerhalb 24 Stunden bei  $p < 0,1$  in eine vorläufige multivariate Analyse eingefügt, während die restlichen, eben genannten Variablen bei  $p > 0,1$  auf ihren Confounding-Effekt geprüft wurden (Abbo et al., 2007). Da alle diese Variablen eine Änderung des  $Exp(\beta)$  von über 10% auslösten, wurden sie als Confounder in das finale Modell hinzugefügt. In **Tabelle 28** (S. 97) ist die finale multivariate Analyse dargestellt:

Die TTP wurde nicht zum Modell hinzugefügt, da sie keinen prognostischen Effekt in der univariaten Analyse bei BSI mit  $VRE_{E.faecium}$  gezeigt hatte. Ein positiver qSOFA Score stellte sich, nach Bereinigung von Störfaktoren, als signifikant prognostisches Tool dar, indem er das Mortalitätsrisiko 9,17-fach signifikant erhöhte (HR: 9,17; 95%-KI: 1,13-74,3;  $p=0,04$ ). Die adäquate antibiotische Therapie während des Krankenhausaufenthalts zeigte einen signifikant protektiven Effekt für die Patienten, wobei sie das Risiko zu versterben um den Faktor 0,15 verringerte (HR: 0,15; 95%-KI: 0,04-0,52;  $p=0,00$ ). Im Gegensatz dazu wies die gezielte Antibiotikatherapie innerhalb 24 Stunden auch in der multivariaten Analyse keinen protektiven Effekt auf, vielmehr schien sich das Risiko zu versterben zu erhöhen. (HR: 4,17; 95%-KI: 1,31-13,3;  $p=0,02$ ). Da die Therapie innerhalb des gesamten Aufenthalts auch alle passenden Antibiotikatherapien innerhalb 24 Stunden beinhaltet verringerte die adäquate Therapie das adjustierte Sterberisiko um den Faktor 0,63. Die CCI-10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (HR: 1,00; KI: 0,98-1,01;  $p=0,59$ ), sowie die Leukozytenzahl (HR: 1,01; KI: 0,98-1,03;  $p=0,63$ ) zeigten, nach Bereinigung, kein erhöhtes Risiko zu versterben.

**Tabelle 28.** Multivariate Analyse: Hazard Ratio zu Versterben bei Blutstrominfektion mit  $VRE_{E.faecium}$

Merkmale	Hazard Ratio für das Versterben der Patienten (95%-KI)	p-Wert
Positiver qSOFA	9,17 (1,13-74,3)	<b>0,04</b>
Gezielte Antibiotikatherapie innerhalb 24 h	4,17 (1,31-13,3)	<b>0,02</b>
Gezielte Antibiotikatherapie innerhalb des KH-Aufenthalts <sup>°</sup>	0,15 (0,04-0,52)	<b>0,00</b>
CCI-10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit [%]* <sup>°</sup>	1,00 (0,98-1,01)	0,59
Leukozyten [ $10^3/\mu\text{l}$ ]* <sup>°</sup>	1,01 (0,98-1,03)	0,63

\*Median und Interquartilsabstand (IQA)

<sup>°</sup>Confounder

KI: Konfidenzintervall

### 6.4.3 Deskriptive Statistik signifikanter Parameter

#### 6.4.3.1 Antibiotikatherapie innerhalb 24 Stunden

Um die erhöhte Sterblichkeit bei BSI mit  $VRE_{E.faecium}$  bei gezielter antibiotischer Therapie innerhalb 24 Stunden näher zu beleuchten, wurden Patienten, welche innerhalb 24 Stunden eine adäquate Therapie erhielten und Patienten, welche keine adäquate antibiotische Therapie in diesem Zeitfenster erhielten, auf möglicherweise vermehrt bestehende Komorbiditäten überprüft. Die Testung erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test, t-Test, und  $\chi^2$ -Test (siehe **Tabelle 29**, S.99).

Die Leukozytenzahl zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen Therapierten und Nicht-Therapierten ( $13,0 \times 10^3/\mu\text{l}$  versus  $10,9 \times 10^3/\mu\text{l}$ ;  $p=0,02$ ). Alle weiteren getesteten Komorbiditäten wiesen keinen signifikanten Unterschied auf: Patienten mit adäquater Therapie innerhalb 24 Stunden, waren nicht signifikant älter als Patienten mit inadäquater oder ohne Therapie ( $p=0,67$ ). So spielten auch Patienten über 65 Jahre keine signifikante Rolle ( $p=0,46$ ). Der CCI stellte ebenso keine signifikante Einflussgröße dar. Therapierte hatten eine identische mediane CCI-10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu Nicht-Therapierten (53,4%; IQA: 21,4-90,1%;  $p=0,80$ ). Auch die Prävalenzen der Komorbiditäten unterschieden sich nicht signifikant. Weder eine Immunsuppression ( $p=0,94$ ), noch Diabetes mellitus, (17,6% versus 10,5%;  $p=0,46$ ), noch eine hämatologische Tumorerkrankung (23,5% versus 18,4; ( $p=0,66$ ) waren signifikant häufiger bei Therapierten als bei Nicht-Therapierten zu finden. Eine solide Tumorerkrankung zeigte jedoch die Tendenz dazu, signifikant vermehrt in der Gruppe der Therapierten aufzutreten ( $p=0,07$ ). Ein positiver qSOFA Score war ebenso kein signifikanter Parameter (80,0% versus 71,4%;  $p=0,56$ ). Auch eine Begleitinfektion erwies sich als nicht signifikant ( $p=0,70$ ). Der Kreatininwert zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der Patienten mit adäquater Therapie und der Gruppe mit inadäquater, bzw. ohne antibiotische Therapie.

**Tabelle 29.** Blutstrominfektion mit VRE<sub>E.faecium</sub> (N=55), Antibiotikatherapie innerhalb 24 Stunden

Merkmale	Adäquate AB-Therapie innerhalb 24 h (N=17): N=%, Median, IQA *	Keine/unpassende AB-Therapie innerhalb 24 h (N=38): N=%, Median, IQA *	p-Wert
<i>Grundlegende Charakteristika</i>			
Alter in Jahren*	70 (58,0-74,0)	63,0 (55,0-77,0)	0,67
Alter >65 Jahre	47,1%	57,9%	0,46
<i>Komorbiditäten</i>			
Diabetes mellitus	3 (17,6%)	4 (10,5%)	0,46
Immunsuppression	6 (35,3%)	13 (34,2%)	0,94
Hämatologischer Tumor	4 (23,5%)	7 (18,4%)	0,66
Solide Tumorerkrankung	7 (41,2%)	7 (18,4%)	0,07
CCI-10-Jahres-Überlebens- Wahrscheinlichkeit [%]*	53,4% (21,4-90,6)	53,4% (21,4-90,6)	0,80
CCI-10-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit <50%	41,2%	44,7%	0,81
Begleitinfektion	47,1%	52,6%	0,70
<i>Laborparameter und Klinik</i>			
Positiver qSOFA	10 (71,4%)	16 (80,0%)	0,56
Leukozyten [ $10^3/\mu\text{l}$ ]*	13,0 (5,9-33, 6)	10,9 (7,3-16,9)	<b>0,02</b>
Kreatinin [mg/dl]*	116 (56,5-202)	83,0 (59,0-136)	0,68

AB-Therapie: Antibiotikatherapie

CCI: Charlson Comorbidity Index, 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit

\*Median und Interquartilabstand (IQA)

### 6.4.3.2 qSOFA als prognostischer Parameter

Um einen besseren Einblick bezüglich des qSOFA zu erlangen, wurde eine nähere Untersuchung durch erneute Testung mittels Mann-Whitney-U-Test, t-Test, Exakter-Test nach Fischer und Chi<sup>2</sup>-Test durchgeführt (siehe **Tabelle 30**, S.100, 101).

Es ließ sich lediglich ein signifikanter Parameter bestimmen: Die Sterblichkeit der Patienten unterschied sich signifikant voneinander ( $p=0,04$ ). Dabei betrug die Mortalitätsrate bei positivem qSOFA über 50% (57,7%), während sie sich bei negativem qSOFA auf 38,2% belief. Weder die TTP gesamtlich, noch der Cut-Off  $TTP \leq 11,55$  Stunden zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen positiven und negativen qSOFA. Alle weiteren Variablen

erwiesen ebenso keine statistisch relevante Verteilung: Weder der CCI noch andere Komorbiditäten wie die Immunsuppression ( $p=0,31$ ), Diabetes mellitus ( $p=0,36$ ) oder hämatologische ( $p=1,0$ ) und solide ( $p=0,20$ ) Tumorerkrankungen wiesen Signifikanz auf. Aufgrund des Alters ( $p=0,53$ ) oder des Geschlechts ( $p=1,0$ ) ergab sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. Der Ursprung der Infektion, ob primär ( $p=0,20$ ) oder sekundär ( $p=0,20$ ), stellte ebenso keinen signifikanten Unterschied dar. Eine gezielte antibiotische Therapie innerhalb 24 Stunden ( $p=0,69$ ) oder während des gesamten Aufenthalts ( $p=1,0$ ) erhielten nicht signifikant mehr Patienten mit negativem oder mit positivem qSOFA. Auch die Verteilung der Leukozytenzahl ( $p=0,94$ ) und des Kreatininwerts ( $p=0,85$ ) war nicht signifikant verschieden.

**Tabelle 30.** qSOFA (positiv, negativ, nicht dokumentiert) und Parameter bei Blutstrominfektion mit VRE<sub>E.faecium</sub> (N=55)

Merkmale	Negativer qSOFA (N=8; 14,5%)	Positiver qSOFA (N=26; 47,3%)	p-Wert**	Nicht dokumentierter qSOFA (N=21; 38,2%)
<i>Grundlegende Charakteristika</i>				
TTP [h]*	12,3 (7,2-15,5)	9,5 (4,0-14,4)	0,80	11,8 (7,70-15,9)
TTP≤11,55 h	4 (50%)	13 (50%)	1,00	9 (42,9%)
Verstorben	1 (12,5%)	15 (57,7%)	<b>0,04</b>	5 (23,8%)
Alter in Jahren*	67,5 (59,0-75,0)	64 (58,0-74,0)	0,53	65,0 (60,00-78,5)
Alter <65 Jahre	4 (50,0%)	10 (38,5%)	0,69	11 (52,4%)
Geschlecht männlich	5 (62,5%)	14 (53,8%)	1,00	13 (61,9%)
<i>Komorbiditäten</i>				
Diabetes mellitus	/	5 (19,2%)	0,31	2 (9,5%)
Immunsuppression	3 (37,5%)	5 (19,2%)	0,36	11 (52,4%)
Hämatologischer Tumor	1 (12,5%)	2 (7,7%)	1,00	8 (38,1%)
Solide Tumorerkrankung	4 (50,0%)	6 (23,1%)	0,20	4 (19,0%)
CCI-10-Jahres-Überlebens-Wahrscheinlichkeit [%]*	77,5 (21,4-90,2)	21,4 (0,1-53,4)	0,47	53,4 (21,4-77,5)
CCI-10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit <50%	3 (37,5%)	12 (46,2%)	1,00	9 (42,9%)
Begleitinfektion	4 (50,0%)	12 (46,2%)	1,00	12 (57,1%)
<i>Ursprung der Blutstrominfektion</i>				
Primär	4 (50,0%)	20 (76,9%)	0,20	18 (85,7%)

Sekundär	5 (50,0%)	6 (23,1%)	0,20	3 (14,3%)
Kardiovaskuläre Infektion	1 (12,5%)	1 (3,8%)	0,36	1 (4,8%)
Infektion des Harntrakts	/	/	/	1 (4,8%)
Infektion des Gastrointestinaltrakts	3 (37,5%)	4 (15,4%)	0,32	2 (9,5%)
Infektion der Haut und Weichteile	/	1 (3,8%)	1,00	/
<i>Laborparameter und Klinik</i>				
Gezielte Antibiotikatherapie innerhalb 24 h	4 (50,0%)	10 (38,5%)	0,69	3 (14,3%)
Gezielte Antibiotikatherapie innerhalb des Krankenhausaufenthalts	6 (75,0%)	20 (76,9%)	1,00	19 (90,5%)
Leukozyten [ $10^3/\mu\text{l}$ ]*	9,85 (6,20-31,0)	15,3 (11,0-20,7)	0,94	9,5 (1,50-14,0)
Kreatinin [mg/dl]*	98,0 (48,0-147)	130 (78,3-178)	0,85	101 (67,5-14,0)

Primär: endovaskulärer oder unbekannter Ursprung

CCI: Charlson Comorbidity Index, 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit

\*Median und Interquartilabstand (IQA)

\*\*Vergleich positiver versus negativer qSOFA

/: keine Patienten

## 7 Diskussion

### 7.1 Diskussion der Patientencharakteristika und Methoden

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 477 Patienten, welche im Universitätsklinikum Jena zwischen dem 01.01.2014 und 31.12.2016 eine BSI mit *Enterococcus spp.* erlitten hatten, untersucht.

Alle vorliegenden Daten wurden retrospektiv erfasst. Die auf den verschiedenen Patientendokumentationssystemen (*SAP*, *Lauris* und *Copra*) gespeicherten Informationen waren teilweise nicht vollständig nachzuvollziehen, weshalb einige Variablen eine zusätzliche Kategorie „nicht nachzuvollziehen/nicht dokumentiert“ benötigten. Somit kam es zu milden Verzerrungen bei kategorialen Variablen. Einschränkungen bezüglich der Genauigkeit galten auch für die erhobenen Daten, welche alle basierend auf Arztbriefen und anderen Dokumenten erfasst wurden, ohne eigene Anamnese oder klinische Untersuchung. Patienten mit polymikrobieller Infektion und wirksamer antibiotischer Therapie zum Zeitpunkt der positiven Blutkultur wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Auch fehlten vereinzelt grundlegende Informationen, weswegen Patienten vollständig aus der Studie entfernt werden mussten. Dies verringerte das Patientenkollektiv von 477 Patienten auf 244 Patienten, wodurch bei geringerer Stichprobenanzahl auch ein gewisses Maß an statistischer Aussagekraft und statistischer Power eingebüßt wurde. Bezüglich des Ausschlusses der Patienten mit antibiotischer Therapie ist hervorzuheben, dass die gezielte antibiotische Therapie für *E. faecalis* (beispielsweise Ampicillin plus Sulbactam), als kalkulierte, passende Therapie im Klinikalltag, generell häufiger im Gebrauch ist, als die spezielle gezielte Therapie für VRE<sub>*E. faecium*</sub> (beispielsweise Linezolid). Somit unterschied sich die Anzahl der in dieser Analyse untersuchten Patienten mit BSI mit *E. faecalis* kaum von den Patienten mit BSI mit VRE<sub>*E. faecium*</sub>. Tatsächlich erlitten aber ungefähr 30 Patienten mehr eine BSI mit *E. faecalis*. Dies trug ebenso zu einer gewissen statistischen Verzerrung bei. Die Zeitdauer der TTP kann zudem, neben der Antibiotikagabe, von einigen anderen Faktoren beeinflusst und verzerrt werden, auf welche in der vorliegenden retrospektiven Untersuchung kein Einfluss genommen werden konnte. Hierbei sind verschiedene Faktoren zu nennen, wie die nicht vollständig hygienische Handhabung der Blutabnahme, eine daraus resultierende Fremdkontamination, eine verminderte oder vermehrte Menge an inokuliertem Blut oder eine zeitliche Verzögerung bis zur endgültigen Bebrütung.

## 7.2 Diskussion der Ergebnisse

### 7.2.1 TTP als prognostischer Parameter für die Sterblichkeit

Die TTP der Blutkultur kann zur Prognose-Bestimmung von Patienten mit BSI eingesetzt werden. Eine kurze TTP steht für eine hohe Konzentration von Bakterien (Blot et al., 1998). So fanden Rogers et al. heraus, dass bei einer Verzehnfachung der Konzentration der Impfkultur die TTP um den Faktor 1,5 sank (Rogers & Oppenheim, 1998). Somit ist bei kurzer TTP von einem verschärften Gesundheitsstatus der Patienten auszugehen. Die TTP wurde bereits mehrmals als Variable bezüglich des Outcomes von Patienten bei BSI mit unterschiedlichen Erregern untersucht. Hierbei handelte es sich beispielsweise um Untersuchungen mit *S. aureus* (Li et al., 2019; Marra, Edmond, Forbes, Wenzel, & Bearman, 2006), *E.coli* (Peralta, Roiz, Sanchez, et al., 2007), *Klebsiella pneumoniae* (C. H. Liao et al., 2009), *Pseudomonas aeruginosa* (Tang et al., 2017; M. Willmann et al., 2013) und gramnegativen Bakterien (Palmer et al., 2013). Dabei zeigte eine kurze TTP oder ein bestimmter Cut-Off der TTP eine signifikante Korrelation mit der Mortalität. Dem aktuellen Wissensstand zur Folge, gibt es bisher nur eine Studie, die sich aussagekräftig mit der TTP und *Enterococcus spp.* auseinandersetzt (Martinez et al., 2007). Hierbei wurden jedoch weder ausschließlich Patienten mit BSI mit *Enterococcus spp.* untersucht, noch wurde zwischen *E. faecalis* und *E. faecium* oder bezüglich eines Cut-Offs der TTP differenziert. Martinez et al. analysierten eine Vielzahl von verschiedenen Erregern und korrelierten die mediane TTP mit dem Ursprung der Infektion. Somit ist die vorliegende Arbeit, bei aktuellem Wissensstand, die erste, die sich bei BSI mit *Enterococcus spp.*, mit der TTP, einem statistisch errechneten Cut-Off und anderen das Outcome-bestimmenden Einflussfaktoren intensiv beschäftigt.

