

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

*Deskriptive, systematische Auswertung von Qualitätsindikatoren
im Management der Staphylococcus aureus Bakteriämie (StauB)
am Klinikum der Universität München*

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Liane Agnes Klimmt-Oehmen

aus
Völklingen

Jahr
2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Johannes Bogner

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Andreas Wieser

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Alexandra Weber

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.01.2023

Eidesstattliche Versicherung

Klimmt-Oehmen, Liane Agnes

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Deskriptive, systematische Auswertung von Qualitätsindikatoren im Management der Staphylococcus aureus Bakteriämie (StauB) am Klinikum der Universität München

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 24.1.23

Liane Klimmt-Oehmen

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Danksagung

An erster Stelle gilt mein herzlichster Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. Johannes Bogner, der mir diese interessante sowie spannende Arbeit im Gebiet der Infektiologie ermöglichte und mich mit großer fachlicher Kompetenz, Geduld und Motivation begleitete. Er wird mir als Arzt und Mensch immer Inspiration und Vorbild sein.

Ein herzliches Dankeschön geht an Dr. Alexandra Weber, die meine Arbeit mit Geduld und wertvollem Rat mitbetreut hat.

Ein ebenso herzliches Danke möchte ich allen sagen, die auf irgendeine Weise zum Gelingen dieser Doktorarbeit beigetragen haben, darunter

- Das Team der Infektiologie INN und das ABS Team GH, die mich sehr hilfsbereit empfangen haben, insbesondere PD Dr. Ulrich Seybold, Prof. Dr. Rika Draenert, Dr. Jette Jung.
- Das Promotionsprogramm für Klinische Pharmazie mit allen Verantwortlichen, insbesondere Dr. Cornelia Vetter-Kerkhoff, PD Dr. Hanna Mannell, für die Möglichkeit zur Teilnahme an Seminaren, Vorträgen, Gesprächen etc. Sie trugen viel zum Erlernen des wissenschaftlichen Arbeitens bei.
- Dr. Alexander Crispin am EPI Großhadern für seine gute strukturelle Beratung.
- Frau Vivian Würf M.A. für die immer ermutigende Hilfe in computertechnischen Fragen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Ehemann, meiner Familie und meinen Freunden, die mich oft entbehren mussten, jedoch in vielerlei Hinsicht eine unschätzbare Unterstützung waren und mich Durchhalten ließen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1. Einleitung	5
1.1. Hintergrund zur Staphylococcus aureus Bakteriämie	5
1.1.1. Der Erreger S. aureus.....	6
1.1.2. Geschichtliches und Epidemiologie.....	7
1.1.3. Diagnostik	9
1.1.3.1. Symptome bei S. aureus Infektion allgemein	9
1.1.3.2. Symptome bei S. aureus – Bakteriämie (SAB)	10
1.1.3.3. Schwere Verläufe der SAB: Sepsis und Endokarditis	10
1.1.3.4. Klassifikation der S. aureus Bakteriämie:- Kompliziert versus Unkompliziert...	13
1.1.3.5. Infektionswege.....	14
1.1.3.6. Risikogruppen	14
1.1.4. Behandlungsempfehlungen	14
1.1.4.1. Management.....	15
1.1.4.2. Therapie.....	15
1.1.4.3. Infektiologisches Konsil	16
1.1.5. Forschungsbedarf	17
1.2. Studienziele und Hypothesen	17
1.2.1. Studienziele.....	17
1.2.2. Hypothesen	18
1.2.3. Spezifische Ziele.....	18
2. Patienten - Daten und Methoden.....	18
2.1. Studiendesign.....	18
2.2. Patienten	19
2.3. Ethikvotum	19
2.4. Erhobene Daten	19
2.5. Follow up.....	21
2.6. Vorgehensweise bezüglich der Patientendaten	22
3. Ergebnisse	23
3.1. Patientencharakteristika	23

