

Infektiologische Konsile bei Patienten mit *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie – eine retrospektive Beobachtungsstudie am Universitätsklinikum Jena

Infectious Disease Consultations in Patients with *Staphylococcus Aureus* Bacteraemia – a Retrospective Observational Study at Jena University Hospital



Autoren

Aurelia Kimmig¹, Sebastian Weis^{1, 2, 3}, Stefan Hagel^{1, 2}, Christina Forstner^{1, 4}, Miriam Kesselmeier^{2, 5}, Mathias W. Pletz^{1, 2}



Institute

- 1 Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Jena
- 2 Center for Sepsis Control and Care (CSCC), Universitätsklinikum Jena
- 3 Klinik für Anästhesie und Notfallmedizin, Universitätsklinikum Jena
- 4 Klinische Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien
- 5 Arbeitsgruppe Klinische Epidemiologie, CSCC, Universitätsklinikum Jena

Schlüsselwörter

Staphylococcus-aureus-Bakteriämie, infektiologische Konsile, Behandlungsqualität, antimikrobielle Therapie/Antibiotic Stewardship, interdisziplinärer Therapieansatz

Key words

Staphylococcus aureus bacteraemia, infectious disease consultation, quality of care, antimicrobial therapy/antibiotic-stewardship, interdisciplinary management

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0653-7826>

Online-Publikation: 31.8.2018

Dtsch Med Wochenschr 2018; 143: e179–e187

© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York

ISSN 0012-0472

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Mathias W. Pletz
Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene
Universitätsklinikum Jena, Am Klinikum 1, 07740 Jena
Mathias.Pletz@med.uni-jena.de

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämien sind schwere Infektionserkrankungen mit oftmals langwierigen klinischen Verläufen und hoher Sterblichkeit. Retrospektive Studien zei-

gen, dass infektiologische Konsile die Adhärenz an Therapie-standards erhöhen und das Überleben von *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie-Patienten verbessern können.

Methoden In dieser retrospektiven, monozentrischen Beobachtungsstudie wurde der Einfluss von infektiologischen Konsilen auf das Überleben von Patienten mit *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie am Universitätsklinikum Jena mittels logistischer Regressions- und Überlebenszeitanalyse untersucht. Der primäre Endpunkt der Studie war die Krankenhaussterblichkeit.

Ergebnisse Insgesamt wurden Daten von 297 Patienten (≥ 18 Jahre) mit *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie im Zeitraum zwischen Dezember 2012 und August 2015 analysiert. Bei 159 dieser Patienten wurde ein infektiologisches Konsil durchgeführt. Die Durchführung eines Konsils war mit einer geringeren Krankenhaussterblichkeit assoziiert (23 % ohne Konsil, 11 % mit Konsil; multiple Regressionsanalyse: Odds-Ratio = 0,27 [95 %-Konfidenzintervall: 0,12 – 0,64]; $p = 0,003$). Ferner gab es Unterschiede bei der Erfüllung definierter Qualitätsindikatoren der Behandlung einer *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie. Dabei war die komplette Umsetzung aller im Konsil empfohlenen Maßnahmen mit der niedrigsten Krankenhaussterblichkeit verbunden.

Diskussion Die Mitbehandlung von Patienten mit *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie durch klinische Infektiologen war mit einer geringeren Krankenhaussterblichkeit assoziiert.

ABSTRACT

Background *Staphylococcus aureus* bacteraemia is frequently associated with complications and a high mortality. Recent retrospective studies provide evidence that infectious disease specialist consultations improve the outcome of patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia by increasing adherence to treatment standards.

Methods In this retrospective, single-centre observational study, we investigated the impact of infectious disease consultations on the outcome of patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia at the Jena University Hospital applying logistic regression and survival analyses. The primary endpoint was intra-hospital mortality.

Results We analysed patients (≥ 18 years) with *Staphylococcus aureus* bacteraemia between December 2012 and August 2015 ($n = 297$), of whom 159 received infectious disease consultations. Specialist consultations were associated with lower intra-hospital mortality (23 % without consultations, 11 % with consultations; multiple regression analysis: odds ratio = 0.27 [95 % confidence interval: 0.12 – 0.64]; $p = 0.003$). Furthermore,

the adherence to defined quality-of-care indicators differed. The complete implementation of all recommendations was associated with the lowest intra-hospital mortality rates.

Conclusion Infectious disease consultations in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia were associated with a lower intra-hospital mortality rate.

Einleitung

Staphylococcus aureus ist der häufigste relevante grampositive Erreger von Blutstrominfektionen [14, 25]. Die jährliche Inzidenz dieser als *S.-aureus*-Bakteriämie (SAB) bezeichneten Erkrankung liegt bei 20 – 30/100 000 Einwohnern [6, 11, 13]. SAB sind schwere Systeminfektionen mit Rezidiv-Raten von 5 – 10 % [1, 26] und hohen Sterblichkeitsraten von 10 – 40 % [4, 9, 17] sowie häufigen Komplikationen durch septische Absiedlungen [21, 31]. Insbesondere nosokomiale Gefäßkatheter-assoziierte SAB stellen aufgrund der häufigen Verwendung peripherer und zentraler intravasaler Katheter ein zunehmendes Problem dar [10, 26, 27]. Die hohe Letalitätsrate auch bei einmaligem Nachweis von *S. aureus* in der Blutkultur wird trotz der Häufigkeit oft unterschätzt. Daraus können eine unzureichende Diagnostik sowie eine inadäquate bzw. zu kurze Antibiotikatherapie resultieren. In verschiedenen retrospektiven Studien wurde gezeigt, dass die Behandlungsqualität durch evidenzbasiertes Vorgehen gesteigert und das Überleben dieser Patienten verbessert werden kann (Box 1) [17, 28]. Die Adhärenz an Leitlinien wird durch den Einbezug der klinischen Infektiologen bzw. eines Antibiotic-Stewardship-Teams erhöht [7, 19, 22, 23, 29]. Diese stehen jedoch weiterhin an vielen deutschen Krankenhäusern nicht zur Verfügung.