#### 7.2.1.1 TTP: Median und Mittelwert

In der Literatur zeigte sich die mediane TTP der Patienten mit BSI mit *Enterococcus spp.* bei 11,3 Stunden (Martinez et al., 2007). In der hier vorliegenden Untersuchung betrug die mediane TTP von Patienten mit BSI mit *Enterococcus spp.* einen ähnlichen Wert von 11,6 Stunden. Die in der vorliegenden Arbeit darüber hinaus vorgenommene Trennung in die verschiedenen Spezies erbrachte folgende Ergebnisse: Bei BSI mit *E. faecalis* betrug die mediane TTP 9,2 Stunden, bei VSE<sub>*E.faecium*</sub> war die mediane TTP 12,1 Stunden und bei VRE<sub>*E.faecium*</sub> war sie 11,8 Stunden. Die mediane TTP der verstorbenen Patienten stellte sich stets kürzer als die der entlassenen Patienten heraus. Bei *E. faecalis* waren dies 3,6 Stunden (IQA: 2,5-12,0) versus 10,2 Stunden (IQA: 3,6-13,5 Stunden) ( $p=0,18$ ), bei VSE<sub>*E.faecium*</sub> 9,6 Stunden (IQA: 3,83-14,4

Stunden) versus 12,6 Stunden (IQA: 8,6-15,1 Stunden) ( $p=0,11$ ) und bei  $VRE_{E.faecium}$  11,4 Stunden (IQA: 7,4-16,1 Stunden) versus 12,05 Stunden (IQA: 6,90-15,4 Stunden) ( $p=0,94$ ). Korrespondierend zu diesem Unterschied, konnten Peralta et al. bei Untersuchungen mit dem Erreger *E.coli* zeigen, dass die mediane TTP verstorbener ebenso stets kürzer war, als die entlassener Patienten (Peralta, Roiz, Sanchez, et al., 2007). Auch die tendenziell kürzere mediane TTP bei Antibiotika-sensiblen Bakterien, hier *E. faecalis* und  $VSE_{E.faecium}$ , versus Antibiotika-resistenten Bakterien, hier  $VRE_{E.faecium}$ , ist mit der Literatur stimmig (Khatib et al., 2005). Khatib et al. zeigten, dass Oxacillin-resistente *S. aureus*-Stämme eine längere TTP als Oxacillin-sensible *S. aureus*-Stämme aufwiesen. So auch in einer weiteren Studie bezüglich MSSA (Methicillin-sensibler *S. aureus*) und MRSA (Methicillin-resistenter *S. aureus*) (J. Kim et al., 2010; Lai et al., 2011).

Überdies bewegte sich auch die mittlere TTP von *Enterococcus spp.*, in der vorliegenden Untersuchung, im Rahmen anderer Veröffentlichungen. Sie betrug 11,67 Stunden (SD: 8,57 Stunden). Differenziert betrachtet erwies *E. faecalis* eine mittlere TTP von 10,38 Stunden (SD: 9,00 Stunden),  $VSE_{E.faecium}$  eine mittlere TTP von 12,10 Stunden (SD: 9,32 Stunden) und  $VRE_{E.faecium}$  eine mittlere TTP von 11,9 Stunden (SD: 5,81 Stunden). Die mittlere TTP bei BSI mit *Enterococcus spp.* wird in der Literatur mit 15,59 Stunden (SD: 8,67 Stunden) (Ning et al., 2016) oder auch 9,36 Stunden (keine SD bekannt) (Cattoir et al., 2018) angegeben.

### 7.2.1.2 BSI mit *E. faecalis*: TTP und Cut-Off $TTP \leq 4,35$ Stunden

Die TTP aller Patienten mit BSI mit *E. faecalis* erwies eine AUC von 0,64 in der ROC Analyse (95%-KI: 0,44-0,85;  $p=0,18$ ) und ermöglichte keine signifikante Diskrimination zwischen verstorbenen und entlassenen Patienten. In der univariaten Cox Regression zeigte sich der Trend, dass mit stündlich steigender TTP das Risiko zu versterben um 6% sank, wobei dies, bei einem Signifikanzniveau von 5%, keine Signifikanz aufwies (HR: 0,94; 95%-KI: 0,83-1,08;  $p=0,39$ ). In der ROC Analyse zeigte die  $TTP \leq 4,35$  Stunden jedoch starke Tendenz signifikanter Trennwert zu sein, um bei einer Sensitivität von 67% und Spezifität von 73% (AUC: 0,70; 95%-KI: 0,51-0,90;  $p=0,06$ ) zwischen verstorbenen und entlassenen Patienten zu unterscheiden. Ein Drittel der Patienten (33,3%) mit BSI mit *E. faecalis* wiesen den Cut-Off  $TTP \leq 4,35$  Stunden auf und hatten eine signifikant höhere Sterberate von 66,7% ( $p=0,047$ ), als entlassene Patienten. Zudem zeigten Patienten mit  $TTP \leq 4,35$  Stunden ein um den Faktor 2,73 erhöhtes Risiko zu versterben, jedoch ohne Signifikanz (HR: 2,73; 95%-KI: 0,66-11,64;  $p=0,17$ ). In der Überlebenszeitanalyse wird zur Einschätzung des Sterberisikos stets die zeitliche Komponente



des Versterbens (Sterbezeitpunkt) in Betracht gezogen. Das Sterberisiko erwies sich demnach bei  $TTP \leq 4,35$  Stunden in der vorliegenden Untersuchung als nicht signifikant. Trotzdem ließ sich zeigen, dass eine kurze TTP, hier  $TTP \leq 4,35$  Stunden, eine signifikant höhere Mortalitätsrate aufwies als eine längerer TTP. Die Sterblichkeitsrate betrug 33,3% bei Patienten mit  $TTP \leq 4,35$  Stunden und 8,3% bei Patienten mit  $TTP > 4,35$  Stunden ( $p=0,047$ ).

Die Patienten der Risiko-Gruppe  $TTP \leq 4,35$  Stunden waren signifikant kränker als Patienten mit einer  $TTP > 4,35$  Stunden, dargestellt durch eine 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 2,25% versus 77,5% ( $p=0,00$ ). Generell waren verstorbene Patienten signifikant kränker (dargestellt durch den CCI) als entlassene Patienten ( $p=0,02$ ). Daraus kann geschlossen werden, dass Patienten, die mit BSI mit *E. faecalis* verstarben, tendenziell kränker waren und auch eine kürzere TTP aufwiesen als Patienten, welche entlassen wurden. Der CCI war jedoch kein signifikanter Prädiktor in der Überlebenszeitanalyse.

In der vorliegenden Untersuchung gab eine kurze TTP, genauer der Cut-Off  $TTP \leq 4,35$  Stunden, Hinweis auf erhöhte Sterblichkeit von Patienten mit BSI mit *E. faecalis*, ein erhöhtes Sterberisiko der Patienten konnte in dieser Untersuchung nicht, bzw. nur die Tendenz dazu festgestellt werden.

### 7.2.1.3 BSI mit $VSE_{E.faecium}$ : TTP und Cut-Off $TTP \leq 10,05$ Stunden

Die TTP der Patienten mit BSI mit  $VSE_{E.faecium}$  hatte eine AUC von 0,59 in der ROC Analyse (95%-KI: 0,48-0,70;  $p=0,11$ ) und bewies, bei einem Signifikanzniveau von 5%, keine signifikante Fähigkeit zwischen verstorbenen und entlassenen Patienten zu diskriminieren. In der univariaten Cox Regression zeigte sich jedoch der Trend, dass mit stündlich steigender TTP das Risiko zu versterben um 3% sank, wobei dies ebenso keine Signifikanz aufwies (HR: 0,97; 95%-KI: 0,92-1,03;  $p=0,33$ ). In der ROC Analyse war die  $TTP \leq 10,05$  Stunden signifikanter Trennwert, um bei einer Sensitivität von 55,6% und Spezifität von 66,7% (AUC: 0,61; 95%-KI: 0,50-0,72;  $p=0,049$ ) zwischen verstorbenen und entlassenen Patienten zu unterscheiden. Ungefähr 40% der Patienten (39,3%) mit BSI mit  $VSE_{E.faecium}$  hatten eine  $TTP \leq 10,05$  Stunden. Mit kurzer TTP ( $TTP \leq 10,05$  Stunden) verstarben 55,6%, was signifikant mehr Patienten waren, als mit dieser TTP entlassen wurden ( $p=0,02$ ). Nach Bereinigung von Störfaktoren wiesen Patienten mit  $TTP \leq 10,05$  Stunden ein um den Faktor 1,53 erhöhtes Risiko zu versterben auf, jedoch ohne Signifikanz (HR: 1,53; 95%-KI: 0,76-3,08;  $p=0,23$ ). Die Sterblichkeitsrate der Patienten der Risikogruppe  $TTP \leq 10,05$  Stunden betrug 37,7% ( $p=0,03$ ) und war signifikant

erhöht, im Vergleich zu Patienten mit längerer TTP (TTP>10,05 Stunden) (Sterblichkeitsrate hier: 19,5%).

Wie auch bereits bei BSI mit *E. faecalis* ließ sich also bei Patienten mit BSI mit VSE<sub>E.faecium</sub> zwar eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate bei kurzer TTP (TTP≤10,05 Stunden) aufzeigen, bezüglich des Sterberisikos konnte jedoch lediglich ein Trend, bzw. kein Zusammenhang festgestellt werden.

Patienten der Gruppe TTP≤10,05 Stunden waren nicht komorbider als Patienten mit längerer TTP bezüglich des CCI oder anderer Parameter. Sie wiesen jedoch zum Zeitpunkt der positiven Blutkultur einen signifikant kritischeren Gesundheitsstatus auf, dargestellt durch einen positiven qSOFA Score (p=0,00). Auch unabhängig der TTP, wiesen verstorbene Patienten mit BSI mit VSE<sub>E.faecium</sub> signifikant vermehrt einen positiven qSOFA auf (p=0,00). Daraus kann geschlossen werden, dass Patienten, die mit BSI mit VSE<sub>E.faecium</sub> verstarben, zum Zeitpunkt der positiven Blutkultur tendenziell kritisch kränker waren und eine kürzere TTP aufwiesen.

Wie bei BSI mit *E. faecalis* gab, in der vorliegenden Untersuchung, eine kurze TTP, genauer der Cut-Off TTP≤10,05 Stunden, Hinweis auf erhöhte Sterblichkeit von Patienten mit BSI mit VSE<sub>E.faecium</sub>, ein erhöhtes Sterberisiko der Patienten konnte in dieser Untersuchung nicht, bzw. nur mit Tendenz dazu festgestellt werden.

#### 7.2.1.4 BSI mit VRE<sub>E.faecium</sub>: TTP und Cut-Off TTP≤11,55 Stunden

Die TTP aller Patienten mit BSI mit VRE<sub>E.faecium</sub> zeigte eine AUC von 0,50 in der ROC Analyse (AUC: 0,5; 95%-KI: 0,34-0,66; p=1,00) und stellte sich daher als ungeeignete Variable dar, um zwischen entlassenen und verstorbenen Patienten zu diskriminieren. Auch in der der Cox Regression (HR: 1,01; 95%-KI: 0,94-1,09; p=0,83) bewies sich die TTP als nicht signifikanter Parameter. Der bestimmte Cut-Off TTP≤11,55 Stunden stellte sich dementsprechend ebenso als nicht signifikanter Trennwert zu versterben heraus (AUC: 0,54; 95%-KI: 0,38-0,70; p=0,61). Es zeigte sich weder in der Cox Regression (HR: 1,24; 95%-KI: 0,53-2,92; p=0,63) noch durch die Sterberate (p=0,59) ein signifikanter Cut-Off. Die TTP war bei BSI mit VRE<sub>E.faecium</sub> kein prognostischer Parameter, um die Mortalität zu bestimmen.

Wie vorher erwähnt, wurde die TTP zur Prognosebestimmung bezüglich des Outcomes bei BSI mit *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, nicht-typhoiden *Salmonella*, *E.coli*, *S. aureus* bereits intensiv untersucht (Li et al., 2019; C. H. Liao et al., 2009; Lin et al., 2016; Marra

et al., 2006; Peralta, Roiz, Sanchez, et al., 2007; Tang et al., 2017; Matthias Willmann et al., 2013). In der Literatur wurden, wie in der vorliegenden Arbeit, neben der Variable TTP, Cut-Off-Werte der TTP bestimmt, um zwischen Hoch- und Niedrig-Risiko-Gruppe zu unterscheiden. Bei BSI mit *S. aureus* zeigten Li et al., dass eine  $TTP \leq 17$  Stunden ein schlechteres Outcome für Patienten bedeutete (Li et al., 2019). Auch bei BSI mit *Klebsiella pneumoniae* stellte eine kurze  $TTP \leq 7$  Stunden ein signifikant erhöhtes Risiko zu versterben dar (C. H. Liao et al., 2009). Bei einer Untersuchung mit BSI mit *E. coli* wurde der Trennwert  $TTP \leq 10,25$  Stunden bestimmt, welcher signifikant mit der Mortalität assoziiert war (Peralta, Roiz, Sanchez, et al., 2007). In der vorliegenden Untersuchung ergab sich keine signifikante Verbindung bezüglich des Sterberisikos bei BSI mit *Enterococcus spp.* Dennoch konnten Cut-Offs für eine BSI mit *E. faecalis* ( $TTP \leq 4,35$  Stunden) und BSI mit  $VSE_{E.faecium}$  ( $TTP \leq 10,05$  Stunden) berechnet werden, bei welchen sich die Sterblichkeitsrate signifikant unterschied.

Dabei warfen sich in erster Linie drei Fragen auf: Warum ließ sich kein signifikantes HR bei BSI mit *Enterococcus spp.* berechnen, wie in Untersuchungen mit anderen Bakterien? Aus welchen Gründen zeigten sich die beiden Cut-Offs (*E. faecalis* versus  $VSE_{E.faecium}$ ) derartig unterschiedlich? Wieso hatte die TTP für die Einschätzung der Sterblichkeitsrate bei BSI mit  $VRE_{E.faecium}$  eine AUC von 0,5 und somit keine Assoziation mit der Sterblichkeit?

Die TTP oder deren Cut-Offs zeigten in der vorliegenden Untersuchung in der Überlebenszeitanalyse kein signifikant erhöhtes Risiko zu versterben, wohingegen in 7.2.1. genannte Studien sehr wohl signifikante Zusammenhänge zwischen TTP und Mortalität bei Untersuchungen bei BSI mit anderen Erregern assoziiert werden konnten (Li et al., 2019; Marra et al., 2006; M. Willmann et al., 2013). Die Tendenz zur Signifikanz, bei steigender TTP ein verringertes Risiko zu versterben zu haben, sowie bei kurzer TTP, definiert durch einen Cut-Off, ein erhöhte Risiko zu versterben zu haben, war bei BSI mit *E. faecalis* und  $VSE_{E.faecium}$  in der vorliegenden Untersuchung durchaus gegeben. Durch diese Tendenz und der Tatsache der signifikanten Sterblichkeitsraten bei den berechneten Cut-Offs, kann gefolgert werden, dass möglicherweise zu geringe Fallzahlen ein Grund für die nicht signifikanten Ergebnisse waren. Relevant für alle oben genannten Fragen ist auch, dass die TTP kein absolut zuverlässiger Parameter ist, um die Sterblichkeit vorherzusagen. Ihre vage Aussagekraft stellte sich beispielsweise in einer Studie von Kim et al. dar, bei welcher bei BSI mit *S. aureus*, nicht nur eine kurze TTP, sondern auch eine lange TTP mit erhöhter Mortalität verbunden war (J. Kim et al., 2010). Die TTP ist neben ihrer nachweislichen und logischen Verbindung zwischen

Bakterienkonzentration, Zeitdauer und damit verbundenem Gesundheitsstatus, auch labile Messvariable und von äußeren Einflüssen maßgeblich abhängig.

Zu den differierenden Cut-Offs von BSI mit *E. faecalis* und  $VSE_{E,faecium}$ : Das zeitliche Ausmaß bis zur positiven Blutkultur ist grundsätzlich von der Art und der Geschwindigkeit des Wachstums des Erregers abhängig. Somit lassen sich die unterschiedliche mediane TTP und auch Cut-Offs zwischen den Erreger-Arten erklären. Bei BSI mit *E. coli* ergab der Cut-Off der TTP beispielsweise  $TTP \leq 10,25$  Stunden (Peralta, Roiz, Sanchez, et al., 2007), bei BSI mit *S. aureus* betrug dieser  $TTP \leq 17$  Stunden (Li et al., 2019). Der Unterschied zwischen den Cut-Offs der TTP von *E. faecalis* und *E. faecium* kann somit auch durch den Unterschied zwischen den Spezies bedingt sein. Billington et al., sowie Zheng et al. konstatierten, dass *E. faecalis* und *E. faecium* zwei unterschiedliche Entitäten seien, mit unterschiedlichen Risikofaktoren und mikrobiologischen Charakteristika (Billington et al., 2014; Zheng et al., 2017). Ein weiterer Punkt, welcher für einen weitaus kürzeren Cut-Off bei BSI mit *E. faecalis* verantwortlich sein könnte, ist die Morbidität der Patienten. Verstorbene Patienten mit BSI mit *E. faecalis* hatten eine sehr geringe mediane CCI-10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 0,1%, während die der Patienten mit BSI mit  $VSE_{E,faecium}$  37,4% betrug (Patienten mit BSI mit  $VRE_{E,faecium}$ : 21,4%). Somit könnten die Vorerkrankungen, dargestellt durch den CCI, einen Beitrag zum früheren Versterben und zu kürzerer TTP bei BSI mit *E. faecalis* geleistet haben. Dagegen spricht, dass bei einem Vergleich des Gesamtkollektivs, Patienten mit BSI mit *E. faecium* sich insgesamt als kränker zeigten und dass Patienten, die mit BSI mit  $VSE_{E,faecium}$  verstarben, einen signifikant kritischeren Gesundheitsstatus aufwiesen, dargestellt durch einen positiven qSOFA Score. Auch die Labilität der Messvariable „TTP“ kann hier eine Rolle gespielt haben. Willmann et al. berichteten beispielsweise, bei BSI mit *Pseudomonas aeruginosa*, von einem signifikantem Trennwert bezüglich des Outcomes bei  $TTP \leq 18$  Stunden (Matthias Willmann et al., 2013). Tang et al. zeigten bei ähnlichem Setting jedoch, dass die  $TTP \leq 13$  Stunden unabhängiger Parameter für die Sterblichkeit bei BSI mit *Pseudomonas aeruginosa* war (Tang et al., 2017). Somit lässt sich eine Inkonsequenz in der Auswahl eines geeigneten Trennwerts erkennen. Zudem gilt auch hier: Möglicherweise hätte eine erhöhte Fallzahl auch die differierte Dauer der TTP bestätigt, als Beleg für die oben genannte These der unterschiedlichen Entitäten dieser Bakterien. (*E. faecalis*: N=54;  $VSE_{E,faecium}$ : N=135)

Das Fehlen einer Verbindung der TTP und deren Cut-Off mit der Sterblichkeit der Patienten bei BSI mit  $VRE_{E,faecium}$  kann mit dem oben Genannten zusammenhängen. Doch auch die Sonderstellung als Antibiotika-resistenter Erreger, welcher meist mit erhöhter Morbidität und

Mortalität sowie anderen Risikofaktoren einhergeht, kann die Abweichung bezüglich der TTP (AUC: 0,5) verursacht haben (Prematunge et al., 2016; Salgado & Farr, 2003). In der vorliegenden Arbeit waren keine signifikant unterschiedlichen Komorbiditäten zwischen  $VSE_{faecium}$  und  $VRE_{E.faecium}$  nachzuweisen. Das Sterberisiko, in Bezug zum Gesamtkollektiv, war jedoch mit Tendenz zur Signifikanz bei BSI mit  $VRE_{E.faecium}$  erhöht. Die Frage nach fehlendem Zusammenhang der TTP und der Mortalität bei BSI mit  $VRE_{E.faecium}$  kann in der vorliegenden Arbeit nicht abschließend geklärt werden, was dessen Sonderstellung und die Einschätzung der WHO als „high priority-Pathogen“ unterstreicht (Tacconelli et al., 2017).