3.1.1. Risikofaktoren nach Charlson Comorbidity Index	24
3.1.2. Fachbereiche der Behandlung	26
3.1.3. Herkunft der Infektion (Definition s. Methoden 2.4.)	26
3.2. SAB spezifische Merkmale	26
3.3. Fremdmaterial und Infektionsfocus	27
3.3.1. Fremdmaterial	27
3.3.3. Weitere mögliche Eintrittspforten	29
3.4. Klinische Zeichen der Besserung	30
3.5. Management: Ärztliche Compliance mit der Behandlungsempfehlung	31
3.5.1. Diagnostik	31
3.5.1.1. Blutkultur	31
3.5.1.2. Infektiöse Endokarditis (IE)	32
3.5.1.3. Focus und Behandlung	33
3.5.2. Antibiotika - Therapie	34
3.5.2.1. Patienten mit Infektiöser Endokarditis (IE)	36
3.5.3. Durchführung eines Infektions-Konsils	38
3.5.4. Dokumentation der Checkliste	39
3.5.5. Dokumentation der Qualitätsindikatoren (QI) im Arztbrief	39
3.5.5.1. Dokumentation im Arztbrief mit Gesamtpunkten	40
3.5.6. Ärztliche Compliance im Vergleich	40
3.6. Outcome	40
3.6.1. Letalität / Gesamtüberleben	40
3.6.2. Vergleich verstorbener und überlebender Patienten	41
3.6.3. Altersverteilung und Letalität	43
3.6.4. Outcome im Vergleich: Behandlung mit Konsil versus ohne Konsil	43
3.6.4.1. Outcome Konsil nach einem Jahr	44
3.6.5. Überprüfung der Hypothesen	46
3.7. Follow up	51
3.7.1. Rezidive	51
3.7.2. Fragebogen, Patientenkontakt	51
3.7.2.1. Weiteres Befinden	52
3.7.2.2 Zufriedenheit mit der Klinikbehandlung	52
3.7.2.3. Weitere Therapieempfehlung laut Arztbrief	52
3.7.2.4. Antibiotikaeinnahme aktuell	52
3.7.2.5. Wiederholter Klinik- / Reha- Aufenthalt	52

4. Wissenschaftliche Diskussion	53
4.1. Hypothesen bestätigt versus nicht bestätigt.....	65
4.2. Limitationen und Stärken	66
4.3. Schlussfolgerungen, Ausblick.....	67
5. Zusammenfassung.....	70
6. Literaturverzeichnis	72
7. Anhang	74
7.1. Tabellen (1,6,14) und Abbildungen (3,4,9-11,13-17)	74
7.2. SOP-Konsensus Empfehlung.....	81
7.3. Checkliste zu SAB („StauB“ am Klinikum der Universität)	83
7.4. Charlson-Comorbidity-Index Erfassungsbogen.....	84
7.5. Follow-up Fragebogen	85
8. Abbildungsverzeichnis	87
9. Tabellenverzeichnis	88
10. Lebenslauf	89

Abkürzungsverzeichnis

AB 1	Antibiotikatherapie 1- kalkuliert
AB 2	Antibiotikatherapie 2- gezielt
ABS	Antibiotic Stewardship
BK	Blutkultur
BMI	Body Mass Index (kg/m ²) Maß für Körpergewicht/Größe
CA-SA	Community acquired, ambulant erworbene SA Infektion
CCI	Charlson Comorbidity Index
CRP	C-Reaktives Protein, Entzündungsparameter im Blut
CT	Computertomographie
d	Tag(e)
FM	Fremdmaterial
GH	LMU Klinikum Campus Großhadern
HA-SA	Hospital acquired, nosokomial erworbene SA Infektion (Herkunft)
HC-SA	Health-care associated, im Zusammenhang mit dem Gesundheitswesen
ICU	Intensive Care Unit, Intensivstation
IE	Infektiöse Endokarditis

INN	LMU Klinikum Campus Innenstadt
J	Jahr(e)
KAS	Klinisches Arbeitsplatz System
KUM-SAB-	Staphylococcus aureus Bakteriämie Projekt des Klinikums der Universität
LAMP	Klinikinternes Daten System
LMU Klinikum	Klinikum der Universität München
LVAD	Left Ventricular Assist Device, Kardiales Hilfssystem, Kunstherz
MRSA	Methicillin resistenter Staphylokokkus aureus
MRT	Magnetresonanztomographie
MSSA	Methicillin sensibler Staphylokokkus aureus
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie, Bildgebungsverfahren
QI	Qualitätsindikator(en)
SA	Staphylococcus aureus
SAB	Staphylococcus aureus Bakteriämie
SHA	Sorian Health Archive (Elektronische Patientenakte)
SOP	Standard Operating Procedure, LMU Klinikum interne Empfehlung
StauB	Staphylococcus aureus Bakteriämie (LMU Klinikum intern)
TEE	Transoesophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie

Hinweis für alle Leserinnen und Leser:

Der männliche Ausdruck „der Patient, die Patienten“ wurde im Text für beide Geschlechter gleich verwendet, zugunsten eines erleichterten Schreib- und Leseflusses.