BOX 1: DEFINITIONEN QUALITÄTSINDIKATOREN

Definitionen Qualitätsindikatoren [17]

- Abnahme von Kontrollblutkulturen an Tag 2 – 4 nach Beginn der empirischen Antibiotikatherapie
- antimikrobielle intravenöse Therapie mit Flucloxacillin oder Cefazolin bei MSSA und Vancomycin, Daptomycin (nicht bei pulmonalem Fokus), Teicoplanin oder Linezolid bei MRSA
- Durchführung einer TEE zum Ausschluss einer Endokarditis
- Entfernung von infizierten Fremdkörpern innerhalb von 72 Stunden

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir die Hypothese, ob der Einbezug eines klinischen Infektiologen im Rahmen einer konsiliarischen Mitbetreuung bei Patienten mit SAB mit einer geringeren Krankenhaussterblichkeit assoziiert ist.

Material und Methoden

Krankenhaus und Patientenkollektiv

In dieser retrospektiven, monozentrischen Beobachtungsstudie wurde der Krankheitsverlauf von Patienten mit SAB ausgewertet, die im Zeitraum von Dezember 2012 bis August 2015 stationär am Universitätsklinikum Jena (UKJ) behandelt wurden. Die SAB-Fälle wurden systematisch mithilfe von mikrobiologischen Laborinformationssystemen (Hybase® und AlertsNet-Datenbank [24]) identifiziert. Einschlusskriterium für die Studie war der mindestens einmalige Nachweis von *S. aureus* in der Blutkultur bei volljährigen Patienten (≥ 18 Jahre). Ausschlusskriterien waren 1.) Entlassung oder Verlegung vor Erhalt der positiven Blutkultur, 2.) Versterben innerhalb der ersten 48 Stunden nach positiver Blutkultur sowie 3.) Übernahme des Patienten aus einem anderen Krankenhaus nach bereits begonnener Therapie der SAB.

Die Studie hat ein positives Votum der Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Jena erhalten (Nummer: 5007 – 12/16).

Infektiologischer Konsil-Dienst

Grundsätzlich konnten im gesamten Studienzeitraum infektiologische Konsile von den ärztlichen Kollegen angefordert werden. Ab Mai 2014 wurden am UKJ nach Genehmigung durch die Klinikdirektorenkonferenz infektiologische Konsile bei SAB auch ohne Anmeldung durchgeführt. Dazu wurde durch das Institut für Mikrobiologie der Nachweis von *S. aureus* in der Blutkultur direkt an das Konsiliar-Team gemeldet. Konsile wurden arbeitstäglich von 08:00 bis 16:30 h durchgeführt, außerhalb der Dienstzeiten konnte für Rückfragen eine telefonische Rufbereitschaft in Anspruch genommen werden. Wesentliche konsiliarische Empfehlungen sind in ► **eTab. 6** und im Ergebnisteil unter „Qualitätsindikatoren“ aufgeführt.

Variablen und Definitionen

Die ausgewerteten Qualitätsindikatoren für die Behandlung von Patienten mit SAB sind in Box 1 dargestellt [17, 21]. Komorbiditäten, Immunsuppression, der vermutete bzw. gesicherte Infektionsfokus sowie Komplikationen und Manifestationen der Bakteriämie wurden erfasst (► **Tab. 1**, ► **eTab. 1**) [5, 15].

Gefäßkatheter-Infektionen wurden entweder als „vermuteter“ oder als „gesicherter“ primärer Fokus dokumentiert. „Gesichert“ bedeutet, dass ein Erregernachweis aus der Katheter-Spitze vorlag oder eine Thrombophlebitis klinisch diagnostiziert wurde. Bei Gefäßkatheter-bedingten Bakteriämien wurde die Diagnose von Endokarditis, Spondylodiszitis/Osteomyelitis, Abszess oder Weich-

► **Tab. 1** Patientencharakteristika am Tag der Blutkulturentnahme. Demografische und erkrankungsbezogene Daten der Patienten mit SAB mit bzw. ohne infektiologisches Konsil. Dargestellt sind absolute und relative Häufigkeiten sowie Mediane mit 1. und 3. Quartil und p-Werte des Chi-Quadrat-Tests bzw. Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Tests (falls nicht anders vermerkt).

Patientencharakteristika		kein Konsil (n = 138)	Konsil (n = 159)	p-Wert
Demografie				
Geschlecht	männlich	89 (64,5)	112 (70,4)	0,274
	weiblich	49 (35,5)	47 (29,6)	
Alter [Jahre]		67,5 (54,0 – 78,0)	69 (56,0 – 78,0)	0,948
BMI [kg/m ²]		27,1 (23,3 – 30,4)	27,1 (23,7 – 31,6)	0,413
Krankenhaussterblichkeit		31 (22,5)	17 (10,7)	0,006
Liegedauer [Tage]				
gesamt alle Patienten		20,0 (13,0 – 37,0)	29,0 (21,0 – 47,0)	<0,001
überlebende Patienten		20,0 (13,0 – 38,0)	29,0 (22,0 – 49,0)	<0,001
von Abnahme der 1. positiven Blutkultur bis Entlassung				
alle Patienten		13,0 (7,0 – 23,3)	22 (16,0 – 37,0)	<0,001
überlebende Patienten		13,0 (7,0 – 23,0)	22 (16,8 – 40,0)	<0,001
Komorbidität				
Charlson-Score		3,0 (1,0 – 4,0)	3,00 (1,0 – 5,0)	0,891
Immundefizienz ¹		31 (22,5)	26 (16,4)	0,182
Dialyse		12 (8,7)	15 (9,4)	0,841
intensivmedizinische Versorgung				
Anzahl der Patienten		77 (55,8)	87 (54,7)	0,852
Dauer [Tage]				
alle Patienten		7,0 (3,0 – 22,0)	6,0 (3,0 – 13,0)	0,353
überlebende Patienten		5,0 (2,0 – 19,0)	6,0 (2,0 – 12,25)	0,925
Blutwerte				
Leukozyten [1000 pro µl] an Tag ± 24 h der Blutkultur		12,3 (8,3 – 16,7)	11,9 (9,4 – 16,5)	0,757
Serum-Kreatinin [µmol/l]				
Tag 0 der Blutkulturentnahme		99,5 (72,5 – 158,3)	100 (73 – 181,3)	0,610
Tag 8 nach Blutkulturentnahme		96,0 (68,0 – 149,8)	96,5 (68 – 152,3)	0,933
Time-To-Positivity [Stunden]		9,8 (5,9 – 14,3)	9,6 (4,7 – 13,3)	0,382
Ätiologie				
nosokomial		95 (68,8 %)	99 (62,3 %)	0,235
Gesundheitswesen-assoziiert		30 (21,7 %)	35 (22,0 %)	0,955
ambulant		13 (9,4 %)	25 (15,7 %)	0,105
Allokation				
Klinik für Innere Medizin		55 (39,9)	63 (39,6)	1,000
chirurgische Klinik		18 (13,0)	38 (23,9)	0,017
zentrale Notaufnahme		6 (4,3)	18 (11,3)	0,028
Intensivstation		34 (24,6)	21 (13,2)	0,011
andere		25 (18,1)	19 (11,9)	0,136
Fremdkörper insgesamt²				
▪ intrakardial		24 (17,4)	46 (28,9)	0,019
▪ zentraler Gefäßkatheter		12 (8,7)	19 (11,9)	0,360