### 7.2.2 TTP als diagnostischer Parameter für den Ursprung der BSI

In der Literatur wird nicht nur von der Beziehung zwischen der TTP und der Sterblichkeit bei BSI berichtet, sondern auch von einer Assoziation zwischen der Dauer der TTP und dem Ursprung der BSI. Somit ist die TTP nicht nur prognostischer, sondern auch diagnostischer Parameter. Blot et al. zeigten bereits 1998, dass eine primäre Katheter-assoziierte endovaskuläre Infektion, mit Hilfe der TTP, von einem infektiösen Ursprung anderer Genese mittels Berechnung unterschieden werden kann: Ist die TTP der Blutkultur, abgenommen aus dem Katheter-System, kürzer als die TTP der peripher abgenommenen Blutkultur, so spricht dies für eine endovaskuläre Infektion des zentralen Zugangs. Hierbei wurde nicht zwischen Erregern differenziert. Blot et al. zeigten, dass eine Differenz der TTPs von 120 Minuten zwischen zentral und peripher abgenommener Blutkultur für eine Infektion des zentralen Katheters sprach. Korrespondierend dazu, wies ein zeitlicher Unterschied von nur 75 Minuten auf einen Infektionsort anderen Ursprungs hin (Blot et al., 1998). Dies bestätigte die signifikante Verzögerung der TTP zwischen zentraler und peripherer TTP bei Katheter-assoziiierter BSI mit Koagulase-negativen Staphylokokken bei Rogers et al. (Rogers & Oppenheim, 1998). Khatib et al. untermauerten die These bei BSI mit *S. aureus*, indem sie zeigten, dass ein schnelleres Wachstum in der Blutkultur und somit eine kürzere TTP für eine endovaskuläre Infektion sprach. Genauer postulierten sie, dass eine  $TTP < 14$  Stunden für eine endovaskuläre Infektion stand (Khatib et al., 2005). Korrespondierend dazu gaben Martinez et al. bei BSI mit *S. aureus* eine  $TTP \leq 13$  Stunden als Trennwert an, Marra et al. sprachen von einer  $TTP \leq 12$  Stunden, welche einen endovaskulären Ursprung der BSI wahrscheinlicher machte (Marra et al., 2006; Martinez et al., 2007). Peralta et al. konnten zeigen, dass bei BSI mit *E.coli*, eine kurze TTP für einen Infektionsort außerhalb des Harntrakts sprach (Peralta, Roiz, Sanchez, et al., 2007). In einer Untersuchung von Martinez et al., konnte bisher kein

Zusammenhang zwischen TTP, Ursprung der Infektion und *Enterococcus spp.* dargestellt werden (Martinez et al., 2007). In der hier vorliegenden Arbeit wurde jedoch nicht nur *Enterococcus spp.* sondern darüber hinaus *E. faecalis*, VSE<sub>*E. faecium*</sub> und VRE<sub>*E. faecium*</sub>, die TTP und deren gewählte Cut-Offs getrennt, bezüglich des Ursprungs der BSI untersucht.

### 7.2.2.1 BSI mit *E. faecalis*

Die TTP bei BSI mit *E. faecalis* war zur Diskrimination zwischen primärem Ursprung (AUC: 0,6; 95%-KI: 0,42-0,79; p=0,25) und sekundärem Ursprung (AUC: 0,4; 95%-KI: 0,21-0,58; p=0,25) nicht geeignet. Knapp ein Drittel, 27,8% der Patienten mit BSI mit *E. faecalis*, erlitten eine primäre Infektion, wobei die mediane TTP 4,1 Stunden (IQA: 2,9-14,7 Stunden) betrug. Die Mehrheit, 72,2% der Patienten, erlitt eine sekundäre BSI, bei welcher die mediane TTP 10,2 Stunden (IQA: 3,6-13,3 Stunden) aufwies. Der Unterschied der Zeitdauer zwischen primärer und sekundärer medianer TTP stand im Einklang mit bereits erwähnten Studien mit anderen Erregern, bei welchen eine kürzere TTP für eine primäre Genese der BSI sprach (Khatib et al., 2005; Marra et al., 2006; Martinez et al., 2007). Im Gegensatz zu den eben genannten Studien, ließ sich in der vorliegenden Arbeit jedoch kein signifikanter Cut-Off der TTP bezüglich einer primären BSI identifizieren, noch stellte sich die TTP als signifikanter Parameter dar. Bei Aufgliederung des sekundären Ursprungs hingegen, erwies sich der kardiovaskuläre Ursprung mit der TTP signifikant assoziiert. Zudem zeigte ein Ursprung der BSI im Gastrointestinaltrakt Tendenz zur Signifikanz. Eine Infektion des Harntrakts oder der Haut und Weichteile erbrachte keine geeignete AUC und Signifikanz.

#### TTP und gastrointestinaler Ursprung der BSI:

Bei einem Ursprung der BSI mit *E. faecalis* im Gastrointestinaltrakt, ließ sich ein Trend bezüglich eines signifikanten Zusammenhangs zwischen Ursprung bei BSI mit *E. faecalis* und TTP zeigen (AUC: 0,72; 95%-KI: 0,55-0,88; p=0,054). Der Cut- Off TTP $\leq$ 6,25 Stunden (AUC: 0,70; 95%-KI: 0,51-0,90; p=0,07) zeigte eine Neigung, bei einer Sensitivität von 75,0% und einer Spezifität von 65,2%, signifikant zu diskriminieren. In der Literatur wurden Enterokokken mit 16%, als die häufigsten aeroben, grampositiven Erreger einer Infektion des Bauchraums beschrieben (Sartelli et al., 2014). *E. faecalis*, als Ursache der Infektion, wurde hier häufiger als *E. faecium* isoliert (9,2% versus 3,7%) (Sartelli et al., 2014). Vergleichbare Studien zu einem Cut-Off der TTP und Ursprung einer BSI mit *E. faecalis* sind aktuell nicht bekannt. Weitere

Untersuchungen in großen Kollektiven und erhöhter Fallzahl würden möglicherweise eindeutigere Ergebnisse liefern. Basierend auf den aktuellen Berechnungen konnte nur ein Trend aufgezeigt werden.

#### TTP und kardiovaskulärer Ursprung der BSI:

Eine BSI mit *E. faecalis* mit kardiovaskulärer Ursache war signifikant mit der TTP verknüpft. Die TTP aller Patienten mit BSI mit *E. faecalis* stellte sich als geeigneter, diagnostischer Indikator für einen Ursprung der Infektion dar, indem sie eine hohe AUC mit Signifikanz darstellte (AUC: 0,76; 95%-KI: 0,59-0,93;  $p=0,01$ ). Der Cut-Off,  $TTP \leq 10,50$  Stunden (AUC: 0,75; 95%-KI: 0,59-0,91;  $p=0,01$ ), bewies sich als geeigneter Trennwert, um bei einer Sensitivität von 82% und einer Spezifität von 67% zwischen einer Infektion mit kardiovaskulärem Ursprung und einer Infektion anderswo signifikant zu unterscheiden. In der vorliegenden Untersuchung litten 20,4% aller Patienten an einer BSI mit *E. faecalis* mit Ursprung im kardiovaskulären System. Davon war 18,5% durch Endokarditis und 1,9% durch unklarerer Fokus kardiovaskulärer Genese ausgelöst. Laut Garsin et al. und Murdoch et al., ist *Enterococcus spp.*, nach den Staphylokokken und Streptokokken, der dritthäufigste Erreger bei infektiöser Endokarditis, wobei die Spezies *E. faecalis* 97% ausmache (Garsin et al., 2014; Miro et al., 2013; Murdoch et al., 2009). In der vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass eine  $TTP \leq 10,5$  Stunden ein signifikanter Parameter zur Einschätzung der Quelle der Infektion sein kann. Aufgrund der Ergebnisse lässt sich festhalten, dass eine  $TTP \leq 10,5$  Stunden bei BSI mit *E. faecalis* und noch unklarem Fokus Hinweis auf einen vorliegenden kardiovaskulären Ursprung geben kann. Somit könnten weitere diagnostische Maßnahmen diesbezüglich eingeleitet werden und das Outcome der Patienten verbessert werden. In einer Studie mit BSI mit *Enterococcus spp.* zeigten Bartoletti et al., dass ein Maßnahmenpaket, welches unter anderem als diagnostische Maßnahme die Echokardiographie enthielt, das 30-Tage-Überleben und das Jahres-Überleben verbesserte (Bartoletti et al., 2019). Die Verknüpfung eines solchen Maßnahmenpaketes mit dem in der vorliegenden Untersuchung signifikant getesteten Cut-Off der TTP, könnte Thema weiterer Forschungsarbeiten sein.

#### **7.2.2.2 BSI mit *E. faecium***

Die TTP als diagnostischer Parameter und die Bestimmung eines Trennwerts der TTP, bezüglich des Ursprungs der Infektion, konnte bei BSI mit *E. faecium* keine signifikanten

Ergebnisse liefern. In der ROC Analyse zeigte sich weder ein primärer Ursprung, noch sekundärer Ursprung bei BSI mit *E. faecium* (VSE, VRE) als signifikant mit der TTP assoziiert. Es ergab sich keine geeignete AUC und das 95%-Konfidenzintervall wies Werte unter 0,5 auf. Im Gegensatz zu BSI mit *E. faecalis*, bei der die Patienten mehrheitlich an sekundärem Ursprung erkrankt waren, erwies sich bei BSI mit *E. faecium* ein primärer Ursprung als vorherrschend: Bei BSI mit VSE<sub>*E. faecium*</sub> litten 79,3% der Patienten, bzw. bei BSI mit VRE<sub>*E. faecium*</sub> 76,4% an einer BSI durch primären Ursprung. Im Einklang mit dem Verhalten der TTP bei BSI mit *E. faecalis*, in der vorliegenden Untersuchung, sowie der Literatur (Marra et al., 2006; Martinez et al., 2007), zeigte sich auch hier eine jeweils kürzere mediane TTP bei Patienten mit primärem Ursprung als bei sekundärem Ursprung (VSE: TTP: 12,1 Stunden versus 14,2 Stunden; p=0,51) (VRE: 11,1 Stunden versus 13,6 Stunden; p=0,35). Weitere prognostische Hinweise der TTP bezüglich des Ursprungs der Infektion konnten bei BSI mit *E. faecium* nicht abgeleitet werden.

Der Unterschied des Ursprungs der Infektion zwischen den Spezies, sowie der nur bei BSI mit *E. faecalis* und nicht bei *E. faecium* signifikant darzustellende Zusammenhang zwischen TTP und Ursprung, unterstreicht abermals den Unterschied zwischen den beiden Spezies. Die sich unterscheidende Mikrobiologie und Pathogenese der beiden Spezies wurde u.a. von Billington et al. bereits beschrieben (Billington et al., 2014).

## 7.2.3 Weitere prognostische Parameter für die Sterblichkeit

### 7.2.3.1 Positiver qSOFA als prognostischer Parameter für das Outcome

Der SOFA Score ist ein Tool, das die Organdysfunktion und das Mortalitätsrisiko bei Sepsis mittels Punktesystem abschätzt. Der quick SOFA Score ist die vereinfachte und praktikablere Version, welcher schon im präklinischen Setting oder bei Ersteinschätzung im Krankenhaus angewendet werden kann, um septisches Geschehen und ein damit verbundenes schlechtes Outcome zu identifizieren. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, wird der systolische Blutdruck ( $\leq 100$ mmHg), die Atemfrequenz ( $\geq 22$ /Minute) und eine Vigilanzminderung (Glasgow Come Scale  $< 15$ ) analysiert. Sind zwei der drei Kriterien positiv, gilt der qSOFA Score als positiv und deutet auf einen verlängerten Aufenthalt auf der Intensivstation, sowie auf erhöhte Mortalität hin (Seymour et al., 2016).



### BSI mit *E. faecalis*

Ein positiver qSOFA Score bei BSI mit *E. faecalis* schien im Gegensatz zum später diskutierten Effekt bei BSI mit *E. faecium*, keinen signifikanten prognostischen Wert zu haben. 44% aller verstorbenen Patienten und 22% aller entlassenen Patienten hatten bei BSI mit *E. faecalis* einen positiven qSOFA ( $p=0,18$ ). Die univariate Analyse ergab ein um den Faktor 3,36 (95%-KI: 0,61-18,6), erhöhtes Risiko bei positivem qSOFA zu versterben, jedoch ohne Signifikanz ( $p=0,17$ ). Innerhalb der Risikogruppe  $TTP \leq 4,35$  Stunden zeigten 25,8% aller Patienten einen positiven qSOFA Score. Dies unterschied sich kaum von den 25,0% aller Patienten mit  $TTP > 4,35$  Stunden. Somit präsentierte der qSOFA keine prognostische Aussagekraft ( $p=0,84$ ).

### BSI mit $VSE_{E,faecium}$

Der positive qSOFA Score zeigte sich als exzellenter prognostischer Parameter, sowohl in der univariaten, als auch in der multivariaten Analyse für die Mortalität von Patienten bei BSI mit  $VSE_{E,faecium}$ . In der Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier Schätzer unterschieden sich die Überlebenskurven signifikant voneinander ( $p=0,04$ ). Nach Bereinigung von Störfaktoren errechnete sich bei Patienten mit positivem qSOFA und BSI mit  $VSE_{E,faecium}$  ein, um den Faktor 12,3 (HR:12,3; 95%-KI: 2,87-52,6;  $p=0,00$ ) erhöhtes Risiko zu versterben. In diesem Sinne war die Sterblichkeitsrate von Patienten mit positivem qSOFA (48,9%) und negativem qSOFA (4,4%) signifikant verschieden ( $p=0,00$ ). Bezüglich der Komorbiditäten ließ sich zwischen qSOFA-positiven und qSOFA-negativen Patienten keine klare Aussage treffen. Einerseits erwiesen sich Patienten mit BSI mit  $VSE_{E,faecium}$  und positivem qSOFA signifikant komorbider ( $p=0,01$ ), als Patienten mit negativem qSOFA, dargestellt durch eine niedrigere CCI-10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (21,4% versus 77,5%). Andererseits litten Patienten mit negativem qSOFA Score signifikant häufiger an hämatologischen Tumoren ( $p=0,01$ ) und an Immunsuppression ( $p=0,00$ ). Somit konnten die Komorbiditäten kein direkter ausschlaggebender Faktor für die erhöhte Sterblichkeit bei positivem qSOFA gewesen sein. Innerhalb der Risikogruppe  $TTP \leq 10,05$  Stunden zeigten 57,5% aller Patienten einen positiven qSOFA Score. Dies unterschied sich von den 35,6% aller Patienten mit  $TTP > 10,05$  Stunden signifikant ( $p=0,00$ ). Das Risiko bei positivem qSOFA und kurzer TTP zu versterben, war um den

Faktor 18,8 erhöht.

BSI mit VRE<sub>E.faecium</sub>

Obwohl die univariate Analyse kein signifikantes Ergebnis aufwies (HR: 5,06; 95%-KI: 0,67-38,6; p=0,12), zeigte sich der positive qSOFA Score in der multivariaten Analyse als signifikanter prognostischer Parameter bei BSI mit VRE<sub>E.faecium</sub>. Nach Bereinigung von Störfaktoren bot er ein um den Faktor 9,17 (HR: 9,17; 95%-KI: 1,13-74,3; p=0,04) erhöhtes Risiko zu versterben, im Vergleich zu Patienten mit negativem qSOFA. Auch die Sterblichkeitsraten unterschieden sich signifikant zwischen positivem (57,7%) und negativem (12,5%) qSOFA (p=0,04). Bei BSI mit VRE<sub>E.faecium</sub> waren weder ein positiver noch ein negativer qSOFA signifikant mit der TTP, Komorbiditäten, oder anderem assoziiert.