Ich bitte alle weiblichen Leserinnen um Verständnis und sich ebenso angesprochen zu fühlen.

Vorbemerkung zur Namensgebung:

Im Klinikum der Universität München (LMU Klinikum – synonym verwendet) wurde intern der Name „**StauB**“ für die Staphylococcus aureus Bakteriämie definiert, um eine Verwechslung mit dem neurologischen Kürzel SAB für Subarachnoidalblutung zu vermeiden. Daher erscheint der Name auch im Titel dieser Dissertation, wird im folgenden Text jedoch durch die international gängige Abkürzung für die Staphylococcus aureus Bakteriämie „**SAB**“ ersetzt

1. Einleitung

1.1. Hintergrund zur Staphylococcus aureus Bakteriämie

Die Staphylococcus aureus Bakteriämie (SAB) ist eine schwere und langwierig zu therapierende Erkrankung. Das erhöhte Sterblichkeitsrisiko von 20-40%¹ ist unter anderem abhängig von Alter und Komorbiditäten des Patienten, dem Vorliegen von komplizierenden Faktoren oder multiresistenter Organismen und dem zeitlichen und therapeutischen Vorgehen nach Diagnosestellung¹.

Die SAB entsteht durch Eindringen von Staphylococcus aureus (SA) in die Blutbahn. Bereits eine einzelne positive Blutkultur ist klinisch bedeutsam, da hier nur selten eine Kontamination vorliegt. Üblicherweise werden zwei Sets von Blutkulturen abgenommen und kultiviert. Sehr häufig sind dann auch beide Sets positiv. Die SAB und die daraus möglicherweise resultierende Sepsis mit septischem Schock ist eine schwere Komplikation einer S. aureus Infektion.

Durch hämatogene Streuung der Erreger können an verschiedenen Geweben im Körper sekundäre, metastatische Herde und Abszesse entstehen, sowie bereits vorhandene implantierte Fremdmaterialien durch Biofilmbildung dauerhaft besiedelt werden.

Durch die Ausbildung verschiedenster Resistenzmechanismen ist SA in der Lage intrazellulär teilweise unbemerkt einige Zeit zu überleben und vielen Antibiotika Therapien zu widerstehen². Eine Infektion mit SA kann in allen Altersstufen vorkommen und kann alle Organsysteme des Körpers betreffen.

Etwa 30% aller Patienten³ entwickeln durch die SAB Komplikationen wie Endokarditis, Pneumonie, Osteomyelitis, Spondylodiszitis, Meningitis, Sepsis, Toxic Shock Syndrom und weitere lebensbedrohliche Zustände.

Für die Therapie ist essentiell, die Eintrittspforte bzw. alle möglichen Eintrittspforten rasch zu erkennen, zu sanieren, eine gezielte Antibiotikabehandlung zu beginnen und diese ausreichend lange durchzuführen.

Nach dem Grundsatz von Paul Ehrlich im Jahre 1910 zur Behandlung jeglicher Infektionen „Frapper fort et Frapper vite, – „Hit early and Hit hard“, ist es bei der SAB erforderlich, möglichst rasch eine gegen Staphylokokken hoch effektive optimale antibiotische Therapie zu starten⁴.

Die in den letzten Jahrzehnten weiterhin steigenden Antibiotikaresistenzen, die Diversität der Erreger und die Schwere der Krankheitsverläufe erfordern verbesserte Behandlungsstrategien, die eine möglichst gute Prognose für die Patienten erzielen.