► Tab. 1 (Fortsetzung)

Patientencharakteristika	kein Konsil (n = 138)	Konsil (n = 159)	p-Wert
▪ Gelenk, Knochen	9 (6,5)	18 (11,3)	0,151
▪ andere	8 (5,8)	9 (5,7)	0,960
Fokus der Infektion			
Fokus konnte gesichert werden	61 (44,2)	92 (57,9)	0,019
Beschreibung des Infektions-Fokus ^{2,3}			
▪ infizierte intravasale Katheter	28 (20,3)	48 (30,2)	0,051
▪ Endokarditis ⁴ /kardialer Fremdkörper	8 (5,8)	15 (9,4)	0,242
▪ Skelett, Gelenk, Endoprothese	3 (2,2)	12 (7,5)	0,059 ⁵
▪ Infektion der Atemwege/Pneumonie	17 (12,3)	6 (3,8)	0,006
▪ Wund-/Weichteilinfektion	25 (18,1)	36 (22,6)	0,336
Tiefe des Fokus ²			
▪ nicht bekannt	66 (47,8)	53 (33,3)	0,011
▪ tiefliegend	37 (26,8)	45 (28,3)	0,774
▪ nicht tiefliegend	35 (25,4)	61 (38,4)	0,017
Klassifikation der SAB			
▪ kompliziert	61 (44,2)	94 (59,1)	0,010
▪ polymikrobielle Bakteriämie	9 (6,5)	10 (6,3)	0,935

¹ Definition: angeborene Immundefizienzen, Zustand nach Organ- oder Knochenmarktransplantation, Chemotherapie solider oder hämatologischer Neoplasien mit oder ohne Neutropenie, immunsuppressive oder immunmodulierende Therapie bei Autoimmunopathien, systemische Glukokortikoid-Therapie (Dauertherapie mit Erhaltungsdosis ≥ 10 mg/Tag), Neutropenie ($\leq 1500/\mu\text{l}$), HIV-Infektion im Stadium AIDS.

² Mehrfachnennung je Patient möglich.

³ vermutet oder durch Erregernachweis gesichert.

⁴ gemäß Duke-Kriterien.

⁵ exakter Fisher-Test.

teilverfektion, septische Arthritis sowie septische Enzephalopathie als „Komplikation“ definiert. Bei Nicht-Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen wurde hier der Begriff „Manifestation“ verwendet, weil retrospektiv bei multiplen Manifestationen nicht geklärt werden kann, was der primäre Fokus ist und was in der Folge entstandene Komplikationen sind.

Entsprechend der IDSA-Leitlinie [16] klassifizierten wir SAB als „kompliziert“, wenn eine Endokarditis, dauerhaft implantiertes Fremdmaterial, septische Metastasen, positive Kontrollblutkulturen (prolongierte Bakteriämie) und/oder ein tiefliegender Fokus nachgewiesen wurde [17, 21]. Als tiefliegender Fokus galten Osteomyelitis, Spondylodiszitis, septische Arthritis oder Gelenkempyem sowie viszerale septische Herde. Die Ätiologie der Infektion wurde nach Friedmann et al. in „nosokomial“, „Gesundheitswesen-assoziiert“ (engl. health-care-associated) und „ambulant erworben“ unterteilt [8, 12]. Patienten, die innerhalb von 90 Tagen 2 SAB-Episoden aufwiesen, wurden als 1 Fall zusammengefasst und die zweite Episode als Rezidiv gewertet. Als adäquate Antibiotika wurden – bei im Resistogramm nachgewiesener Sensibilität – intravenöse Mono- oder Kombinationstherapien mit Flucloxacillin oder Cefazolin für MSSA bzw. Vancomycin, Linezolid oder Daptomycin (nicht bei pulmonalem Fokus) bei MRSA gewertet. Kombinationsantibiotika waren Fosfomycin (nur intravenös) und Rifampin

(oral oder intravenös). Eine adäquate orale Sequenztherapie erfolgte mit Cotrimoxazol gegebenenfalls in Kombination mit Rifampin.

Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie war die allgemeine Krankenhaussterblichkeit. Sekundäre Endpunkte waren 1.) das Auftreten eines Rezidivs (definiert als positive *S.-aureus*-Blutkultur nach einer negativen Kontrollblutkultur oder einer abgeschlossenen adäquaten Therapie), 2.) eine stationäre Wiederaufnahme innerhalb von 6 Monaten aufgrund eines Rezidivs oder von Spätkomplikationen der primären Infektion, 3.) Komplikationen (siehe Abschnitt „Variablen und Definitionen“), 4.) akutes Nierenversagen unter Vancomycin-Therapie nach RIFLE-Kriterien [2] und 5.) Organversagen definiert nach den Kriterien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft.

Statistische Analyse

Es wurden Patienten mit und ohne Konsil verglichen. Bei nominalen Daten wurde ein χ^2 - bzw. exakter Fisher-Test und bei numerischen Daten ein Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Weiterhin wurde die Anzahl der Patienten berechnet, die behandelt werden müssen, um einen Todesfall zu verhindern (engl. Number needed

► **Tab. 2** Primärer und sekundäre Endpunkte der Studie. Dargestellt sind absolute und relative Häufigkeiten, Odds-Ratio (OR) mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie p-Werte des Chi-Quadrat-Tests (falls nicht anders vermerkt).