In der vorliegenden Arbeit zeigte ein positiver qSOFA Score eine signifikante Assoziation mit der Mortalität der Patienten mit BSI mit *E. faecium*. Bei Patienten mit BSI mit *E. faecalis* hingegen, erwies sich der qSOFA als nicht signifikanter Faktor. Ein positiver qSOFA und ein dabei erhöhtes Sterberisiko bei BSI mit *Enterococcus spp.* wurde in der aktuelleren Literatur bereits häufig beschrieben. Hierbei ist beispielsweise eine Studie von Papadimitriou-Olivgeris et al. zu nennen, welche zeigte, dass bei BSI ausgelöst durch eine Vielzahl von Erregern, darunter Enterokokken, sich bei positivem qSOFA, das adjustierte HR zu versterben signifikant erhöhte (Papadimitriou-Olivgeris et al., 2019). Auch Hottori et al. stellten dar, dass ein positiver qSOFA bei BSI mit unterschiedlichen Erregern, darunter *Enterococcus spp.*, unabhängiger Prädiktor für die 30-Tage-Mortalität war (Hattori et al., 2018). In einer Studie mit Verwendung des ausführliche SOFA Scores wurde ebenso ein erhöhtes adjustiertes HR zu versterben bei BSI mit *Enterococcus spp.* prognostiziert (Falcone et al., 2019). Das eben Genannte entsprach den Resultaten der hier vorliegenden Untersuchung mit BSI mit *E. faecium*. Die Ergebnisse, bezüglich des qSOFAs bei BSI mit *E. faecalis*, stimmten allerdings in der vorliegenden Untersuchung mit einer derartigen These nicht überein. Auch in der Literatur gab es einige Studien zur differenzierten Wertung des qSOFA Scores. Maitra et al. beispielsweise, zeigten in ihrer Metaanalyse ohne Aufschlüsselung bestimmter Erreger, dass der qSOFA kein geeignetes prognostisches Tool für die Mortalität von Patienten mit BSI sei (Maitra, Som, & Bhattacharjee, 2018). So sprachen auch Dat et al. von einer unzureichenden prognostischen Aussagekraft des qSOFAs bezüglich der Mortalität bei BSI mit *S. aureus* (Dat et al., 2018). Die kontroverse Einschätzung des qSOFAs wird also bereits in der Literatur diskutiert. Der qSOFA ist ein universelles Tool zur Einschätzung kritisch kranker Patienten, wobei die Art oder Spezies der Erreger der BSI keinen Unterschied für dessen Einsetzbarkeit machen sollte. In der

vorliegenden Untersuchung, sowie in der Literatur, zeigte sich bereits, dass zwischen den Spezies, hier *E. faecalis* und *E. faecium*, Differenzen bezüglich der Klinik, Risikofaktoren und mikrobiologischen Eigenschaften bestanden (Billington et al., 2014), was die unterschiedlichen Ergebnisse der Wertigkeit des qSOFA erklären kann. Auch die relativ niedrige Fallzahl bei BSI mit *E. faecalis* könnte die Beurteilung des Scores beeinflusst haben. Es kann konkludiert werden, dass bei BSI mit *E. faecium* die Erhebung eines qSOFA Scores, ein signifikantes, unabhängiges und praktikables Mittel für den Kliniker sein kann, welches bei Positivität auf schlechte Prognose der Patienten hinweist. Bei dessen Positivität können somit gegebenenfalls Schritte zur verschärften Überwachung oder Reevaluierung des Status des Patienten mit BSI mit *E. faecium* eingeleitet werden und das Sterberisiko signifikant vermindert werden.

### 7.2.3.2 Antibiotische Therapie als prognostischer Parameter

Die antibiotische Behandlung einer BSI mit *Enterococcus spp.* verlangt Aufmerksamkeit und Sorgfalt. Häufig eingesetzte Antibiotika, wie Cephalosporine, sind meist nicht wirksam (Enterokokkenlücke). Auch bedingen *E. faecalis* und *E. faecium* jeweils verschiedene Therapien. Während beispielsweise bei *E. faecalis* das Standardantibiotikum Ampicillin plus Sulbactam Wirkung zeigt, ist bei *E. faecium* eine speziellere Auswahl nötig, wie beispielsweise Linezolid. Erschwerend kommt das immer häufigere Auftreten von Resistenzen bei *Enterococcus spp.* hinzu. Die Behandlung von Multi-Drug-resistentem *Enterococcus spp.* wird zunehmend komplizierter, weswegen auch die Weltgesundheitsorganisation WHO 2017 Vancomycin-resistente Enterokokken als „high priority“ einstufte und zur Forschung und Entwicklung von neuen Antibiotikatherapien aufrief (Tacconelli et al., 2017). Eine nicht adäquate, verzögerte Therapie bei BSI mit *Enterococcus spp.* wurde in der Literatur mehrmals mit erhöhter Sterblichkeit assoziiert (Cheah et al., 2013; DiazGranados et al., 2005; Palmer et al., 2013; Suppli et al., 2011; Zasowski, Claeys, Lagnf, Davis, & Rybak, 2016).

#### BSI mit *E. faecalis*

Bei einer BSI mit *E. faecalis* erfolgte eine gezielte antibiotische Therapie während des Krankenhausaufenthalts bei 100% aller verstorbenen und bei 88,9% aller entlassenen Patienten ( $p=1,00$ ). Innerhalb der ersten 24 Stunden, bei nachgewiesener BSI, erhielten 73,3% aller Entlassenen und 88,9% aller Verstorbenen eine adäquate Therapie. Es zeigte sich ein positives HR für die antibiotische Therapie innerhalb 24 Stunden (HR: 1,82; 95%-KI: 0,22-14,9;  $p=0,58$ ) und innerhalb des gesamten Aufenthalts (HR: 22,7; 95%-KI: 0,00-279045147;  $p=0,71$ ), das

fälschlicherweise eine Assoziation zwischen wirksamer Therapie und Sterblichkeit suggerierte. Bei genauerer Betrachtung der Kohorten fällt der signifikante Unterschied des CCI und dessen Überlebenschancen zwischen entlassenen und verstorbenen Patienten auf ( $p=0,02$ ), wobei die 10-Jahres-Überlebenschancen bei den verstorbenen Patienten im Median bei 0,1% lag, während die der entlassenen Patienten 77,5% betrug. Verstorbene Patienten mit BSI mit *E. faecalis* litten somit signifikant verstärkt unter Komorbiditäten und waren somit signifikant kränker als Patienten, welche bei BSI mit *E. faecalis* wieder entlassen wurden. Diese Theorie erklärt auch die Tatsache, dass 100% aller verstorbenen Patienten therapiert wurden. Das heißt, es ist anzunehmen, dass es sich hierbei um kritisch erkrankte Patienten handelte, welche daher trotz Therapie, bei BSI mit *E. faecalis* starben. Es kann deswegen vermutet werden, dass das Versterben unabhängig von der verabreichten Antibiotikatherapie auftrat und die univariate Analyse hier ein falsches prognostisches Risiko einschätzt. Auch die geringe Fallzahl von neun verstorbenen Patienten, erschwert eine korrekte Interpretation der Überlebenszeitanalyse.

#### BSI mit VSE<sub>E.faecium</sub>

Die gezielte antibiotische Therapie bewies sich bei BSI mit VSE<sub>E.faecium</sub> als signifikanter protektiver Einflussfaktor bezüglich der Mortalität. Nach positiver Blutkultur erhielten 34,3% aller entlassenen und 30,6% aller verstorbenen Patienten innerhalb der ersten 24 Stunden eine wirksame, antibiotische Therapie ( $p=0,84$ ). Während des gesamten Krankenhausaufenthalts erhielten 75,8% der Entlassenen und 72,2% der Verstorbenen eine passende antibiotische Therapie ( $p=0,66$ ), was wiederum bedeutet, dass knapp 30% der Patienten eine inadäquate oder keine antibiotische Therapie bei BSI mit VSE<sub>E.faecium</sub> erhielten. In der vorliegenden Untersuchung sank die Wahrscheinlichkeit, bei adäquater Therapie innerhalb 24 Stunden zu versterben, um den Faktor 0,77 (HR: 0,77; 95%-KI: 0,37-1,60;  $p=0,48$ ). Gleichzeitig sank auch das Risiko bei gezielter Therapie zu einem beliebigen Zeitraum während des Krankenhausaufenthalts zu versterben signifikant um den Faktor 0,44 oder 56% (95%-KI: 0,21-0,93) bei  $p=0,03$ . Bereinigt von Störfaktoren erwies sich die gezielte antibiotische Therapie als protektiver Faktor. Es stellte sich ein um den Faktor 0,42 (HR: 0,42; 95%-KI: 0,19-0,94;  $p=0,04$ ) vermindertes Risiko bei adäquater antibiotischer Therapie und BSI mit VSE<sub>E.faecium</sub> zu versterben dar, wobei sich das Risiko um 58% reduzierte.

BSI mit VRE<sub>E.faecium</sub>

Die gezielte antibiotische Therapie innerhalb des Krankenhausaufenthalts erwies sich gesamtheitlich als signifikanter protektiver Faktor bezüglich der Mortalität von Patienten bei BSI mit VRE<sub>E.faecium</sub>. Paradoxe Weise zeigte sich zunächst, dass knapp die Hälfte, 47,6% aller verstorbenen Patienten (10 Patienten), innerhalb von 24 Stunden eine passende Therapie erhielten, während nur 20,6% der Entlassenen (7 Patienten) eine adäquate Therapie innerhalb von 24 Stunden verabreicht bekamen ( $p=0,07$ ). Ähnlich wie bei BSI mit *E. faecalis* suggerierte nun die Cox Regression eine erhöhte Sterblichkeit bei adäquater Therapie innerhalb der ersten 24 Stunden. (HR: 2,60; 95%-KI: 1,08-6,23;  $p=0,03$ ). Bei näherer Analyse der entlassenen und verstorbenen Patienten, zeigte sich zunächst kein Unterschied bezüglich der Morbidität, errechnet durch den CCI, wie es bereits bei BSI mit *E. faecalis* der Fall war ( $p=0,14$ ). Es wurde deshalb eine genauere deskriptive Analyse der Patienten mit, bzw. ohne eine adäquate Therapie innerhalb 24 Stunden durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit frühzeitiger Therapie eine signifikant erhöhte Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der positiven Blutkultur aufwiesen ( $p=0,02$ ). Auch konnte eine Tendenz zu einem vermehrten Auftreten einer soliden Tumorerkrankung dargestellt werden ( $p=0,07$ ). Somit hatten diese Patienten tatsächlich eine Neigung, kritisch kränker zu sein, wodurch das zunächst positive HR in der Cox Regression zu erklären wäre. Andere Komorbiditäten und Hinweise auf einen verschärften Gesundheitsstatus, dargestellt durch positiven qSOFA, Diabetes mellitus, oder hämatologische Tumorerkrankung ließen sich nicht nachweisen. Der frühe Beginn der Antibiotikatherapie bei mehr Patienten (47,6%) in der Gruppe der Verstorbenen, innerhalb der ersten 24 Stunden, legt nahe, dass die Einschätzung des ärztlichen Personals zum Gesundheitsstatus dieser Patienten prognostische eher ungünstiger war, als in der Gruppe der später Entlassenen. Hier wurde nur bei 26,6% die Dringlichkeit gesehen, frühzeitig eine Antibiotikatherapie zu beginnen. Belegt kann diese differenzierte Einschätzung des ärztlichen Personals lediglich durch die signifikant erhöhte Leukozytenzahl in der Gruppe der Therapierten (Median:  $13,00 \times 10^3/\mu\text{l}$ ). Möglicherweise gibt es noch andere Parameter, die im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht erfasst werden. Da die frühzeitige Therapie in der Gruppe der Verstorbenen signifikant häufiger eingesetzt wurde und gleichzeitig in dieser Gruppe mehr Patienten verstarben, als in der Gruppe der entlassenen, ist das zunächst paradox scheinende Ergebnis eines erhöhten Sterberisikos durch frühzeitige Antibiotikagabe zumindest dadurch ansatzweise erklärbar. Die univariate Analyse zeigte jedoch auch, dass die adäquate Therapie während des gesamten Aufenthalts bei BSI mit VRE<sub>E.faecium</sub> protektiver Parameter war und sich das Sterberisiko um den Faktor 0,51 (95%-KI: 0,19-1,40;  $p=0,19$ ),

ohne Signifikanz reduzierte. Da die antibiotische Therapie innerhalb des gesamten Aufenthalts einer Therapie innerhalb der ersten 24 Stunden nachfolgte, können diese folgerichtig auch nicht getrennt betrachtet werden. In der multivariaten Analyse zeigte die gezielte antibiotische Therapie ein adjustiertes HR von 0,63, gemäß der Multiplikation der adjustierten HRs der antibiotischen Therapie innerhalb 24 Stunden ( $p=0,02$ ) und der antibiotischen Therapie während des gesamten Krankenhausaufenthalts ( $p=0,00$ ). Das Risiko, bei gezielter antibiotischer Therapie, bereinigt von anderen Faktoren, bei BSI mit  $VRE_{E,faecium}$  zu versterben nahm also um 37% ab.

Die Literatur präsentierte sich in einer Linie mit den hier aufgezeigten Ergebnissen. In einer kürzlich durchgeführten Studie mit BSI mit *Enterococcus spp.* konnten Bartoletti et al. zeigen, dass sich das Risiko zu versterben, bei passender antibiotischer Therapie, um den Faktor 0,55 signifikant reduzierte (Bartoletti et al., 2019). Auch Suppli et al. bewiesen, dass bei BSI mit *Enterococcus spp.* eine adäquate Therapie unabhängiger Einflussfaktor bezüglich verminderter Sterblichkeit war (OR: 0.33, 95%-KI: 0.14–0.79) (Suppli et al., 2011). Ebenso korrespondierten damit Zasowski et al.'s Untersuchungen mit BSI mit *Enterococcus spp.*, dass eine verzögerte adäquate antibiotische Therapie mit erhöhter Sterblichkeit der Patienten einherging: Es wurde gezeigt, dass bei verzögerter Therapie innerhalb der ersten 48 Stunden das Risiko zu versterben signifikant um den Faktor 3 stieg (Zasowski et al., 2016). In einer anderen Studie von Cheah et al. wurde deutlich, dass die Verzögerung bis zur korrekten antibiotischen Therapie, unabhängig mit der Mortalität, assoziiert war (Cheah et al., 2013).

Zu dem eben Genannten, sollte auch die prozentuale Anzahl an Patienten diskutiert werden, welche bei positiver Blutkultur und Erregernachweis eine wirksame Antibiotikatherapie verabreicht bekamen. Bei BSI mit *E. faecalis* wurden 100% aller verstorbenen und 88,9% aller entlassenen Patienten adäquat behandelt, was einer hundertprozentigen adäquaten Behandlung verstorbener Patienten entspricht. Jedoch erhielt ein Teil der Patienten mit BSI mit *E. faecium*, trotz positivem Erregernachweis und (bei gegebenenfalls erst etwas später) zur Verfügung stehenden Resistogramm eine unwirksame oder ausgebliebene antibiotische Therapie während ihres Krankenhausaufenthalts. Nur 72,2% aller verstorbenen und 75,8% aller entlassenen Patienten mit BSI mit  $VSE_{E,faecium}$  erhielten eine adäquate antibakterielle Therapie entsprechend des Resistogramms und den Empfehlungen des EUCAST (EUCAST, Version 8.1). Bei BSI mit  $VRE_{E,faecium}$  stellte sich dies ähnlich dar. Nur 76,2% der Verstorbenen und 85,3% der Entlassenen erhielten ein passendes Antibiotikum. Die Zahlen sind erstaunlich, da die geeignete

Therapie, wie eben beschrieben, signifikant protektiven Effekt bezüglich der Sterblichkeit bei BSI mit *Enterococcus spp.* hat. Ähnliches, bezüglich der Einsatzquote einer adäquaten antibiotischen Therapie, zeigte sich in der Studie von Bartoletti et al., bei welcher nur 71% der Patienten bei BSI mit *Enterococcus spp.* passende Antibiotika erhielten (Bartoletti et al., 2019). Suppli et al. zeigten in ihrer Untersuchung, dass bei BSI mit *E. faecium* 41% der Patienten eine geeignete und 46% der Patienten eine ungeeignete antibiotische Therapie erhielten (Suppli et al., 2011). Dazu korrespondierend, konnte Suppli et al. einen signifikanten Zusammenhang mit unpassender antibiotischer Therapie und der Mortalität feststellen (Suppli et al., 2011). Vergis et al. zeigten, dass die adäquate Therapie signifikant mit dem Überleben bei BSI mit Vancomycin-resistenten *Enterococcus spp.* assoziiert war. Die 14-Tage-Mortalität dieser Patienten konnte in ihrer multizentrischen Studie bei geeigneter Therapie um ein OR von 0,17 (95%-KI: 0,06-0,47) gesenkt werden (Vergis et al., 2001), so auch bei DiazGranados et al. (DiazGranados & Jernigan, 2005; Suppli et al., 2011; Vergis et al., 2001). Die hohe Rate an unpassender Therapie innerhalb der ersten 24 Stunden nach positiver Blutkultur könnte, in der vorliegenden Untersuchung, durch Verzögerung bei der Suszeptibilitäts-Testung durch die Mikrobiologie erklärt werden. So argumentierten auch DiazGranados et al., bei der Diskussion, ob die antibiotische Therapie Einfluss auf die Mortalität hätte (DiazGranados et al., 2005). Die real wirksamen Ursachen für die unzureichende antibiotische Therapie, bis zur Entlassung oder zum Versterben der Patienten, lässt sich jedoch nur schwer durch die, hier vorliegende, retrospektive Studie nachvollziehen. Zur Therapieoptimierung und Verminderung der Sterblichkeitsrate stellten Bartoletti et al. einen Lösungsansatz vor. In einer Quasi-experimentellen Prä- und Postphase Studie untersuchten sie die Wirkung eines verschärften Überwachungsbündels bezüglich der Mortalität der Patienten bei BSI mit *Enterococcus spp.* Das Überwachungsbündel beinhaltete ein spezielles, frühzeitiges Alarm- und Benachrichtigungssystem mit Informationen an den behandelnden Arzt durch die Mikrobiologie, infektiologische Konsile mit Therapieempfehlungen, ggf. Echokardiographien und Follow-Up Blutkulturen. In der Gruppe mit Überwachungspaket zeigte sich einerseits eine Steigerung der adäquaten Therapie von 71% auf 83% und andererseits auch eine signifikant verminderte 30-Tage-Sterblichkeit der Patienten (Bartoletti et al., 2019). Auch Falcone et al. konnten zeigen, dass die frühzeitige Benachrichtigung durch die Mikrobiologie, noch bevor der zur Verfügung stehenden antibiotischen Suszeptibilitätstestungen, das Überleben der Patienten bei BSI mit *Enterococcus spp.* signifikant verbesserte (Falcone et al., 2019). Möglicherweise könnte ein Maßnahmenbündel wie dieses und eine generelle Fort- und Weiterbildung für spezielle antibiotische Therapien bei Erregern wie *E. faecium*, in Zukunft ein Lösungsansatz

sein, um Patienten vermehrt mit adäquater Therapie zu versorgen. Die aufmerksame Wahl eines geeigneten Antibiotikums, ist im Rahmen des Antibiotic Stewardships, ebenso wichtig, um Resistenz-Entwicklung gegen Antibiotika zu vermeiden und die Mortalität von Patienten mit BSI durch Multi-Drug-resistenten *Enterococcus spp.* zu senken.