In den USA schließen sich infektiologisch geschulte Ärzte, Mikrobiologen, und Apotheker seit den 00-er Jahren zu Antibiotic Stewardship Teams (ABS) zusammen. Seit etwa 2009 geschieht dies auch in Deutschland und Österreich. Ein Ziel ist die Aufstellung von Behandlungsrichtlinien für einen verbesserten Umgang mit Antibiotika in Art, Dosierung sowie Therapiedauer, um die hohen Resistenzraten und die hohen Kosten der Antiinfektiva zu reduzieren⁴ und vermehrt Infektionskonsile zur Beratung für die optimale Behandlung von Patienten mit Infektionen in den unterschiedlichen Fachbereichen der Medizin anzubieten.

Für die SAB haben Studien aus den Jahren 2009 bis 2015 aus Deutschland, Asien, USA und Australien gezeigt, dass es zur Prognoseverbesserung für Patienten, zur Kostensenkung für die stationäre Behandlung und Folgetherapien, sowie zur Qualitätssicherung in der medizinischen Diagnose und Therapie kam, nachdem klinische Infektiologen als ABS Team konsiliarisch eingebunden wurden¹. Beispielsweise konnte die Letalität im Krankenhaus von 28% auf 19% reduziert werden. Komorbiditäten, Alter, Erkennen und Sanieren der Eintrittspforte oder inadäquate Antibiotika Therapie, scheinen die Prognose der Patienten unterschiedlich stark zu beeinflussen^{1,5-7}.

Aufgrund der Komplexität und Schwierigkeit der (antibakteriellen) Behandlung wurde diesem Krankheitsbild in den letzten Jahren weltweit zunehmend Aufmerksamkeit geschenkt.

Auch am LMU Klinikum München wurde zur Qualitätsverbesserung im Rahmen des Antibiotic Stewardship Programms (ABS) eine hausinterne Standard Operating Procedure (SOP) festgelegt, nach der diagnostisch und therapeutisch vorgegangen werden soll.

Hierzu wurden zwei Textseiten und eine Checkliste erarbeitet, die nun bei jeder SAB zusammen mit einem Infektionskonsil den direkt zuständigen Ärzten zur Verfügung gestellt werden (SOP und Checkliste siehe Anhang).

1.1.1. Der Erreger *S. aureus*

Staphylococcus (griech. *Staphyle'* für „Weintraube“; *Kokkos* für „Kern, Beere“) **aureus** (lat. „golden“) ist mikroskopisch betrachtet ein kugelförmiges, in Trauben angeordnetes grampositives Bakterium von 0,5-1,5 µm Größe aus der Klasse der Bacilli. *S. aureus* wächst fakultativ anaerob, kann intrazellulär wachsen, ist kein Sporenbildner und ist nicht aktiv beweglich.

SA findet sich in der Umgebung, in Gewässern und in Nahrungsmitteln. Der Erreger ist bei Mensch und Tier Teil der natürlichen Bakterienbesiedelung, kolonisiert bei etwa 30% der Menschen den Nasen-Rachenraum, Haut und Schleimhäute und löst dort normalerweise keine Krankheitssymptome aus⁸.

Im Jahr 1881 wurde SA erstmals von dem schottischen Chirurgen Sir Alexander Ogston (1844-1929) als Ursache von Wundinfektionen identifiziert und als „traubenförmiges Bakterium“ unter

dem Mikroskop gesehen ⁹. 1884 klassifizierte der Arzt und Mikrobiologe Anton Friedrich Julius Rosenbach (1842-1923) einen goldenen „Staphylococcus aureus“ und einen weißen „Staphylococcus albus“. Für letzteren gilt heute die Bezeichnung Staphylococcus epidermidis ¹⁰. Die goldene Farbe entsteht durch Farbpigmente von Carotinoiden auf der Bakterienoberfläche und findet sich bei Krankheitsbefall der Haut z.B. in Furunkeln als gelber Eiter und bei Kolonien auf Agarplatten im Labor wieder.

Carotinoide stellen einen antioxidativen Wirkmechanismus dar, mit dem sich das Bakterium vor Abbau durch Oxydasen und Hydrolasen des menschlichen Abwehrsystems schützt.

SA ist mit einer diversen Anzahl von Exoproteinen, Proteasen, Superantigenen und Toxinen ausgestattet und dadurch in der Lage angeborene und erworbene Abwehrmechanismen des Körpers auf vielgestaltige Weise zu umgehen ².