Endpunkte	kein Konsil (n = 138)	Konsil (n = 159)	OR [95 %-KI]	p-Wert
primärer Endpunkt				
Krankenhaussterblichkeit	31 (22,5)	17 (10,7)	0,41 [0,22 – 0,79]	0,006
sekundäre Endpunkte				
Rezidive ¹	12 (8,7)	11 (6,9)	0,78 [0,33 – 1,83]	0,568
Wiederaufnahme	19 (13,8)	14 (8,8)	0,60 [0,29 – 1,26]	0,175
Organversagen ²	52 (37,7)	50 (31,4)	0,76 [0,47 – 1,23]	0,259
akutes Nierenversagen ³ unter Vancomycin	(n = 29) 3 (10,3)	(n = 35) 2 (5,7)	0,53 [0,08 – 3,38]	0,410 ⁴

¹ positive Blutkultur nach einer negativen Kontrollblutkultur oder abgeschlossener adäquater Therapie.

² nach Kriterien der Sepsis-Gesellschaft, Gabe von $\geq 0,1$ mg Noradrenalin intravenös.

³ gemäß RIFLE-Kriterien [2].

⁴ exakter Fisher-Test.

► **Tab. 3** Qualitätskriterien einer adäquaten Therapie. Dargestellt sind absolute und relative Häufigkeiten und p-Werte des Chi-Quadrat-Tests.

Qualitätskriterien	kein Konsil (n = 138)	Konsil (n = 159)	p-Wert
Erfüllung aller Qualitätskriterien (QK 1 – 5)	8 (5,8)	43 (27,0)	<0,001
Kontrollblutkulturen			
▪ innerhalb von 2 – 4 Tagen (QK 1)	46 (33,3)	99 (62,3)	<0,001
▪ später	23 (16,7)	42 (26,4)	0,043
▪ keine abgenommen	69 (50,0)	18 (11,3)	<0,001
Entfernung von infizierten Fremdkörpern	n = 35	n = 49	
▪ innerhalb von 72 Stunden (QK 2)	6 (17,1)	21 (42,9)	0,013
▪ später	7 (20,0)	6 (12,2)	0,333
▪ kein Fremdkörper vorhanden	22 (62,9)	22 (44,9)	0,104
TEE im Verlauf ¹ (QK 3)	27 (19,6)	90 (56,6)	<0,001
Antibiotikatherapie			
Blutspiegelmessung bei Vancomycin-Therapie einer MRSA-Bakteriämie (QK 4)	(n = 8) 7 (87,5)	(n = 7) 7 (100)	0,333
adäquates Antibiotikum ² erhalten	42 (30,4)	133 (83,6)	<0,001
Therapie mit Flucloxacillin oder Cefazolin intravenös bei MSSA-Bakteriämie (QK 5)	(n = 123) 33 (26,8)	(n = 148) 123 (77,4)	<0,001

¹ an Tag –3 bis 21 der positiven Blutkultur.

² bei MSSA-Bakteriämie Flucloxacillin oder Cefazolin intravenös; bei MRSA-Bakteriämie Vancomycin, Daptomycin (außer bei Fokus Lunge), Linezolid intravenös oder Teicoplanin.

to treat). Eine Sensitivitätsanalyse wurde für den primären und die sekundären Endpunkte unter Ausschluss von Patienten mit polymikrobieller Bakteriämie durchgeführt (► **eTab. 2**).

Zur Untersuchung des Einflusses der erhobenen Variablen auf die Krankenhaussterblichkeit wurde zunächst eine einfache logistische Regression durchgeführt. Basierend auf diesen Ergebnissen

wurde eine multiple logistische Regression durchgeführt, um den Zusammenhang von der Krankenhaussterblichkeit und der Durchführung von Konsilen zu untersuchen. Dieses Modell wurde für Alter und Geschlecht sowie für die Variablen adjustiert, die in der einfachen logistischen Regressionsanalyse eine Assoziation mit der Krankenhaussterblichkeit zeigten, aber weder Blutwerte noch

► **Tab. 4** Untersuchung möglicher Einflussgrößen auf die Krankenhaussterblichkeit. Dargestellt sind Odds-Ratio (OR) mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) und zugehörigem p-Wert der multiplen logistischen Regression unter Einbezug aller Einflussgrößen. Referenz bei den binären nominalen Variablen ist jeweils „nein“.

Einflussgrößen (n = 297)	OR	[95 %-KI]	p-Wert
Konsil	0,27	[0,12 – 0,64]	0,003
Charlson-Score	1,43	[1,19 – 1,71]	< 0,001
komplizierte SAB	3,46	[1,39 – 8,61]	0,008
Organdysfunktion	6,39	[2,78 – 14,67]	< 0,001
polymikrobielle SAB	6,92	[2,01 – 23,80]	0,002
Endokarditis	–	–	0,025
	nein (Referenzwert)	–	–
	ja	[1,03 – 10,59]	0,045
	nicht untersucht	[0,26 – 1,78]	0,432
Alter [Jahre]	1,03	[1,00 – 1,06]	0,058
Geschlecht (Referenzwert männlich)	1,25	[0,55 – 2,86]	0,592
MRSA	1,75	[0,59 – 5,19]	0,314

Qualitätsindikatoren waren. Als Sensitivitätsanalyse wurde ein weiteres Modell betrachtet, um – bis zu einem gewissen Grad – den Einfluss einer Nicht-Linearität bei Alter und Charlson-Score zu untersuchen. Hierzu wurde das multiple logistische Regressionsmodell um die quadratischen Terme dieser beiden Größen erweitert. Ferner wurde als Sensitivitätsanalyse die 28-Tage-Sterblichkeit für Patienten mit und ohne Konsil mittels einfacher Cox-Regression verglichen und die dazugehörigen Kaplan-Meier-Schätzer grafisch dargestellt. Für diesen Vergleich wurden Patienten, die vor dem 28. Tag nach der ersten positiven Blutkultur entlassen worden waren, am Tag der Entlassung zensiert, wenn im Verlauf kein weiterer Krankenhausaufenthalt dokumentiert wurde.