## 7.2.4 Nicht signifikante Parameter

### 7.2.4.1 Alter und Geschlecht

Das Alter und das Geschlecht zeigten weder bei BSI mit *E. faecalis* noch bei *E. faecium* signifikanten Einfluss auf die Mortalität. Korrespondierend zu den hier vorliegenden Ergebnissen, stellten Alter und Geschlecht in zahlreichen Studien mit BSI mit *Enterococcus spp.* ebenso keine Risikofaktoren bezüglich der Mortalität dar (Billington et al., 2014; Caballero-Granado et al., 2001; D. Kim et al., 2019; Suzuki, Hase, Otsuka, & Hosokawa, 2017; Zasowski et al., 2016). Allerdings konnte in der vorliegenden Untersuchung bei BSI mit VSE<sub>*E. faecium*</sub> nach Bereinigung von Störfaktoren gezeigt werden, dass bei steigendem Alter das Risiko zu versterben um den Faktor 1,02 (HR: 1,02; 95%-KI:0,99-1,05; p=0,22) nicht signifikant stieg. Dies war in einer Studie von Falcone et al. mit BSI mit *Enterococcus spp.* bestätigt worden. Hier führte das Alter zu einem signifikanten HR zu versterben, wobei das HR, dem hier vorliegenden sehr ähnlich war (HR: 1,3; 95%-KI: 1,1–1,5) (Falcone et al., 2019). Bartoletti et al. zeigten in ihrer Untersuchung bei BSI mit *Enterococcus spp.*, dass das Alter signifikanter unabhängiger Risikofaktor für das Versterben von Patienten war (Bartoletti et al., 2019).

### 7.2.4.2 Komorbiditäten und Laborparameter

Der Charlson Comorbidity Index erfasst eine Vielzahl von Nebenerkrankungen und schätzt so den Gesundheitsstatus und die Überlebenschancen von Patienten ein (Charlson et al., 1987). Wie in der Einleitung bereits erwähnt, werden 19 Nebenerkrankungen und das Alter der Patienten in einem Punktesystem erfasst und per Formel berechnet. Damit konnte die 10-Jahres-Überlebenschancen berechnet werden. Neben den schon im CCI eingeschlossenen Komorbiditäten, wurden in dieser Studie zusätzlich die Variablen „Immunsuppression“, „Diabetes mellitus“, „hämatologische Tumorerkrankung“ und „solide Tumorerkrankung“ separat untersucht. Auch wurde auf eine mögliche Begleitinfektion getestet, sowie die Leukozytenzahl und der Kreatininwert zum Zeitpunkt der positiven Blutkultur erfasst.



BSI mit *E. faecalis*

Verstorbene Patienten mit BSI mit *E. faecalis* hatten eine signifikant verminderte mediane 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 0,1% (IQA: 0,0-53,4%) im Vergleich zu entlassenen Patienten, welche eine mediane 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 77,5% (IQA: 2,3-93,0%) bei  $p=0,02$  aufwieses. Bei BSI mit *E. faecalis* zeigten sich ansonsten keine signifikanten Unterschiede zwischen verstorbenen und entlassenen Patienten bezüglich Diabetes mellitus, Immunsuppression, Tumoren, Begleitinfektionen, der Leukozytenzahl oder des Kreatininwerts. Patienten der Risiko Gruppe  $TTP \leq 4,35$  Stunden hatten eine signifikant verminderte 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu Patienten mit  $TTP > 4,35$  Stunden. Sie betrug 2,25%, versus 77,5% ( $p=0,00$ ). Somit zeigten 77,8% aller Patienten der Gruppe  $TTP \leq 4,35$  Stunden eine Überlebenswahrscheinlichkeit für die nächsten 10 Jahre kleiner 50% ( $p=0,00$ ). Parameter mit Tendenz zur Signifikanz bei  $TTP \leq 4,35$  Stunden stellten Diabetes mellitus ( $p=0,08$ ) und eine solide Tumorerkrankung ( $p=0,06$ ) dar. Die Tumorerkrankung war nur bei 22,2% der Patienten mit  $TTP > 4,35$  Stunden vorhanden, während 50% aller Erkrankten mit  $TTP \leq 4,35$  Stunden darunter litten. #

BSI mit  $VSE_{E,faecium}$ 

Bei BSI mit  $VSE_{E,faecium}$  zeigte sich weder ein signifikanter Unterschied bei der CCI-10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen entlassenen oder verstorbenen Patienten, noch bei anderen Komorbiditäten, Begleitinfektionen oder Laborparameter. Nach Einteilung der Patienten in eine Hoch-Risikogruppe mit  $TTP \leq 10,05$  Stunden und eine Niedrig-Risikogruppe mit  $TTP > 10,05$  Stunden, stellte sich bei Patienten, welche über 65 Jahre ( $p=0,08$ ) waren und Patienten, welche unter einer Immunsuppression ( $p=0,06$ ) litten, eine Tendenz zur Signifikanz heraus. Patienten mit positivem qSOFA und BSI mit  $VSE_{E,faecium}$  wiesen signifikant weniger häufig eine Immunsuppression ( $p=0,00$ ) und einen hämatologischen Tumor ( $p=0,01$ ), jedoch signifikant niedrigere CCI-10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit ( $p=0,01$ ) als Patienten mit negativem qSOFA auf.

BSI mit  $VRE_{E,faecium}$ 

Bei BSI mit  $VRE_{E,faecium}$  zeigte sich zwischen den verstorbenen und entlassenen Patienten kein Unterschied zwischen der CCI-10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit, den Komorbiditäten,

einer Begleitinfektion oder Laborparametern. In der multivariaten Analyse ergab sich kein erhöhtes und signifikantes HR für einen steigenden CCI.

Komorbiditäten schienen, bei BSI mit *Enterococcus spp.*, keinen direkten signifikanten Einfluss auf die Mortalität zu haben. Trotzdem ließ sich bei BSI mit *E. faecalis* ein deutlicher Unterschied zwischen verstorbenen und entlassenen Patienten bezüglich des CCI feststellen. Dies zeigte sich auch bei Betrachtung der Risiko-Gruppe  $TTP \leq 4,35$  Stunden. Auch Patienten mit BSI mit  $VSE_{E. faecium}$  und positivem qSOFA zeigten eine signifikant verminderte 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit ( $p=0,01$ ). Da sich in der Überlebenszeit-Analyse der CCI als nicht signifikanter Faktor herausstellte, fungierte er jedoch nicht per se als Parameter für ein erhöhtes Sterberisiko. Entsprechend den Resultaten der vorliegenden Studie, zeigten Falcone et al., dass Patienten mit BSI mit *Enterococcus spp* und einem erhöhtem CCI signifikant vermehrt starben, doch kein signifikant erhöhtes Sterberisiko aufwiesen (Falcone et al., 2019). In anderen Studien ließ sich eine signifikante Verbindung zwischen Sterberisiko und CCI nachweisen: Zasowski et al., Suzuki et al. und Zhang et al. zeigten, dass bei Patienten mit BSI mit *Enterococcus spp.*, ein hoher CCI und somit eine niedrige 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit, eine signifikant erhöhte Sterblichkeit zu erwarten war (Suzuki et al., 2017; Zasowski et al., 2016; Zhang, Du, Chang, Chen, & Zhang, 2017). Zheng et al. und Reunes et al. hingegen stellten, bei einer Studie mit BSI mit *Enterococcus spp.* und anderen Erregern, keinen signifikanten Zusammenhang zwischen hohem CCI und Sterblichkeit her (Reunes et al., 2011; Zheng et al., 2017).

Auch bezüglich hämatologischer oder solider Tumorerkrankungen, Immunsuppression und Diabetes mellitus ergab sich in der vorliegenden Untersuchung und in der Literatur kein signifikantes erhöhtes Sterberisiko bei BSI mit Enterokokken (Billington et al., 2014; Zasowski et al., 2016; Zheng et al., 2017). Allerdings stellte sich bei Zhang et al. eine signifikante Assoziation zwischen Immunsuppression und der Mortalität der Patienten mit BSI mit *Enterococcus spp.* dar, welche sich als unabhängiger Prädiktor zu versterben bewies (Zhang et al., 2017). McBride et al. zeigten, dass eine Tumorerkrankung bei BSI mit *Enterococcus spp.* die 30-Tage-Mortalität signifikant erhöhte (McBride, Upton, & Roberts, 2010).

Bei der, in der vorliegenden Untersuchung, vorgenommenen Trennung der Spezies ließ sich jedoch ein signifikanter Unterschied im Auftreten der Komorbiditäten aufzeigen. Patienten mit BSI mit *E. faecium* waren signifikant häufiger immunsupprimiert und litten häufiger an hämatologischen Tumoren, während Patienten mit BSI mit *E. faecalis* signifikant häufiger an

Diabetes mellitus litten. In ihrer Surveillance Studie bestätigten auch Billington et al. ein signifikant häufigeres Auftreten von hämatologischen Tumoren bei BSI mit *E. faecium* im Vergleich zu *E. faecalis* (Billington et al., 2014), was erneut die These von zwei getrennt zu betrachtenden Spezies unterstreicht.

Eine Literaturrecherche bezüglich Laborparametern und BSI mit *Enterococcus spp.* ergab, dass die Bestimmung der Leukozytenzahl und des Kreatininwerts zum Zeitpunkt der positiven Blutkultur und deren Einfluss bezüglich der Sterblichkeit bisher kaum erfasst wurde. Bei Falcone et al. wurde als Laborparameter Laktat bestimmt (Falcone et al., 2019). Bis auf eine Ausnahme zeigten der Kreatininwert und die Leukozytenzahl in der hier vorliegenden Untersuchung keinen prognostischen Wert bezüglich der Sterblichkeit. Bei BSI mit  $VRE_{E.faecium}$  erbrachte die Leukozytenzahl Tendenz zur Signifikanz ( $p=0,08$ ), wobei sie nach Bereinigung von Störfaktoren, kein signifikanter prognostischer Parameter zu versterben mehr war (HR: 1,01; 95%-KI: 0,98-1,03;  $p=0,63$ ). In einer Studie von Willmann et al., bei der die BSI mit *Pseudomonas aeruginosa* untersucht wurde, erwies sich die Leukozytenzahl und der Kreatininwert, im Einklang mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, als nicht signifikante Parameter bezüglich der Mortalität der Patienten mit BSI (Matthias Willmann et al., 2013). Möglicherweise hätte Procalcitonin (PCT), welches keine derartige Verzögerung im Anstieg bei einer BSI, wie sie die Leukozytenzahl aufweist, eine besser diskriminierende Variable ergeben. Auch Begleitinfektionen erwiesen keinerlei Signifikanz in der vorliegenden Untersuchung. Eine derartig definierte Variable bezüglich BSI mit *Enterococcus spp.* konnte in der Literatur nicht gefunden werden.

### 7.2.4.3 Ursprung der BSI

#### BSI mit *E. faecalis*

Patienten mit BSI mit *E. faecalis* zeigten vermehrt einen sekundären Ursprung (72%), während bei BSI mit *E. faecium* ( $VSE_{E.faecium}$ : 79,3%;  $VRE_{E.faecium}$ : 76,4%) ein primärer Ursprung am häufigsten war.

Es ergab sich im Zusammenhang mit dem Ursprung der Infektion, weder eine signifikant erhöhte Sterberate, noch in der Überlebenszeitanalyse ein erhöhtes Risiko zu versterben. Ein sekundärer Ursprung schien tendenziell protektiv zu sein (HR: 0,44; 95%-KI: 0,11-0,76;  $p=0,25$ ). Die BSI durch Infektion des Harntrakts (27,9%) und eine kardiovaskuläre Infektion (20,4%) stellten sich als die häufigsten sekundären Foci bei BSI mit *E. faecalis* dar.

### BSI mit *E. faecium*

Auch hier war der Ursprung der Infektion kein Risikofaktor für die Mortalität der Patienten. Im Vergleich zwischen VSE und VRE zeigte sich jedoch die Tendenz, dass bei BSI mit VSE<sub>*E. faecium*</sub> die primäre BSI protektiven Effekt hatte, während bei BSI mit VRE<sub>*E. faecium*</sub> eine sekundäre Infektion die Tendenz zum protektiven Effekt aufwies (VSE<sub>*E. faecium*</sub>: HR: 2,21; 95%-KI: 0,89-5,47; p=0,09; VRE<sub>*E. faecium*</sub>: HR: 0,81; 95%-KI: 0,31-2,09; p=0,66). Eine Lokalisation im Gastrointestinaltrakt (VSE<sub>*E. faecium*</sub>: 15,6%; VRE<sub>*E. faecium*</sub>: 16,4%) war der häufigste sekundäre Fokus bei BSI mit *E. faecium*.

Laut Hugonnet et al. ist die primäre BSI vorrangig eine Infektion kritisch kranker Patienten (Hugonnet et al., 2004). In der vorliegenden Untersuchung sind es vor allem die Patienten mit BSI mit *E. faecium*, die unter einer primären Infektion litten. Diese These wird dadurch unterstützt, dass die Patienten mit BSI mit *E. faecium* signifikant vermehrt Immunsuppression und hämatologische Tumoren aufwiesen. Auch bezüglich der häufigsten sekundären Foci stehen die vorliegenden Ergebnisse im Einklang mit der Literatur. McBride et al. und Pinholt et al. beschrieben, dass bei BSI mit *E. faecalis* die vorherrschende Quelle der Infektion im Harntrakt lag sowie, dass sich bei BSI mit *E. faecium* ein Fokus im Gastrointestinaltrakt am häufigsten darstellte (McBride et al., 2010; Pinholt et al., 2014). Die Literatur ist sich bezüglich der Frage nach der prognostischen Aussagekraft des Ursprungs der BSI mit *Enterococcus spp.* uneinig. In der vorliegenden Untersuchung zeigte der Ursprung der Infektion keinen signifikant prognostischen Wert für das Outcome von Patienten. Zahlreiche Arbeiten beschreiben ebenfalls, dass der Ursprung der BSI keinen Einfluss auf die Mortalität von Patienten mit BSI mit *Enterococcus spp.* hatte (Bartoletti et al., 2019; Falcone et al., 2019; McBride et al., 2010; Zasowski et al., 2016; Zhang et al., 2017). Billington et al. zeigten in ihrer Studie jedoch, dass Patienten mit BSI mit *Enterococcus spp.* und Fokus im Gastrointestinaltrakt signifikant vermehrt starben (Billington et al., 2014). Bei Zheng et al. und Caballero-Garnado et al. stellte eine endovaskuläre Infektion ein erhöhtes Risiko zu versterben dar (Caballero-Granado et al., 2001; Zheng et al., 2017), wobei die Mortalität in einer anderen Studie hier bei 33% lag (Reigadas et al., 2013). Doch auch der Ursprung im Harntrakt bewies in der Literatur bei BSI mit *Enterococcus spp.* ein erhöhtes Risiko zu versterben und es konnte zudem dargestellt werden, dass das Finden und Beherrschen des Ursprungs der Infektion, die Sterblichkeit der Patienten mit BSI mit *Enterococcus spp.* signifikant verminderte (Suzuki et al., 2017). In der

vorliegenden Untersuchung erwies sich der Ursprung der Infektion jedoch als ungeeignet, um die Sterblichkeit der Patienten mit BSI mit *Enterococcus spp.* vorher zu sagen.

### 7.2.5 Entitäten: *E. faecalis* versus *E. faecium*

In der vorliegenden Arbeit wurden 55 *E. faecalis*- und 190 *E. faecium*-Isolate analysiert. Auch ohne dem Ausschluss von Patienten durch die Studienkriterien, zeigte sich *E. faecium* als der häufigere Erreger der BSI. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie führen möglicherweise den Trend weiter, welcher sich bereits seit den 1990er Jahren abzeichnete: Die bisherige Überzahl von isoliertem *E. faecalis* schwindet immer mehr und das Verhältnis zwischen *E. faecalis* und *E. faecium* nähert sich weiter an (Iwen et al., 1997; Kramer et al., 2018; Kristich et al., 2014). Bei einer aktuellen retrospektiven Studie in Deutschland betrug der Anteil der beiden Spezies jeweils knapp 50% (Kramer et al., 2018).

Bei BSI mit *E. faecalis* konnte in der vorliegenden Untersuchung keine Vancomycin-Resistenz festgestellt werden, bei BSI mit *E. faecium* stellten sich 135 (71,1%) Isolate als Vancomycin-sensibel und 55 (28,9%) Isolate als Vancomycin-resistent dar. Diese Erkenntnisse bezüglich der Resistenz-Entwicklung stimmen mit den, in der Literatur angegebenen Daten überein. Laut Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) des Robert-Koch-Instituts lag die Rate an Vancomycin-resistenten *E. faecium*-Stämmen 2017 in Deutschland bei 26,1% (Markwart et al., 2019). Stimmig mit der Befundlage der vorliegenden Untersuchung ist auch die niedrige bzw. ausbleibende Resistenz-Entwicklung gegenüber Vancomycin bei *E. faecalis*. Laut epidemiologischem Bulletin des Robert-Koch-Instituts von 2019 ist das Auftreten von Vancomycin-Resistenz-Genen, wie *Van A* und *Van B*, bei *E. faecalis*, in Deutschland nach wie vor selten (Klare et al., 2019). Auch eine andere deutsche aktuelle Studie gibt die Rate an Vancomycin-resistenten *E. faecalis* Isolaten bei 0,2% an (Kramer et al., 2018).