Patienten wurden von einzelnen Auswertungen ausgeschlossen, wenn sie fehlende Werte bei den betrachteten Variablen aufwiesen. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgesetzt. Es erfolgte keine Korrektur für multiple Vergleiche. Es werden Effektschätzer, die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle (KI) und p-Werte berichtet. Mit SAS 9.4 wurden sowohl Berechnungen zur statistischen Power als auch die Berechnung des 95 %-KI für die Number needed to treat basierend auf dem Wilson-Score-Intervall mit Kontinuitätskorrektur [18] (SAS-Programm aus [3]) durchgeführt. Die übrigen Analysen wurden mittels SPSS (Version 23.0) durchgeführt.

Ergebnisse

Patientenkollektiv

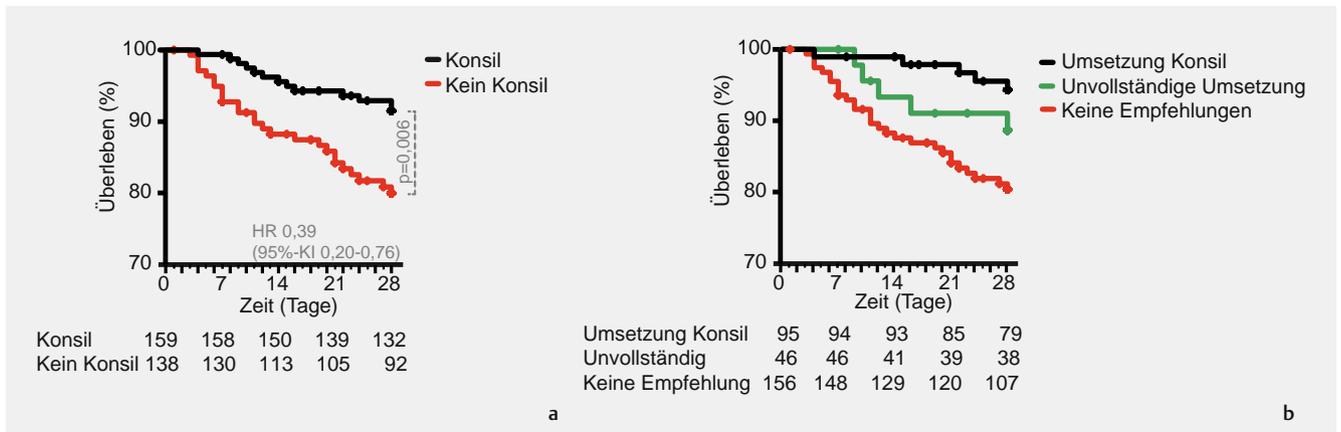
Im Beobachtungszeitraum wurde bei 330 Patienten eine SAB diagnostiziert. Von diesen erfüllten 297 die Einschlusskriterien. Gründe für den Ausschluss waren: Entlassung, Verlegung oder Tod vor Erhalt der mikrobiologischen Untersuchungsergebnisse bzw. Versterben innerhalb der ersten 48 Stunden nach Blutkulturentnahme (n = 28) und Übernahme des Patienten aus einem an-

deren Krankenhaus nach bereits begonnener Therapie der SAB (n = 2). Bei 3 weiteren Patienten war aufgrund fehlender Akten keine Aufnahme in die Studie möglich. Demografische Daten der Patienten sind in ► **Tab. 1** aufgeführt. Bei 159 (53,5 %) Patienten wurde ein infektiologisches Konsil und bei 138 (46,5 %) kein Konsil durchgeführt. Die beiden Gruppen unterschieden sich geringfügig: Bei Konsil-Patienten lagen häufiger intrakardiale Fremdkörper vor (29 % vs. 17 %; p = 0,019) und die SAB wurde häufiger als kompliziert eingestuft (59 % vs. 44 %; p = 0,010). Weiterhin wurden in der Konsil-Gruppe häufiger Infektionsherde identifiziert (58 % vs. 44 %; p = 0,019). Die häufigsten Infektionsfokusse waren infizierte, zentrale oder periphere intravasale Katheter sowie Wund- und Weichteilinfektionen. Bei Patienten ohne Konsil wurde häufiger eine Pneumonie diagnostiziert (12 % vs. 4 %; p = 0,006). Insgesamt mussten sie häufiger intensivmedizinisch behandelt werden (25 % vs. 13 %; p = 0,011). Die mediane Liegedauer bei Patienten mit Konsil war länger (29 vs. 20 Tage; p < 0,001).

Einzelne Manifestationen der SAB sind in (► **eTab. 1** und Antibiotika-Resistenzen der *S.-aureus*-Isolate in (► **eTab. 3** aufgezeigt. Bei 6,4 % der Bakteriämien wurde mindestens eine weitere Bakterienspezies nachgewiesen, von denen *Enterococcus faecalis* und *Escherichia coli* die häufigsten waren (Daten nicht gezeigt).

Krankenhaussterblichkeit

Im multiplen logistischen Regressionsmodell zeigte sich, dass infektiologische Konsile mit einer niedrigeren Krankenhaussterblichkeit (Odds-Ratio (OR) = 0,27 [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,12 – 0,64], ► **Tab. 4**) assoziiert waren. Die Number Needed to Treat, also die Anzahl der Patienten, die ein Konsil erhalten müssen, damit ein intrahospitaler Todesfall verhindert werden kann, betrug somit 9 [95 %-KI: 5 – 30]. Weiterhin konnte mittels multipler logistischer Regression auch ein Zusammenhang der Sterblichkeit mit dem Charlson-Komorbiditäts-Index (OR = 1,43 [95 %-KI: 1,19 – 1,71]), dem Vorliegen einer polymikrobiellen Bakteriä-



► **Abb. 1 a** Kaplan-Meier-Schätzer des 28-Tage-Überlebens von Patienten mit SAB in Abhängigkeit vom Erhalt eines infektiologischen Konsils („Konsil“, „kein Konsil“). Patienten unter Beobachtung sind für beide Gruppen angegeben. Die Hazard-Ratio (HR; Referenzkategorie: „kein Konsil“) mit dem dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervall sowie dem p-Wert der einfachen Cox-Regression sind gegeben. **b** Kaplan-Meier-Schätzer des 28-Tage-Überlebens von Patienten mit SAB in Abhängigkeit vom Erhalt eines infektiologischen Konsils und der Umsetzung der im Konsil gegebenen Empfehlungen. Patienten unter Beobachtung sind für alle Gruppen angegeben. Die Gruppe „keine Empfehlung“ bezeichnet Patienten ohne Konsil sowie Patienten, bei welchen keine Empfehlungen dokumentiert wurden. Patienten, bei denen keine der Empfehlungen umgesetzt wurde, sind in der Gruppe „unvollständige Umsetzung“ enthalten.

mie (OR = 6,92 [95 %-KI: 2,01 – 23,80]), einer Endokarditis (OR = 3,30 [95 %-KI: 1,03 – 10,59]), einer komplizierten Bakteriämie (OR = 3,46 [95 %-KI: 1,39 – 8,61]) und dem Auftreten von Organversagen (OR = 6,39 [95 %-KI: 2,78 – 14,67]) nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der einfachen logistischen Regression sind in ► **eTab. 6** aufgeführt.

Die Beobachtungen zur Krankenhaussterblichkeit wurden von den Sensitivitätsanalysen unterstützt. In der Überlebenszeitanalyse konnte eine Assoziation zwischen 28-Tage-Sterblichkeit und der Durchführung von Konsilen gezeigt werden (Hazard-Ratio = 0,39 [95 %-KI: 0,20 – 0,76], ► **Abb. 1a**). Dabei wurde beobachtet, dass die vollständige Umsetzung aller empfohlenen Maßnahmen mit der niedrigsten Krankenhaussterblichkeit einherging (► **Abb. 1b**). Eine Übersicht über die Art der Umsetzung zeigt ► **eTab. 5**. In der Sensitivitätsanalyse, die nur Patienten ohne polymikrobielle Bakteriämien enthielt (► **eTab. 2**), und in jener, die das erweiterte multiple logistische Regressionsmodell beinhaltet (► **eTab. 7**), war ein besseres Überleben von Patienten ebenso mit der Durchführung eines Konsils assoziiert.

Qualitätsindikatoren

Die in den Konsilen abgegebenen Empfehlungen wurden in 67 % der Fälle umgesetzt (► **Abb. 1b**, ► **eTab. 5**). Es zeigte sich, dass die Durchführung von infektiologischen Konsilen mit einer erhöhten Rate an Kontrollblutkulturen innerhalb von 2–4 Tagen, transösophagealen Echokardiografien (TEE), frühzeitiger (innerhalb von 72 Stunden) Entfernung infizierter Fremdkörper und adäquater Antibiotikatherapie bei MSSA/MRSA assoziiert war (► **Tab. 3**). In der Konsil-Gruppe war sowohl die Dauer der intravenösen als auch die der gesamten Antibiotikatherapie länger (► **eTab. 4**).

Sekundäre Endpunkte

Für die sekundären Endpunkte (Rezidive, stationäre Wiederaufnahmen, Organversagen und akutes Nierenversagen durch Van-

comycin) konnte kein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Konsil nachgewiesen werden (► **Tab. 2**). Betrachtet man die statistische Power für die sekundären Endpunkte, so kann man von der erreichten Fallzahl ausgehen. Für eine Stichprobengröße von 64 mit vorliegenden unbalancierten Gruppengrößen hätte der χ^2 - bzw. der exakte Fisher-Test eine statistische Power von unter 20 % und für eine Stichprobengröße von 297 eine von unter 70 % ergeben müssen, um einen Unterschied von 10 %, der in Studien mit schweren Infektionen als minimal klinisch relevant erachtet wurde, nachzuweisen.

Diskussion

Die *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie (SAB) ist eine in Häufigkeit und Schwere unterschätzte Infektion, die Patienten aller Fachdisziplinen betrifft (► **Tab. 1**). Hinsichtlich des Verlaufs, der Komplikationen und der Behandlung unterscheidet sich die SAB wesentlich von Blutstrominfektionen durch andere Erreger. Retrospektive Daten zeigen einen Zusammenhang zwischen der Implementierung bzw. Umsetzung evidenzbasierter Maßnahmenbündel und verbesserten Behandlungsergebnissen der Patienten [17]. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Einbindung klinischer Infektiologen im Rahmen eines Konsils die Adhärenz an Therapieleitlinien verbessern kann [28, 29].

In dieser retrospektiven, monozentrischen Studie haben wir den Zusammenhang des infektiologischen Konsil-Dienstes mit dem Überleben von Patienten mit SAB am UKJ untersucht. Wir konnten eine Assoziation zwischen geringerer Krankenhaussterblichkeit von Patienten mit SAB und Durchführung infektiologischer Konsile zeigen. Die Sterblichkeit lag mit Konsil bei 11 % und ohne bei 23 %. Die Number Needed to Treat, also die Anzahl der Patienten, die ein Konsil erhalten müssen, um einen intrahospitalen Todesfall zu verhindern, betrug in unserem Patientenkollektiv 9 [95 %-KI: 5 – 30].

Um systematische Fehler zu vermeiden, wurden unabhängige Einflussfaktoren auf die Sterblichkeit im untersuchten Patientenkollektiv ermittelt (► **Tab. 4**). Zu diesen zählten – neben dem infektiologischen Konsil – Komorbiditäten, polymikrobielle Bakteriämien und Krankheitsschwere (Organversagen). Diese Einflussgrößen waren in den beiden Gruppen gleich verteilt (► **Tab. 1, 2**). Ein weiterer Parameter mit signifikantem Einfluss auf die Krankenhaussterblichkeit war das Vorliegen einer „komplizierten“ SAB; diese fanden sich häufiger in der Konsil-Gruppe. Im untersuchten Patientenkollektiv wurde insgesamt bei 10 % eine Endokarditis und bei jeweils 5 % ein/e Abszess/Weichteilinfektion bzw. Osteomyelitis/Spondylodiszitis diagnostiziert. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass der häufigere Nachweis von Manifestationen in der Konsil-Gruppe auf die intensivierete Diagnostik zurückzuführen ist (► **eTab. 1**). Ein solcher Nachweis ist sowohl für die Prognose als auch das Management der SAB von Relevanz. Dies betrifft insbesondere die Art und Dauer der Antibiotikatherapie sowie die Möglichkeit einer chirurgischen Intervention.