Die Sterblichkeitsrate der Uniklinik Jena betrug bei BSI mit  $VRE_{E.faecium}$  38,2%, bei BSI mit  $VSE_{E.faecium}$  26,7% und bei BSI mit *E. faecalis* 16,7%. Die Mortalitätsraten dieser drei Gruppen unterschieden sich signifikant bei  $p=0,04$  voneinander. In einer retrospektiven Studie von 2018 in der Charité Berlin fielen die Sterblichkeitsraten noch höher aus. Hierbei betrug die Mortalitätsrate bei BSI mit  $VRE_{E.faecium}$  50,5%, bei BSI mit  $VSE_{E.faecium}$  39,6% und bei BSI mit *E. faecalis* 24,4% (Kramer et al., 2018). In der Literatur stellt sich hierbei häufig die Frage, ob eine der Spezies selbst Risikofaktor für die Mortalität der Patienten ist. Im Vergleich der Sterblichkeitsraten von Patienten mit BSI mit *E. faecalis* und BSI mit *E. faecium* (unabhängig der Vancomycin-Resistenz) zeigte sich, in der vorliegenden Untersuchung, eine Tendenz zum

signifikanten Unterschied ( $p=0,057$ ). Im Vergleich der Sterblichkeitsrate zwischen *E. faecalis* und VSE<sub>*E. faecium*</sub> ( $p=0,15$ ) sowie VSE<sub>*E. faecium*</sub>- und VRE<sub>*E. faecium*</sub>-Stämmen ( $p=0,12$ ) ergab sich keine Signifikanz. Dennoch erwies die BSI mit VRE<sub>*E. faecium*</sub> ein um den Faktor 1,68, erhöhtes Risiko zu versterben mit knapp signifikantem p-Wert von  $p=0,050$  (HR: 1,68; 95%-KI: 1,00-2,83;  $p=0,050$ ). Somit zeigte die Infektion mit einem Vancomycin-resistentem *E. faecium* die Neigung, Prädiktor für das Versterben bei BSI mit *Enterococcus spp.* zu sein. (Eine weitergehende Untersuchung mit Bereinigung von Störfaktoren konnte in diesem Rahmen nicht durchgeführt werden). Zahlreiche Metaanalysen berichten von einer signifikant erhöhten Sterblichkeit bei Vancomycin-Resistenz bei BSI mit *Enterococcus spp.* Jedoch wurde in diesen Studien nicht zwischen *E. faecalis* und *E. faecium* differenziert (Chiang et al., 2017; DiazGranados et al., 2005; Prematunge et al., 2016; Salgado & Farr, 2003). Als Grund für die erhöhte Sterblichkeit wurden eine unpassende antibiotische Therapie bei Vancomycin-Resistenz (DiazGranados et al., 2005), das erhöhte Auftreten von Komorbiditäten bei VRE (Prematunge et al., 2016) oder der Unterschied in der Pathogenität zwischen den beiden Spezies *E. faecalis* (meist Vancomycin-sensibel) und *E. faecium* (Hauptvertreter der Vancomycin-Resistenz) genannt (Arias & Murray, 2012). Diese Erklärungsversuche wurden jedoch stets hypothetisch aufgestellt, da in den Untersuchungen nicht zwischen *E. faecalis* und *E. faecium* unterschieden wurde, jedoch angenommen wurde, dass der Vancomycin-sensible Anteil größtenteils durch *E. faecalis* repräsentiert wurde. Billington et al. postulierten in ihrer Studie, dass es sich bei *E. faecalis* und *E. faecium* um zwei verschiedene Entitäten handle, mit unterschiedlichem Risikoprofil sowie mikrobiologischen Merkmalen (Billington et al., 2014). Kramer et al. konnten zeigen, dass nicht die Vancomycin-Resistenz per se mit erhöhter Mortalität verbunden sei, sondern nach Adjustierung von Komorbiditäten und Alter die Sterblichkeit bei Vorliegen von *E. faecium*, unabhängig von der Vancomycin-Resistenz, erhöht sei. So konkludierten sie, dass die Mortalität der Patienten mit BSI mit *Enterococcus spp.* weniger von der Vancomycin-Resistenz, als von der Spezies, also von *E. faecalis* oder *E. faecium* abhängt (Kramer et al., 2018).

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Spezies differenziert betrachtet. Die Ergebnisse legen nahe, dass Patienten mit BSI mit *E. faecium* (unabhängig der Vancomycin-Resistenz) zwar kränker waren als Patienten mit BSI mit *E. faecalis*, sich die Sterblichkeitsrate jedoch nicht signifikant unterschied. In der Überlebenszeitanalyse ließ sich ein knapp signifikant erhöhtes Sterberisiko um den Faktor 1,68 bei BSI mit VRE<sub>*E. faecium*</sub> ermitteln, eine Adjustierung, wie bei Kramer et al., fand jedoch nicht statt. Daher konnte die Frage, ob die Vancomycin-Resistenz oder die Entität *E. faecium*, der ausschlaggebende Faktor für die Mortalität für

Patienten war, nur zum Teil beantwortet werden. Fakt ist jedoch, dass Patienten mit BSI mit VRE<sub>E.faecium</sub> die höchste Sterblichkeitsrate von 39,6% in der vorliegenden Untersuchung hatten. Die Sterblichkeitsrate aller Erkrankten ist in allen Fällen alarmierend und unterstreicht die Einschätzung der WHO, welche VRE<sub>E.faecium</sub> als „high priority-Erreger“ einstufte und die Forschung für neue therapeutische Ansätze forderte (Tacconelli et al., 2017). Eine ausführliche multivariate Analyse mit Einbeziehung des Alters und des Krankheitsstatus, wie bei Kramer et al., könnte nähere Auskunft geben, ob es die Spezies oder die Vancomycin-Resistenz ist, welche die die Mortalität von Patienten mit BSI mit *Enterococcus spp.* signifikant bestimmt. Zweifellos konnte die These der beiden Spezies als zwei unterschiedliche Entitäten in der vorliegenden Untersuchung bekräftigt werden. Die Unterschiede zwischen *E. faecalis* und *E. faecium* spiegelten sich nicht nur in den Mortalitätsraten wider. Es variierten zahlreiche weitere Charakteristika. In der Literatur wurde das Auftreten von einer Infektion mit *E. faecium*, im Vergleich zu *E. faecalis*, mit einer erhöhten Morbidität von Patienten assoziiert. (Billington et al., 2014; Noskin et al., 1995). In der der vorliegenden Untersuchung konnte bei VSE<sub>E.faecium</sub> und VRE<sub>E.faecium</sub> bezüglich der Morbidität kein Unterschied festgestellt werden, jedoch erwiesen sich korrespondierend zur Literatur, Patienten mit BSI mit *E. faecium* signifikant kränker als Patienten mit BSI mit *E. faecalis*, dargestellt durch vermehrte Immunsuppression (p=0,00) und vermehrt vorhandene hämatologische Tumoren (p=0,00). Auch die unterschiedlichen Prävalenzen bezüglich des Ursprungs der Infektion (*E. faecalis*: sekundärer Ursprung; *E. faecium*: primärer Ursprung), sowie die mikrobiologischen Eigenschaften bezüglich unterschiedlicher medianer TTP und deren Cut-Offs bekräftigen dies.

Zusammenfassend lässt sich sagen: Es handelte sich in der vorliegenden Untersuchung um zwei verschiedene Spezies, die sich in Prävalenz, Mortalitätsraten, Komorbiditäten, Ursprung der Infektion, und mikrobiologischen Eigenschaften (TTP, Resistenzen-Auftreten) voneinander unterschieden. Zudem zeichnete sich der Trend ab, dass bei BSI mit VRE<sub>E.faecium</sub>, das Sterberisiko der Patienten im Vergleich zu VSE<sub>E.faecium</sub> und *E. faecalis* erhöht war.

## 8 Schlussfolgerung

In dieser Arbeit sollte die Wertigkeit der TTP als prognostischer und diagnostischer Faktor bezüglich des Outcomes von Patienten mit BSI mit *Enterococcus spp.* untersucht werden. Zudem sollten auch andere Risikofaktoren, welche die Mortalität von Patienten mit BSI mit *Enterococcus spp.* beeinflussen könnten, analysiert werden.

Die TTP, die sich in vielen Studien mit anderen Bakterien als unabhängiger prognostischer Faktor bezüglich der Risikoeinschätzung und Sterblichkeit bei BSI erwies (Marra et al., 2006; Palmer et al., 2013; Peralta, Roiz, Sánchez, et al., 2007; Tang et al., 2017), ließ in der vorliegenden Untersuchung mit BSI mit *Enterococcus spp.* kein derartig eindeutiges Urteil zu. Zwar zeigte sich die Tendenz eines verminderten Sterberisikos bei ansteigender Zeitdauer der TTP, allerdings konnte kein signifikantes HR für die TTP oder deren spezifische Cut-Offs dargestellt werden. Eine Einteilung der Patienten in Hoch- und Niedrig-Risikogruppen ergab jedoch bei  $TTP \leq 4,35$  Stunden bei BSI mit *E. faecalis* und  $TTP \leq 10,05$  Stunden bei BSI mit  $VSE_{E.faecium}$ , eine jeweils signifikant erhöhte Sterblichkeitsrate von 66,7% ( $p=0,047$ ) und 55,6% ( $p=0,02$ ) im Vergleich zu entlassenen Patienten. Es kann gefolgert werden, dass die oben dargestellten Cut-Offs der TTP, dem Kliniker Hinweise auf ein erhöhtes Risiko mit erhöhter Sterblichkeit der Patienten geben können und damit für die Planung weiterer Diagnostik und die Einschätzung von Therapieoptionen hilfreich sein können. Bei BSI mit  $VRE_{E.faecium}$  zeigte die TTP keine signifikante Assoziation mit dem Versterben und die Bestimmung eines Cut-Offs erwies sich hier als nicht sinnvoll.

Die TTP, als diagnostisches Tool (Khatib et al., 2005; Rogers & Oppenheim, 1998), stellte einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Ursprung der Infektion bei kardiovaskulärer Genese (insbesondere Endokarditis) und einer  $TTP \leq 10,5$  Stunden (AUC: 0,75; 95%-KI: 0,59-0,91;  $p=0,01$ ) bei BSI mit *E. faecalis* her. Die TTP kann somit als zusätzliche Information richtungsweisend für Diagnose- und Therapie-Entscheidungen bei zunächst unklarem Fokus bei BSI mit *E. faecalis* sein.

Zudem war die Mortalität von Patienten mit BSI mit *Enterococcus spp.* mit zwei Faktoren signifikant verbunden. Zum einen stellte sich, wie auch in der Literatur, ein positiver qSOFA Score (Hattori et al., 2018; Papadimitriou-Olivgeris et al., 2019), als exzellenter signifikanter Indikator für die Sterblichkeit von Patienten mit BSI mit *E. faecium* heraus. Bei BSI mit  $VSE_{E.faecium}$  ergab sich dabei ein adjustiertes HR von 12,3 (95%-KI: 2,87-52,6;  $p=0,00$ ) und bei BSI mit  $VRE_{E.faecium}$  ein adjustiertes HR von 9,17 (95%-KI: 1,13-74,3;  $p=0,04$ ). Des Weiteren



zeigte sich die adäquate antibiotische Therapie als signifikanter protektiver Faktor bei BSI mit *E. faecium*. Sie verminderte das Risiko, nach Bereinigung von Störfaktoren zu versterben, bei BSI mit VSE<sub>*E. faecium*</sub> um 0,42 (95%-KI: 0,19-0,94; p=0,04) und bei BSI mit VRE<sub>*E. faecium*</sub> um 0,63. Dieser protektive Effekt wurde bei Patienten mit BSI mit *Enterococcus spp.* durch andere Studien bestätigt (Suppli et al., 2011; Zasowski et al., 2016; Zhang et al., 2017). Weitere Faktoren, wie das Alter, das Geschlecht, der CCI, Komorbiditäten wie Immunsuppression, Diabetes mellitus, Tumorerkrankungen und Laborparameter wiesen, übereinstimmend mit der Literatur, keinen signifikanten Zusammenhang mit der Sterblichkeit von Patienten mit BSI mit *Enterococcus spp.* auf. (Billington et al., 2014; McBride et al., 2010; Zhang et al., 2017).

Die Prävalenz der Spezies und deren Mortalitätsraten entsprachen der Literatur (Kramer et al., 2018; Markwart et al., 2019; Zhang et al., 2017). Die häufig diskutierte Frage zum erhöhten Sterberisiko von BSI mit VRE, Spezies versus Vancomycin-Resistenz, ergab in der hier vorliegenden Studie einen Trend: Es stellte sich für VRE<sub>*E. faecium*</sub> ein knapp signifikant erhöhtes Sterberisiko (HR: 1,68; 95%-KI: 1,00-2,83; p=0,050) dar. Zudem wurde eine Diskrepanz bezüglich Komorbiditäten, mikrobiologischen Eigenschaften und klinischem Outcome zwischen den Spezies *E. faecalis* und *E. faecium* dargestellt, welche die Theorie von zwei klinisch unterschiedlichen Entitäten unterstützt (Billington et al., 2014; Zheng et al., 2017). Auch die Sonderstellung des VRE als Multi-Drug-resistenten Pathogens konnte in dieser Studie bestätigt werden (Prematunge et al., 2016; Salgado & Farr, 2003), womit dessen Einstufen als „high priority“ durch die WHO unterstrichen wird (Tacconelli et al., 2017).

Als Ausblick könnte ein Maßnahmenbündel, bestehend aus adäquater Antibiose, eines Benachrichtigungssystems der Mikrobiologie und Empfehlungen zu Echokardiographien und Follow-Up-Blutkulturen, welches schon als signifikant protektiv durch Bartoletti et al. getestet wurde, mit den hier untersuchten Variablen ergänzt werden (Bartoletti et al., 2019). Die Ausweitung dieses Bündels um den qSOFA Score, welcher sich, in der vorliegenden Untersuchung als ausgezeichneter Indikator für die Sterblichkeit von Patienten mit BSI mit *E. faecium* bewies, sowie um die Cut-Offs der TTP, welche erhöhte Sterberaten und einen kardiovaskulären Ursprung der Infektion signifikant vorhersagten, könnte die Mortalität von Patienten mit BSI mit *Enterococcus spp.* um einen weiteren Faktor signifikant senken. Die in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Cut-Offs der TTP, nämlich TTP $\leq$ 4,35 Stunden (*E. faecalis*), TTP $\leq$ 10,55 Stunden (VSE<sub>*E. faecium*</sub>) und TTP $\leq$ 10,05 Stunden (*E. faecalis*), könnten somit als zusätzliche Entscheidungshilfen zur Risikostratifizierung, bzw. zur Fokus-Suche bei Patienten mit BSI mit *Enterococcus spp.* eingesetzt werden.

## 9 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Abbo, A., Carmeli, Y., Navon-Venezia, S., Siegman-Igra, Y., & Schwaber, M. (2007). Impact of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* on clinical outcomes. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 26(11), 793.
- Arias, C. A., & Murray, B. E. (2008). Emergence and management of drug-resistant enterococcal infections. *Expert review of anti-infective therapy*, 6(5), 637-655.
- Arias, C. A., & Murray, B. E. (2012). The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance. *Nature reviews microbiology*, 10(4), 266.
- Arias, C. A., Panesso, D., McGrath, D. M., Qin, X., Mojica, M. F., Miller, C., . . . Barbu, E. M. (2011). Genetic basis for in vivo daptomycin resistance in enterococci. *New England Journal of Medicine*, 365(10), 892-900.
- Bartoletti, M., Tedeschi, S., Scudeller, L., Pascale, R., Rosselli del Turco, E., Trapani, F., . . . Ianniruberto, S. (2019). *Impact on mortality of a bundle for the management of enterococcal bloodstream infection*. Paper presented at the Open Forum Infectious Diseases.
- Behnke, M., Hansen, S., Leistner, R., Diaz, L. A. P., Gropmann, A., Sohr, D., . . . Piening, B. (2013). Nosokomiale Infektionen und Antibiotika-Anwendung: Zweite nationale Prävalenzstudie in Deutschland. *Dtsch Arztebl Int*, 110(38), 627-633.
- Billington, E., Phang, S., Gregson, D., Pitout, J., Ross, T., Church, D., . . . Parkins, M. (2014). Incidence, risk factors, and outcomes for Enterococcus spp. blood stream infections: a population-based study. *International Journal of Infectious Diseases*, 26, 76-82.
- Birim, Ö., Kappetein, A. P., & Bogers, A. J. (2005). Charlson comorbidity index as a predictor of long-term outcome after surgery for nonsmall cell lung cancer. *European journal of cardio-thoracic surgery*, 28(5), 759-762.
- Blot, F., Schmidt, E., Nitenberg, G., Tancrede, C., Leclercq, B., Laplanche, A., & Andremont, A. (1998). Earlier positivity of central-venous-versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *Journal of clinical microbiology*, 36(1), 105-109.
- Boucher, H. W., Talbot, G. H., Bradley, J. S., Edwards, J. E., Gilbert, D., Rice, L. B., . . . Bartlett, J. (2009). Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 48(1), 1-12.
- Bradley, C., & Fraise, A. (1996). Heat and chemical resistance of enterococci. *Journal of hospital infection*, 34(3), 191-196.
- Breuer, R. J., Hirt, H., & Dunny, G. M. (2018). Mechanistic features of the enterococcal pCF10 sex pheromone response and the biology of *Enterococcus faecalis* in its natural habitat. *Journal of bacteriology*, 200(14), e00733-00717.
- Burnett, R. J., Haverstock, D. C., Dellinger, E. P., Reinhart, H. H., Bohnen, J. M., Rotstein, O. D., . . . Solomkin, J. S. (1995). Definition of the role of enterococcus in intraabdominal infection: analysis of a prospective randomized trial. *Surgery*, 118(4), 716-723.
- Caballero-Granado, F., Becerril, B., Cuberos, L., Bernabeu, M., Cisneros, J., & Pachon, J. (2001). Attributable mortality rate and duration of hospital stay associated with enterococcal bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*, 32(4), 587-594.
- Canepari, P., Lleo, M. d. M., Cornaglia, G., Fontana, R., & Satta, G. (1986). In *Streptococcus faecium* penicillin-binding protein 5 alone is sufficient for growth at sub-maximal but not at maximal rate. *Microbiology*, 132(3), 625-631.