Die Antibiotikatherapie war bei den Patienten mit Konsil insgesamt häufiger adäquat und wurde – entsprechend der evidenzbasierten Empfehlung – über einen längeren Zeitraum durchgeführt (► **eTab. 4**). Dies zeigte sich vor allem bei „komplizierten“ SAB, die in der Konsil-Gruppe im Median 9 Tage länger therapiert wurden. Eine Oralisierung der Antibiotikatherapie bei SAB wird kontrovers diskutiert und ist Gegenstand aktueller Studien. Bei Vorliegen einer Endokarditis raten Leitlinien von der Oralisierung ab. Durch die längere Therapiedauer erklärt sich auch die im Median 9 Tage längere Liegezeit der Konsil-Patienten. Um bei diesem Vergleich einen möglichen Bias durch die niedrigere Letalitätsrate bei Patienten mit Konsil zu eliminieren, wurden Patienten, die während des Krankenhausaufenthalts verstarben, beim Vergleich der Liegezeit ausgeschlossen.

Limitationen dieser Arbeit begründen sich im retrospektiven und monozentrischen Design. Die Patienten konnten daher nicht über einen längeren Zeitraum nachverfolgt werden und die Erfassung von Wiederaufnahme und damit auch eines Rezidivs war auf unser Zentrum beschränkt.

Unsere Daten werden durch andere retrospektive Studien gestützt, die ebenfalls belegen, dass infektiologische Konsile bei Patienten mit SAB das Behandlungsergebnis verbessern [17, 28]. Diese gesicherte Erkenntnis steht in Kontrast zur derzeitigen Versorgungsrealität, die durch einen Mangel adäquat ausgebildeter Infektiologen gekennzeichnet ist. Die SAB ist mit einer hohen Inzidenz und Letalität assoziiert und kann keinem Organ-bezogenen Fachgebiet zugeordnet werden, da sie prinzipiell in allen Bereichen auftreten kann. Daher zeigt die SAB exemplarisch, welchen Beitrag ein infektiologischer, abteilungsübergreifender Konsildienst, der an größeren Häusern vorgehalten oder implementiert werden sollte, zur Patientensicherheit leisten kann. Allerdings sind SAB auch an kleineren Häusern zu erwarten. Hier könnten Antibiotic-Stewardship-geschulte Ärzte, wie sie inzwischen vom Gesetzgeber für jedes Haus gefordert werden, SAB-Konsile übernehmen [20].

Inwiefern sich die beobachteten Effekte auch für kleinere Häuser mithilfe von telefonischen Konsilen erreichen lassen, wird gerade durch die BMBF-geförderte „Studie zum Nutzen eines landesweiten Beratungsprogramms zur Verbesserung der Ergebnisse bei

Patienten mit *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie (SUPPORT)“ (DKRS 00 010 135) untersucht [30].

KERNAUSSAGEN

- Infektiologische Konsile steigern die Adhärenz an Behandlungsleitlinien und sind mit einem besseren Überleben von Patienten mit *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie (SAB) assoziiert.
- Die vollständige Umsetzung aller im infektiologischen Konsil empfohlenen Maßnahmen war mit der niedrigsten Krankenhaussterblichkeit assoziiert.

ABKÜRZUNGEN

HR	Hazard-Ratio
KI	Konfidenzintervall
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	Methicillin-sensibler <i>Staphylococcus aureus</i>
OR	Odds-Ratio
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SAB	<i>Staphylococcus-aureus</i> -Bakteriämie
TEE	transösophageale Echokardiografie
UKJ	Universitätsklinikum Jena

Interessenkonflikt

AK und MK geben keine Interessenkonflikte an.
 SW hat Vortragshonorare von MSD und Infectopharm erhalten.
 SH hat Vortragshonorare von Pfizer, MSD, Infectopharm und Astra Zeneca erhalten.
 CF gibt an, Vortragshonorare von Pfizer, MSD, Basilea und Gilead erhalten zu haben.
 MP hat an nationalen und internationalen Advisory-Boards von Pfizer, Novartis, Basilea, Infectopharm und Cubist teilgenommen und Vortragshonorare dieser Firmen erhalten. Das Integrierte Forschungs- und Behandlungszentrum „Sepsis und Sepsisfolgen“ am Universitätsklinikum Jena wird durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF, Förderkennzeichen 01EO1502) gefördert.

Danksagung

Die Arbeit wurde durch eine Förderung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung unterstützt (Fördernummer 01KI1501 und 01EO1502).

Literatur

- [1] Asgeirsson H, Kristjansson M, Kristinsson KG et al. *Staphylococcus aureus* bacteraemia – Nationwide assessment of treatment adequacy and outcome. *J Infect* 2011; 62: 339–346
- [2] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8: R204–R212
- [3] Bender R. Calculating confidence intervals for the number needed to treat. *Control Clin Trials* 2001; 22: 102–110