- Cattoir, L., Coorevits, L., Leroux-Roels, I., Claeys, G., Verhasselt, B., & Boelens, J. (2018). Improving timelines in reporting results from positive blood cultures: simulation of impact of rapid identification on therapy on a real-life cohort. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 37(12), 2253-2260.
- 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. *Journal of chronic diseases*, 40(5), 373-383.
- Cheah, A., Spelman, T., Liew, D., Peel, T., Howden, B., Spelman, D., . . . Kong, D. (2013). Enterococcal bacteraemia: factors influencing mortality, length of stay and costs of hospitalization. *Clinical microbiology and infection*, 19(4), E181-E189.
- Chiang, H.-Y., Perencevich, E. N., Nair, R., Nelson, R. E., Samore, M., Khader, K., . . . Ward, M. A. (2017). Incidence and outcomes associated with infections caused by vancomycin-resistant enterococci in the United States: systematic literature review and meta-analysis. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 38(2), 203-215.
- Chirouze, C., Athan, E., Alla, F., Chu, V. H., Corey, G. R., Selton-Suty, C., . . . Hoen, B. (2013). Enterococcal endocarditis in the beginning of the 21st century: analysis from the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Clinical microbiology and infection*, 19(12), 1140-1147.
- Chow, J., Thal, L., Perri, M., Vazquez, J. A., Donabedian, S., Clewell, D., & Zervos, M. (1993). Plasmid-associated hemolysin and aggregation substance production contribute to virulence in experimental enterococcal endocarditis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 37(11), 2474-2477.
- Dat, V. Q., Long, N. T., Hieu, V. N., Phuc, N. D. H., Van Kinh, N., Trung, N. V., . . . Nadjm, B. (2018). Clinical characteristics, organ failure, inflammatory markers and prediction of mortality in patients with community acquired bloodstream infection. *BMC infectious diseases*, 18(1), 535.
- Deshpande, L. M., Fritsche, T. R., Moet, G. J., Biedenbach, D. J., & Jones, R. N. (2007). Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococci from North America and Europe: a report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 58(2), 163-170.
- Di Iorio, B., Cillo, N., Cirillo, M., & De Santo, N. G. (2004). Charlson Comorbidity Index is a predictor of outcomes in incident hemodialysis patients and correlates with phase angle and hospitalization. *The International journal of artificial organs*, 27(4), 330-336.
- DiazGranados, C. A., & Jernigan, J. A. (2005). Impact of vancomycin resistance on mortality among patients with neutropenia and enterococcal bloodstream infection. *The Journal of infectious diseases*, 191(4), 588-595.
- DiazGranados, C. A., Zimmer, S. M., Mitchel, K., & Jernigan, J. A. (2005). Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 41(3), 327-333.
- Extermann, M. (2000). Measuring comorbidity in older cancer patients. *European journal of cancer*, 36(4), 453-471.
- Falcone, M., Tiseo, G., Dentali, F., Foglia, E., Campanini, M., Menichetti, F., & Mazzone, A. (2019). Early alert from the microbiology laboratory improves the outcome of elderly patients with *Enterococcus* spp. bloodstream infection: Results from a multicentre prospective study. *Journal of global antimicrobial resistance*, 18, 139-144.
- Fishman, N., America, S. f. H. E. o., & America, I. D. S. o. (2012). Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric

- Infectious Diseases Society (PIDS). *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 33(4), 322-327.
- Flores-Mireles, A. L., Walker, J. N., Caparon, M., & Hultgren, S. J. (2015). Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature reviews microbiology*, 13(5), 269.
- Fried, L., Bernardini, J., & Piraino, B. (2001). Charlson comorbidity index as a predictor of outcomes in incident peritoneal dialysis patients. *American journal of kidney diseases*, 37(2), 337-342.
- Garsin, D. A., Frank, K. L., Silanpää, J., Ausubel, F. M., Hartke, A., Shankar, N., & Murray, B. E. (2014). Pathogenesis and models of enterococcal infection.
- Garsin, D. A., Sifri, C. D., Mylonakis, E., Qin, X., Singh, K. V., Murray, B. E., . . . Ausubel, F. M. (2001). A simple model host for identifying Gram-positive virulence factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(19), 10892-10897.
- Gastmeier, P., Sohr, D., Geffers, C., Behnke, M., & Rüden, H. (2007). Risk factors for death due to nosocomial infection in intensive care unit patients: findings from the Krankenhaus Infektions Surveillance System. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 28(4), 466-472.
- Gatermann, S. (2012). Enterokokken und weitere katalasenegative grampositive Kokken. In S. Suerbaum, H. Hahn, G.-D. Burchard, S. H. E. Kaufmann, & T. F. Schulz (Eds.), *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (pp. 215-218). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Gaus, W., & Muche, R. (2017). *Medizinische Statistik: Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe*: Schattauer Verlag.
- Goto, M., & Al-Hasan, M. (2013). Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. *Clinical microbiology and infection*, 19(6), 501-509.
- Haimi-Cohen, Y., Vellozzi, E. M., & Rubin, L. G. (2002). Initial concentration of *Staphylococcus epidermidis* in simulated pediatric blood cultures correlates with time to positive results with the automated, continuously monitored BACTEC blood culture system. *Journal of clinical microbiology*, 40(3), 898-901.
- Hanaki, H., Akagi, H., Nomura, S., Unemi, N., & Hiramatsu, K. (1996). Structure-activity relationships of cephalosporin derivatives against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis*. *The Journal of antibiotics*, 49(4), 402-404.
- Hattori, H., Maeda, M., Nagatomo, Y., Takuma, T., Niki, Y., Naito, Y., . . . Ishino, K. (2018). Epidemiology and risk factors for mortality in bloodstream infections: A single-center retrospective study in Japan. *American journal of infection control*, 46(12), e75-e79.
- Hidron, A. I., Edwards, J. R., Patel, J., Horan, T. C., Sievert, D. M., Pollock, D. A., & Fridkin, S. K. (2008). Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 29(11), 996-1011.
- Hidron, A. I., Edwards, J. R., Patel, J., Horan, T. C., Sievert, D. M., Pollock, D. A., . . . Participating National Healthcare Safety Network, F. (2008). NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 29(11), 996-1011. doi:10.1086/591861
- Higuita, N. I. A., & Huycke, M. M. (2014). Enterococcal disease, epidemiology, and implications for treatment.
- Hugonnet, S., Sax, H., Eggimann, P., Chevreton, J.-C., & Pittet, D. (2004). Nosocomial bloodstream infection and clinical sepsis. *Emerging infectious diseases*, 10(1), 76.

- Huycke, M. M., Spiegel, C. A., & Gilmore, M. S. (1991). Bacteremia caused by hemolytic, high-level gentamicin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 35(8), 1626-1634.
- Ike, Y., Hashimoto, H., & Clewell, D. (1984). Hemolysin of *Streptococcus faecalis* subspecies *zymogenes* contributes to virulence in mice. *Infection and immunity*, 45(2), 528-530.
- Iwen, P. C., Kelly, D. M., Linder, J., Hinrichs, S. H., Dominguez, E. A., Rupp, M. E., & Patil, K. D. (1997). Change in prevalence and antibiotic resistance of *Enterococcus* species isolated from blood cultures over an 8-year period. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 41(2), 494.
- Karlowsky, J. A., Jones, M. E., Draghi, D. C., Thornsberry, C., Sahm, D. F., & Volturo, G. A. (2004). Prevalence and antimicrobial susceptibilities of bacteria isolated from blood cultures of hospitalized patients in the United States in 2002. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 3(1), 7.
- Khatib, R., Riederer, K., Saeed, S., Johnson, L. B., Fakih, M. G., Sharma, M., . . . Khosrovaneh, A. (2005). Time to positivity in *Staphylococcus aureus* bacteremia: possible correlation with the source and outcome of infection. *Clinical Infectious Diseases*, 41(5), 594-598.
- Kim, D., Lee, H., Yoon, E.-J., Hong, J. S., Shin, J. H., Uh, Y., . . . Park, Y. S. (2019). Prospective observational study of the clinical prognoses of patients with bloodstream infections caused by ampicillin-susceptible but penicillin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 63(7), e00291-00219.
- Kim, J., Gregson, D. B., Ross, T., & Laupland, K. B. (2010). Time to blood culture positivity in *Staphylococcus aureus* bacteremia: association with 30-day mortality. *Journal of Infection*, 61(3), 197-204.
- Klare, I., Bender, J. K., Werner, G., Marktwart, R., Reuss, A., Sin, M. A., & Eckmanns, T. (2019). Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von Vancomycin-resistenten Enterokokken in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin*(35), 365--372. doi:<http://dx.doi.org/10.25646/6236.2>
- Klare, I., Konstabel, C., Badstübner, D., Werner, G., & Witte, W. (2003). Occurrence and spread of antibiotic resistances in *Enterococcus faecium*. *International journal of food microbiology*, 88(2-3), 269-290.
- Knothe, H., & Mieth, H. (1961). Das Verhalten der Enterokokkenflora des Menschen nach oraler Verabreichung von Tetracyclin. *Medical Microbiology and Immunology*, 148(1), 51-60.
- Kramer, T. S., Renschmidt, C., Werner, S., Behnke, M., Schwab, F., Werner, G., . . . Leistner, R. (2018). The importance of adjusting for enterococcus species when assessing the burden of vancomycin resistance: a cohort study including over 1000 cases of enterococcal bloodstream infections. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 7(1), 133.
- KRINKO. (2017). Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 2, Anhang 1, 207.
- Kristich, C. J., Rice, L. B., & Arias, C. A. (2014). Enterococcal infection—treatment and antibiotic resistance.
- Lai, C.-C., Wang, C.-Y., Liu, W.-L., Hou, C.-C., Huang, Y.-T., & Hsueh, P.-R. (2011). Time to blood culture positivity as a predictor of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Journal of Infection*, 62(2), 190-191.
- Lebreton, F., Willems, R. J., & Gilmore, M. S. (2014). *Enterococcus* diversity, origins in nature, and gut colonization.
- Li, Y., Li, Q., Zhang, G., Ma, H., Wu, Y., Yi, Q., . . . Luo, Z. (2019). Time to positivity of blood culture is a risk factor for clinical outcomes in *Staphylococcus aureus* bacteremia children: a retrospective study. *BMC infectious diseases*, 19(1), 437.

- Liao, C.-H., Lai, C.-C., Hsu, M.-S., Huang, Y.-T., Chu, F.-Y., Hsu, H.-S., & Hsueh, P.-R. (2009). Correlation between time to positivity of blood cultures with clinical presentation and outcomes in patients with *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia: prospective cohort study. *Clinical microbiology and infection*, *15*(12), 1119-1125.
- Liao, C. H., Lai, C. C., Hsu, M. S., Huang, Y. T., Chu, F. Y., Hsu, H. S., & Hsueh, P. R. (2009). Correlation between time to positivity of blood cultures with clinical presentation and outcomes in patients with *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia: prospective cohort study. *Clinical microbiology and infection*, *15*(12), 1119-1125.
- Lin, H.-W., Hsu, H.-S., Huang, Y.-T., Yang, C.-J., Hsu, M.-S., & Liao, C.-H. (2016). Time to positivity in blood cultures of adults with nontyphoidal *Salmonella* bacteremia. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, *49*(3), 417-423.
- Maitra, S., Som, A., & Bhattacharjee, S. (2018). Accuracy of quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) score and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria for predicting mortality in hospitalized patients with suspected infection: a meta-analysis of observational studies. *Clinical microbiology and infection*, *24*(11), 1123-1129.
- Maiwald, M. (2009). Enterokokken. In *Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen* (pp. 281-285): Springer.
- Marcus, G., Levy, S., Salhab, G., Mengesha, B., Tzuman, O., Shur, S., . . . Perluk, I. (2016). *Intra-abdominal Infections: The Role of Anaerobes, Enterococci, Fungi, and Multidrug-Resistant Organisms*. Paper presented at the Open forum infectious diseases.
- Markwart, R., Willrich, N., Haller, S., Noll, I., Koppe, U., Werner, G., . . . Reuss, A. (2019). The rise in vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in Germany: data from the German Antimicrobial Resistance Surveillance (ARS). *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, *8*(1), 147.
- Marra, A. R., Edmond, M. B., Forbes, B. A., Wenzel, R. P., & Bearman, G. M. (2006). Time to blood culture positivity as a predictor of clinical outcome of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection. *Journal of clinical microbiology*, *44*(4), 1342-1346.
- Martinez, J., Pozo, L., Almela, M., Marco, F., Soriano, A., Lopez, F., . . . Mensa, J. (2007). Microbial and clinical determinants of time-to-positivity in patients with bacteraemia. *Clinical microbiology and infection*, *13*(7), 709-716.
- McBride, S., Upton, A., & Roberts, S. (2010). Clinical characteristics and outcomes of patients with vancomycin-susceptible *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* bacteraemia—a five-year retrospective review. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, *29*(1), 107-114.
- Mendes, R. E., Castanheira, M., Farrell, D. J., Flamm, R. K., Sader, H. S., & Jones, R. N. (2016). Longitudinal (2001–14) analysis of enterococci and VRE causing invasive infections in European and US hospitals, including a contemporary (2010–13) analysis of oritavancin in vitro potency. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *71*(12), 3453-3458.
- Miro, J. M., Pericas, J. M., & del Rio, A. (2013). A new era for treating *Enterococcus faecalis* endocarditis: ampicillin plus short-course gentamicin or ampicillin plus ceftriaxone: that is the question! In: Am Heart Assoc.
- Mischnik, A., Werner, G., Bender, J., & Mutters, N. T. (2019). Enterokokken mit speziellen Resistenzen—Epidemiologie, Hygiene und Therapie. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, *144*(08), 553-560.
- Moet, G. J., Jones, R. N., Biedenbach, D. J., Stilwell, M. G., & Fritsche, T. R. (2007). Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998–2004). *Diagnostic microbiology and infectious disease*, *57*(1), 7-13.

- Murdoch, D. R., Corey, G. R., Hoen, B., Miró, J. M., Fowler, V. G., Bayer, A. S., . . . Moreillon, P. (2009). Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study. *Archives of internal medicine*, *169*(5), 463–473.
- Ning, Y., Hu, R., Yao, G., & Bo, S. (2016). Time to positivity of blood culture and its prognostic value in bloodstream infection. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, *35*(4), 619–624.
- Noskin, G. A., Peterson, L. R., & Warren, J. R. (1995). Enterococcus faecium and Enterococcus faecalis bacteremia: acquisition and outcome. *Clinical Infectious Diseases*, *20*(2), 296–301.
- Palmer, H., Palavecino, E., Johnson, J., Ohl, C., & Williamson, J. (2013). Clinical and microbiological implications of time-to-positivity of blood cultures in patients with Gram-negative bacilli bacteremia. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, *32*(7), 955–959.
- Papadimitriou-Olivgeris, M., Psychogiou, R., Garessus, J., De Camaret, A., Fourre, N., Kanagaratnam, S., . . . Kocher, A. (2019). Predictors of mortality of bloodstream infections among internal medicine patients in a Swiss Hospital: Role of quick Sequential Organ Failure Assessment. *European journal of internal medicine*, *65*, 86–92.
- Peralta, G., Roiz, M., Sánchez, M., Garrido, J., Ceballos, B., Rodríguez-Lera, M., . . . De Benito, I. (2007). Time-to-positivity in patients with Escherichia coli bacteraemia. *Clinical microbiology and infection*, *13*(11), 1077–1082.
- Peralta, G., Roiz, M., Sanchez, M., Garrido, J., Ceballos, B., Rodríguez-Lera, M., . . . De Benito, I. (2007). Time-to-positivity in patients with Escherichia coli bacteraemia. *Clinical microbiology and infection*, *13*(11), 1077–1082.
- Pinholt, M., Østergaard, C., Arpi, M., Bruun, N. E., Schønheyder, H. C., Gradel, K. O., . . . Network, D. C. B. (2014). Incidence, clinical characteristics and 30-day mortality of enterococcal bacteraemia in Denmark 2006–2009: a population-based cohort study. *Clinical microbiology and infection*, *20*(2), 145–151.
- Pittet, D., Tarara, D., & Wenzel, R. P. (1994). Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients: Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *Jama*, *271*(20), 1598–1601.
- Prel, J. d., Röhrig, B., Hommel, G., & Blettner, M. (2010). Auswahl statistischer Testverfahren: Teil 12 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl Int*, *107*(19), 343–348.
- Prematunge, C., MacDougall, C., Johnstone, J., Adomako, K., Lam, F., Robertson, J., & Garber, G. (2016). VRE and VSE bacteremia outcomes in the era of effective VRE therapy: a systematic review and meta-analysis. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, *37*(1), 26–35.
- Reigadas, E., Rodríguez-Crèixems, M., Guembe, M., Sánchez-Carrillo, C., Martín-Rabadán, P., & Bouza, E. (2013). Catheter-related bloodstream infection caused by Enterococcus spp. *Clinical microbiology and infection*, *19*(5), 457–461.
- Rennie, R. P., Jones, R. N., & Mutnick, A. H. (2003). Occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of pathogens isolated from skin and soft tissue infections: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 2000). *Diagnostic microbiology and infectious disease*, *45*(4), 287–293.
- Reunes, S., Rombaut, V., Vogelaers, D., Brusselaers, N., Lizy, C., Cankurtaran, M., . . . Blot, S. (2011). Risk factors and mortality for nosocomial bloodstream infections in elderly patients. *European journal of internal medicine*, *22*(5), e39–e44.