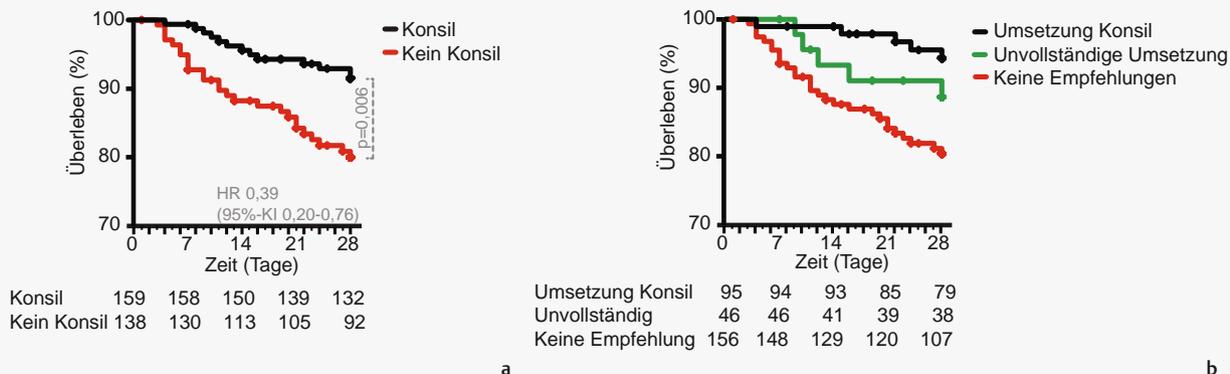
- [4] Benfield T, Espersen F, Frimodt-Moller N et al. Increasing incidence but decreasing in-hospital mortality of adult *Staphylococcus aureus* bacteraemia between 1981 and 2000. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 257–263
- [5] Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases* 1987; 40: 373–383
- [6] El Atrouni WI, Knoll BM, Lahr BD et al. Temporal trends in the incidence of *Staphylococcus aureus* bacteremia in Olmsted County, Minnesota, 1998 to 2005: a population-based study. *Clin Infect Dis* 2009; 49: e130–e138
- [7] Fowler VG Jr, Sanders LL, Sexton DJ et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 478–486
- [8] Friedman ND, Kaye KS, Stout JE et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002; 137: 791–797
- [9] Gotland N, Uhre ML, Mejer N et al. Long-term mortality and causes of death associated with *Staphylococcus aureus* bacteremia. A matched cohort study. *The J Infect* 2016; 73: 346–357
- [10] Kaasch AJ, Rieg S, Hellmich M et al. Differential time to positivity is not predictive for central line-related *Staphylococcus aureus* bloodstream infection in routine clinical care. *J Infect* 2014; 68: 58–61
- [11] Kern WV. Management of *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis: progresses and challenges. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23: 346–358
- [12] Klevens RM, Morrison MA, Nadle J et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* 2007; 298: 1763–1771
- [13] Laupland KB, Lyytikäinen O, Sogaard M et al. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a multinational population-based surveillance study. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: 465–471
- [14] Lenz R, Leal JR, Church DL et al. The distinct category of healthcare associated bloodstream infections. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 85
- [15] Lesens O, Methlin C, Hansmann Y et al. Role of comorbidity in mortality related to *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective study using the Charlson weighted index of comorbidity. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 890–896
- [16] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 285–292
- [17] Lopez-Cortes LE, Del Toro MD, Galvez-Acebal J et al. Impact of an evidence-based bundle intervention in the quality-of-care management and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1225–1233
- [18] Newcombe RG. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Stat Med* 1998; 17: 873–890
- [19] Nguyen CT, Gandhi T, Chenoweth C et al. Impact of an antimicrobial stewardship-led intervention for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a quasi-experimental study. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 3390–3396
- [20] Pletz MW, Tacconelli E, Welte T. Antibiotic Stewardship 2.0. Individualization of therapy. *Internist (Berl)* 2017; 58: 657–665
- [21] Rieg S, Kern WV. Die nosokomiale *Staphylococcus aureus*-Bakteriämie. *Krankenhaushygiene up2date* 2011; 6: 261–274
- [22] Rieg S, Peyerl-Hoffmann G, de With K et al. Mortality of *S. aureus* bacteremia and infectious diseases specialist consultation—a study of 521 patients in Germany. *J Infect* 2009; 59: 232–239
- [23] Saunderson RB, Gouliouris T, Nickerson EK et al. Impact of routine bedside infectious disease consultation on clinical management and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteraemia in adults. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 779–785
- [24] Schmitz RP, Rissner F, Brunkhorst FM. The Thuringian registry for bloodstream infections, antibiotic resistance and the practice of blood culture sampling—AlertsNet. *Intern J Antimicrobiol Agent* 2015; 46: Suppl 1 S5–S9
- [25] Seifert H, Abele-Horn M, Fätkenheuer G et al. MiQ Blutkulturdiagnostik Sepsis, Endokarditis, Katheterinfektionen, Teil I; 2007
- [26] Seifert H, Wisplinghoff H, Kaasch A et al. Epidemiology, course and prognosis of *Staphylococcus aureus* bacteremia—Preliminary results from the INSTINCT (INvasive *Staphylococcus aureus* Infection Cohort) cohort. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 340–345
- [27] Tong SY, Davis JS, Eichenberger E et al. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev* 2015; 28: 603–661
- [28] Townsend J, Pelletier J, Peterson G et al. Quality Improvement of *Staphylococcus aureus* Bacteremia Management and Predictors of Relapse-free Survival. *Am J Med* 2016; 129: 195–203
- [29] Vogel M, Schmitz RP, Hagel S et al. Infectious disease consultation for *Staphylococcus aureus* bacteremia – A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2015; 72: 19–28
- [30] Weis S, Hagel S, Schmitz RP et al. Study on the utility of a statewide counselling programme for improving mortality outcomes of patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia in Thuringia (SUPPORT): a study protocol of a cluster-randomised crossover trial. *BMJ Open* 2017; 7: e013976
- [31] Weis S, Kaasch AJ, Rieg S et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia – a distinct entity. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140: 982–989

ERRATUM

Infektiologische Konsile bei Patienten mit *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie – eine retrospektive Beobachtungsstudie am Universitätsklinikum Jena

Kimmig A, Weis S, Hagel S et al. Dtsch Med Wochenschr 2018; 143: e179 – e187. doi: <https://doi.org/10.1055/a-0653-7826>

Im oben genannten Artikel wurde eine fehlerhafte Version der Abb. 1a und b veröffentlicht. Richtig ist:



► **Abb. 1 a** Kaplan-Meier-Schätzer des 28-Tage-Überlebens von Patienten mit SAB in Abhängigkeit vom Erhalt eines infektiologischen Konsils („Konsil“, „kein Konsil“). Patienten unter Beobachtung sind für beide Gruppen angegeben. Die Hazard-Ratio (HR; Referenzkategorie: „kein Konsil“) mit dem dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervall sowie dem p-Wert der einfachen Cox-Regression sind gegeben. **b** Kaplan-Meier-Schätzer des 28-Tage-Überlebens von Patienten mit SAB in Abhängigkeit vom Erhalt eines infektiologischen Konsils und der Umsetzung der im Konsil gegebenen Empfehlungen. Patienten unter Beobachtung sind für alle Gruppen angegeben. Die Gruppe „keine Empfehlung“ bezeichnet Patienten ohne Konsil sowie Patienten, bei welchen keine Empfehlungen dokumentiert wurden. Patienten, bei denen keine der Empfehlungen umgesetzt wurde, sind in der Gruppe „unvollständige Umsetzung“ enthalten.