- Richards, M. J., Edwards, J. R., Culver, D. H., Gaynes, R. P., & System, N. N. I. S. (2000). Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 21(8), 510-515.
- Rogers, M., & Oppenheim, B. (1998). The use of continuous monitoring blood culture systems in the diagnosis of catheter related sepsis. *Journal of clinical pathology*, 51(8), 635-637.
- Sabol, K., Patterson, J. E., Lewis, J. S., Owens, A., Cadena, J., & Jorgensen, J. H. (2005). Emergence of daptomycin resistance in *Enterococcus faecium* during daptomycin therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 49(4), 1664-1665.
- Salgado, C. D., & Farr, B. M. (2003). Outcomes associated with vancomycin-resistant enterococci: a meta-analysis. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 24(9), 690-698.
- Sartelli, M., Catena, F., Ansaloni, L., Coccolini, F., Corbella, D., Moore, E. E., . . . Koike, K. (2014). Complicated intra-abdominal infections worldwide: the definitive data of the CIAOW Study. *World Journal of Emergency Surgery*, 9(1), 37.
- Schlievert, P. M., Gahr, P. J., Assimacopoulos, A. P., Dinges, M. M., Stoehr, J. A., Harmala, J. W., . . . Dunny, G. M. (1998). Aggregation and binding substances enhance pathogenicity in rabbit models of *Enterococcus faecalis* endocarditis. *Infection and immunity*, 66(1), 218-223.
- Seno, Y., Kariyama, R., Mitsuhashi, R., Monden, K., & Kumon, H. (2005). Clinical implications of biofilm formation by *Enterococcus faecalis* in the urinary tract. *Acta Med Okayama*, 59(3), 79-87.
- Seymour, C. W., Liu, V. X., Iwashyna, T. J., Brunkhorst, F. M., Rea, T. D., Scherag, A., . . . Singer, M. (2016). Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*, 315(8), 762-774.
- Shankar, N., Lockatell, C. V., Baghdayan, A. S., Drachenberg, C., Gilmore, M. S., & Johnson, D. E. (2001). Role of *Enterococcus faecalis* surface protein ESP in the pathogenesis of ascending urinary tract infection. *Infection and immunity*, 69(7), 4366-4372.
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., . . . Coopersmith, C. M. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *Jama*, 315(8), 801-810.
- Suppli, M., Aabenhus, R., Harboe, Z., Andersen, L., Tvede, M., & Jensen, J.-U. (2011). Mortality in enterococcal bloodstream infections increases with inappropriate antimicrobial therapy. *Clinical microbiology and infection*, 17(7), 1078-1083.
- Suzuki, H., Hase, R., Otsuka, Y., & Hosokawa, N. (2017). A 10-year profile of enterococcal bloodstream infections at a tertiary-care hospital in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 23(6), 390-393.
- Tacconelli, E., Magrini, N., Kahlmeter, G., & Singh, N. (2017). Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research. *Discovery, and Development of New Antibiotics (WHO, Geneva)*.
- Tang, P.-C., Lee, C.-C., Li, C.-W., Li, M.-C., Ko, W.-C., & Lee, N.-Y. (2017). Time-to-positivity of blood culture: an independent prognostic factor of monomicrobial *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 50(4), 486-493.
- Tendolkar, P. M., Baghdayan, A. S., Gilmore, M. S., & Shankar, N. (2004). Enterococcal surface protein, Esp, enhances biofilm formation by *Enterococcus faecalis*. *Infection and immunity*, 72(10), 6032-6039.
- Vergis, E. N., Hayden, M. K., Chow, J. W., Snyderman, D. R., Zervos, M. J., Linden, P. K., . . . Muder, R. R. (2001). Determinants of vancomycin resistance and mortality rates in



- enterococcal bacteremia: a prospective multicenter study. *Annals of internal medicine*, 135(7), 484-492.
- Vincent, J.-L., Bihari, D. J., Suter, P. M., Bruining, H. A., White, J., Nicolas-Chanoin, M.-H., . . . Hemmer, M. (1995). The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *Jama*, 274(8), 639-644.
- Walger, P., Popp, W., & Exner, M. (2013). Stellungnahme der DGKH zu Prävalenz, Letalität und Präventionspotenzial nosokomialer Infektionen in Deutschland 2013. *Hyg Med*, 38(7/8), 329-338.
- Wazait, H., Patel, H., Veer, V., Kelsey, M., Van Der Meulen, J., Miller, R., & Emberton, M. (2003). Catheter-associated urinary tract infections: prevalence of uropathogens and pattern of antimicrobial resistance in a UK hospital (1996–2001). *BJU international*, 91(9), 806-809.
- Werner, G., Klare, I., Hübner, J., Kern, W. V., & Witte, W. (2008). Vancomycin-resistente Enterokokken. *Chemother J*, 17(5), 183-193.
- Willmann, M., Kuebart, I., Vogel, W., Flesch, I., Markert, U., Marschal, M., . . . Peter, S. (2013). Time to positivity as prognostic tool in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection. *J Infect*, 67(5), 416-423. doi:10.1016/j.jinf.2013.06.012
- Willmann, M., Kuebart, I., Vogel, W., Flesch, I., Markert, U., Marschal, M., . . . Peter, S. (2013). Time to positivity as prognostic tool in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection. *Journal of Infection*, 67(5), 416-423.
- Youden, W. J. (1950). Index for rating diagnostic tests. *Cancer*, 3(1), 32-35.
- Zasowski, E. J., Claeys, K. C., Lagnf, A. M., Davis, S. L., & Rybak, M. J. (2016). Time is of the essence: the impact of delayed antibiotic therapy on patient outcomes in hospital-onset enterococcal bloodstream infections. *Clinical Infectious Diseases*, 62(10), 1242-1250.
- Zhang, Y., Du, M., Chang, Y., Chen, L.-a., & Zhang, Q. (2017). Incidence, clinical characteristics, and outcomes of nosocomial *Enterococcus* spp. bloodstream infections in a tertiary-care hospital in Beijing, China: a four-year retrospective study. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 6(1), 73.
- Zheng, J.-x., Li, H., Pu, Z.-y., Wang, H.-y., Deng, X.-b., Liu, X.-j., . . . Yu, Z.-j. (2017). Bloodstream infections caused by *Enterococcus* spp: A 10-year retrospective analysis at a tertiary hospital in China. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*, 37(2), 257-263.
- Ziegler, A., Lange, S., & Bender, R. (2002). Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 127(Suppl. Statistik), T 14-T 16.
- Ziegler, A., Lange, S., & Bender, R. (2007). Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 132(S 01), e42-e44.
- Zwiener, I., Blettner, M., & Hommel, G. (2011). Teil 15 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Ärztebl*, 108, 163-169.
- European Centre of Disease Prevention and Control (2019): Healthcare-associated infections acquired in intensive care units Annual Epidemiological Report for 2017. URL: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER\\_for\\_2017-HAI.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-HAI.pdf) [13.06.2020].
- European Centre of Disease Prevention and Control (2018): Surveillance of antimicrobial resistance in Europe Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2018. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf> [13.06.2020].

- European Centre of Disease Prevention and Control (2018): Surveillance Atlas of Infectious Diseases 2018. URL: <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx> [13.06.2020].
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (2018): Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.1, 2018. <http://www.eucast.org>. URL: <http://www.eucast.org>. [12.09.2020].
- KISS. Krankenhaus- Infektion-Surveillance-System des NRZ: [http://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/its/201201\\_201612\\_ALLE\\_ITSRef.pdf](http://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/its/201201_201612_ALLE_ITSRef.pdf) [18.01.2020].
- Onkopedia, Wissensdatenbank: Charlson Komorbiditätsindex: URL: <https://www.onkopedia.com/de/wissensdatenbank/wissensdatenbank/geriatrische-onkologie/CharlsonKomorbidittsindex.pdf> [13.01.2020].
- Robert Koch Institut (2019, 08): Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von Vancomycin resistenten Enterokokken in Deutschland-Update 2017/2018, Epid Bull35/2019. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/35\\_19.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/35_19.pdf?__blob=publicationFile) [13.06.2020].
- Robert Koch Institut (2018): Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/Downloads/Enterokokken\\_Rili.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/Downloads/Enterokokken_Rili.pdf?__blob=publicationFile) [11.01.2020].
- WHO (2017,05): Global priority list of Antibiotic-resistant bacteria To Guide Research, Discovery, And Development of New Antibiotics. URL : [https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short\\_Summary\\_25Feb-ET\\_NM\\_WHO.pdf](https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf) [13.06.2020].

## 10 Anhang

### 10.1 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1.</b> Fluss-Diagramm: Auswahl des Patientenkollektives: Patienten mit BSI mit <i>Enterococcus spp.</i> .....	28
<b>Abbildung 2.</b> Prozentuale Verteilung von BSI mit <i>Enterococcus spp.</i> : <i>E. faecalis</i> , VSE <sub><i>E. faecium</i></sub> , VRE <sub><i>E. faecium</i></sub> .....	29
<b>Abbildung 3.</b> Balkendiagramm: BSI ausgelöst durch <i>E. faecalis</i> , VSE <sub><i>E. faecium</i></sub> , VRE <sub><i>E. faecium</i></sub> und Vergleich entlassener und verstorbener Patienten in kumulierten Prozent [%] .....	31
<b>Abbildung 4.</b> Box-Plot. Zeitdauer der TTP [h] und Vergleich des Ursprungs der Infektion von Patienten mit BSI mit <i>E. faecalis</i> .....	39
<b>Abbildung 5.</b> Box-Plot: Zeitdauer der TTP [h] und Vergleich von entlassenen und verstorbenen Patienten mit BSI mit <i>E. faecalis</i> .....	40
<b>Abbildung 6.</b> Box-Plot: CCI-10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit [%] und Vergleich von entlassenen und verstorbenen Patienten mit BSI mit <i>E. faecalis</i> .....	43
<b>Abbildung 8.</b> ROC-Kurve: TTP $\leq$ 4,35 h und Versterben bei BSI mit <i>E. faecalis</i> .....	44
<b>Abbildung 7.</b> ROC-Kurve: TTP [h] und Versterben bei BSI mit <i>E. faecalis</i> .....	44
<b>Abbildung 9.</b> ROC-Kurve: TTP [h] und Ursprung der BSI mit <i>E. faecalis</i> bei Genese im Gastrointestinaltrakt .....	47
<b>Abbildung 10.</b> ROC-Kurve: TTP $\leq$ 6,25 h und Ursprung der BSI mit <i>E. faecalis</i> bei Genese im Gastrointestinaltrakt .....	47
<b>Abbildung 11.</b> ROC-Kurve: TTP [h] und Ursprung der BSI mit <i>E. faecalis</i> bei kardiovaskulärer Genese .....	49
<b>Abbildung 12.</b> ROC.Kurve: TTP $\leq$ 10,5 h und Ursprung der BSI mit <i>E. faecalis</i> bei kardiovaskulärer Genese .....	49
<b>Abbildung 13.</b> Kaplan-Meier Schätzer: TTP $\leq$ 4,35 h und Überleben bei BSI mit <i>E. faecalis</i> .....	52
<b>Abbildung 14.</b> Balkendiagramm: TTP $\leq$ 4,35 h und TTP $>$ 4,35 h. Vergleich von entlassenen und verstorbenen Patienten mit BSI mit <i>E. faecalis</i> in kumulierten Prozent [%] .....	52
<b>Abbildung 15.</b> Box-Plot: Zeitdauer der TTP [h] und Vergleich des Ursprungs der Infektion von Patienten mit BSI mit VSE <sub><i>E. faecium</i></sub> .....	61
<b>Abbildung 16.</b> Box-Plot: TTP [h] und Vergleich von entlassenen und verstorbenen Patienten mit BSI mit VSE <sub><i>E. faecium</i></sub> .....	62
<b>Abbildung 17.</b> ROC-Kurve: TTP [h] und Versterben bei BSI mit VSE <sub><i>E. faecium</i></sub> .....	65
<b>Abbildung 18.</b> ROC-Kurve: TTP $\leq$ 10,05 h und Versterben bei BSI mit VSE <sub><i>E. faecium</i></sub> .....	66
<b>Abbildung 19.</b> Balkendiagramm: TTP $\leq$ 10,05 h und TTP $>$ 10,05 h. Vergleich von entlassenen und verstorbenen Patienten mit BSI mit VSE <sub><i>E. faecium</i></sub> in kumulierten Prozent [%] .....	69
<b>Abbildung 20.</b> Kaplan-Meier Überlebenskurve: TTP $\leq$ 10,05 h und Überleben bei BSI mit VSE <sub><i>E. faecium</i></sub> .....	69
<b>Abbildung 21.</b> Balkendiagramm: qSOFA Score. Vergleich von entlassenen und verstorbenen Patienten mit BSI mit VSE <sub><i>E. faecium</i></sub> in kumulierten Prozent [%] .....	70
<b>Abbildung 22.</b> Kaplan-Meier Überlebenskurve: qSOFA Score und Überleben bei BSI mit VSE <sub><i>E. faecium</i></sub> .....	71
<b>Abbildung 23.</b> Balkendiagramm: Adäquate antibiotische Therapie zu einem beliebigen Zeitpunkt. Vergleich von entlassenen und verstorbenen Patienten mit BSI mit VSE <sub><i>E. faecium</i></sub> in kumulierten Prozent [%] .....	72
<b>Abbildung 24.</b> Kaplan-Meier Überlebenskurve: Gezielte, antibiotische Therapie zu einem beliebigen Zeitpunkt und Überleben bei BSI mit VSE <sub><i>E. faecium</i></sub> .....	72
<b>Abbildung 25.</b> Box-Plot: Zeitdauer der TTP [h] und Vergleich des Ursprungs der Infektion von Patienten mit BSI mit VRE <sub><i>E. faecium</i></sub> .....	83

<b>Abbildung 26.</b> Box-Plot: TTP [h] und Vergleich von entlassenen und verstorbenen Patienten mit BSI mit VRE <sub>E.faecium</sub> .....	84
<b>Abbildung 27.</b> ROC Kurve: TTP [h] und Versterben bei BSI mit VRE <sub>E.faecium</sub> .....	88
<b>Abbildung 28.</b> ROC Kurve: TTP ≤ 11,55 h und Versterben bei BSI mit VRE <sub>E.faecium</sub> .....	88
<b>Abbildung 29.</b> Balkendiagramm: qSOFA Score. Vergleich von entlassenen und verstorbenen Patienten mit BSI mit VRE <sub>E.faecium</sub> in kumulierten Prozent [%] .....	91
<b>Abbildung 30.</b> Kaplan-Meier Überlebenskurve: qSOFA Score und Überleben bei BSI mit VRE <sub>E.faecium</sub> .....	92
<b>Abbildung 31:</b> Balkendiagramm: Adäquate Therapie zu einem beliebigen Zeitpunkt. Vergleich von entlassenen und verstorbenen Patienten mit BSI mit VRE <sub>E.faecium</sub> in kumulierten Prozent [%] .....	93
<b>Abbildung 32.</b> Kaplan-Meier Überlebenskurve: Adäquate Therapie zu einem beliebigen Zeitpunkt und Überleben bei BSI mit VRE <sub>E.faecium</sub> .....	93

## 10.2 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1.</b> Übersicht über Variablen des Charlson Comorbidity Index Scoring Systems (CCI) .....	20
<b>Tabelle 2.</b> Patienten mit Blutstrominfektion mit <i>E. faecalis</i> , VSE <sub>E.faecium</sub> , VRE <sub>E.faecium</sub> : Aufteilung entlassene versus verstorbene Patienten .....	27
<b>Tabelle 3.</b> Patientencharakteristika der 244 Patienten mit Blutstrominfektion mit Enterokokken .....	30
<b>Tabelle 4.</b> Blutstrominfektion mit <i>Enterococcus spp.</i> ( <i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i> , VSE <sub>E.faecium</sub> , VRE <sub>E.faecium</sub> und Parameter (N=244) .....	33
<b>Tabelle 5.</b> Antibiotische Therapie bei Patienten mit Blutstrominfektion mit <i>E. faecalis</i> , VSE <sub>E.faecium</sub> , VRE <sub>E.faecium</sub> .....	34
<b>Tabelle 6.</b> Univariate Analyse: Hazard Ratio zu Versterben bei BSI mit <i>Enterococcus spp.</i> (N=244) .....	35
<b>Tabelle 7.</b> Patientencharakteristika der 54 Patienten mit Blutstrominfektion mit <i>E. faecalis</i> (N=54) .....	38
<b>Tabelle 8.</b> Time to Positivity in Stunden und Ursprung der Blutstrominfektion mit <i>E. faecalis</i> .....	39
<b>Tabelle 9.</b> Blutstrominfektion mit <i>E. faecalis</i> (N=54), epidemiologische Daten .....	42
<b>Tabelle 10.</b> ROC Analyse: TTP und Mortalität/Ursprung bei Blutstrominfektion mit <i>E. faecalis</i> .....	45
<b>Tabelle 11.</b> ROC Analyse: TTP und Ursprung der Infektion im Gastrointestinaltrakt bei BSI mit <i>E. faecalis</i> .....	48
<b>Tabelle 12.</b> ROC Analyse: TTP und kardiovaskulärer Ursprung bei Blutstrominfektion mit <i>E. faecalis</i> .....	50
<b>Tabelle 13.</b> Univariate Analyse: Hazard Ratio zu Versterben bei Patienten mit Blutstrominfektion mit <i>E. faecalis</i> .....	54
<b>Tabelle 14.</b> Time to positivity (>4,35 h oder ≤4,35 h) und Parameter bei Blutstrominfektion mit <i>E. faecalis</i> (N=54) .....	57
<b>Tabelle 15.</b> Patientencharakteristika der 135 Patienten mit Blutstrominfektion mit VSE <sub>E.faecium</sub> .....	60
<b>Tabelle 16.</b> Time to Positivity [h] und Ursprung der Blutstrominfektion mit VSE <sub>E.faecium</sub> .....	61
<b>Tabelle 17.</b> Blutstrominfektion mit VSE <sub>E.faecium</sub> (N= 135), epidemiologische Daten .....	64
<b>Tabelle 18.</b> ROC-Analyse: TTP und Mortalität/Ursprung bei Blutstrominfektion mit VSE <sub>E.faecium</sub> .....	67

---

<b>Tabelle 19.</b> Univariate Analyse: Hazard Ratio zu Versterben bei Patienten mit Blutstrominfektion mit $VSE_{E.faecium}$ (N=135).....	74
<b>Tabelle 20.</b> Multivariate Analyse: Hazard Ratio zu Versterben bei Blutstrominfektion mit $VSE_{E.faecium}$ .....	76
<b>Tabelle 21.</b> Time to positivity (>10,05 h oder ≤10,05 h) und Parameter bei Blutstrominfektion mit $VSE_{E.faecium}$ (N=135).....	77
<b>Tabelle 22.</b> qSOFA (positiv, negativ, nicht dokumentiert) und Parameter bei Blutstrominfektion mit $VSE_{E.faecium}$ (N=135).....	79
<b>Tabelle 23.</b> Patientencharakteristika der 55 Patienten mit Blutstrominfektion mit $VRE_{E.faecium}$ .....	82
<b>Tabelle 24.</b> Time to Positivity in Stunden und Ursprung der Blutstrominfektion mit $VRE_{E.faecium}$ .....	84
<b>Tabelle 25.</b> Blutstrominfektion mit $VRE_{E.faecium}$ (N=55), epidemiologische Daten.....	86
<b>Tabelle 26.</b> ROC-Analyse: TTP und Mortalität/Ursprung bei Blutstrominfektion mit $VRE_{E.faecium}$ .....	90
<b>Tabelle 27.</b> Univariate Analyse: Hazard Ratio zu Versterben von Patienten mit BSI mit $VRE_{E.faecium}$ (N=55).....	95
<b>Tabelle 28.</b> Multivariate Analyse: Hazard Ratio zu Versterben bei Blutstrominfektion mit $VRE_{E.faecium}$ .....	97
<b>Tabelle 29.</b> Blutstrominfektion mit $VRE_{E.faecium}$ (N=55), Antibiotikatherapie innerhalb 24 Stunden.....	99
<b>Tabelle 30.</b> qSOFA (positiv, negativ, nicht dokumentiert) und Parameter bei Blutstrominfektion mit $VRE_{E.faecium}$ (N=55).....	100

### 10.3 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich- Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials unterstützt haben:  
Prof. Dr. Bettina Löffler, Dr. med. Steffen Höring, Dr. rer. pol. Thomas Lehmann,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Berlin, 20.11.2021

Katharina Michelson

## **10.4 Danksagung**

Danken möchte ich Herrn Dr. rer. pol. Thomas Lehmann (Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation/ IMSID Jena) für die Unterstützung bei der statistischen Ausarbeitung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt auch Prof. Dr. Bettina Löffler (Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Jena), sowie Dr. med. Steffen Höring (Krankenhaushygiene und Infektiologie, Universitätsklinikum Aachen) für die Bereitstellung des Themas und für die Unterstützung beim Verfassen dieser Dissertation, sowie dem aus dieser Arbeit entstandenem Manuskript.

Ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, meinem Freund und meinen Freunden.