Zur Erregerdifferenzierung dienen der Katalase-Test und Koagulase-Test. Koagulase-negative Staphylokokken werden von Koagulase-positiven Staphylokokken (wie S. aureus) unterschieden. Letztere besitzen eine höhere Pathogenität.

SA ist heute in den meisten Fällen resistent gegen Penicillin und andere β -Lactam Antibiotika. Diese Resistenz beruht auf der Enzymbildung von Penicillinasen oder β -Lactamasen. Sie können den β -Lactam-Ring spalten und so die Wirkungsweise der Penicilline verhindern. Penicillinasefeste Antibiotika wie Flucloxacillin oder das Erstgenerations-Cephalosporin Cefazolin sind deshalb die ersten Therapieoptionen. Bei Penicillin - Allergie kann das Glycopeptid Vancomycin als Antibiotikum zum Einsatz kommen.

Methicillin ist ein β -Lactam-Antibiotikum, das heutzutage nur noch im Labor als Indikatorsubstanz für die Resistenz von SA eingesetzt wird. Man unterscheidet Methicillin-sensitiven-SA (MSSA) und Methicillin-resistenten-SA (MRSA), wobei letzterer auch gegen viele andere Antibiotika resistent ist.

MRSA sind gegen die meisten β -Lactam-Antibiotika resistent, aufgrund einer Veränderung ihrer Penicillin-Bindeproteine (PBP). Die Therapieoption der ersten Wahl sind hier z.B. Vancomycin, Linezolid oder Daptomycin, jedoch sollte immer nach Antibiogramm des isolierten Bakterienstammes und klinischen Erwägungen vorgegangen werden.

LA-MRSA (lifestock associated MRSA) wurde gehäuft bei Menschen nachgewiesen, die in engem Kontakt mit Tieren leben oder in der Vieh- und Geflügelzucht arbeiten ^{8 11}.

1.1.2. Geschichtliches und Epidemiologie

Aus der präantibiotischen Phase (vor der Entdeckung des Penicillins im Jahre 1928 durch den Mediziner und Bakteriologen Alexander Fleming (1881-1955) sind Mortalitätsraten von 75-85%

für die SAB bekannt ¹². Im Jahr 1941 wurde aus einem Krankenhaus in Boston (USA) eine Mortalitätsrate von 81% berichtet. Im selben Jahr wurde in England ein Polizist erfolgreich mit Penicillin behandelt und geheilt ¹³.

Seit dem Einsatz von Penicillin in den Jahren ab 1940 konnte einerseits die Sterblichkeit im Verlauf bis 1985 deutlich auf gesenkt werden auf 35% (Australien) und weiterhin in den Jahren bis 2004 auf 27% bei Community-acquired SA ¹². Jedoch erhöhte sich allmählich die Zahl der Penicillin-resistenten Erreger seit Ende 1949. Das seit 1959 für den Sensitivitätstest eingesetzte Methicillin, ein β -Laktam Antibiotikum der Penicillin-Gruppe wurde nur relativ kurz klinisch verwendet und dann aufgrund von Nebenwirkungen von anderen Medikamenten abgelöst. Im Jahr 1961 wurde in einem Krankenhaus in England der erste SA-Stamm entdeckt, der auf Methicillin resistent reagierte ¹⁴. Die folgenden Jahre waren geprägt von der Entwicklung und Produktion vieler neuer Antibiotikaklassen, um wieder eine effektive Therapie zu erhalten.

Innerhalb der folgenden 10 Jahre, breitete sich MRSA weiter in Europa, Australien, USA und weltweit aus. Während in Dänemark, den Niederlanden und anderen europäischen Staaten die MRSA Raten aufgrund strenger Hygienevorschriften langsam zurückgingen, stiegen sie in England und den USA weiter an ¹⁵.

Die USA berichteten im Jahr 1999 von 50% MRSA Infektionen auf Intensivstationen, eine Erhöhung um 43% im Vergleich zu den Jahren 1994-1998. 1999 waren circa 30% der SA Isolate in den USA Methicillin-resistent ¹⁵.

Geringe MRSA-Raten wie in den Niederlanden, Norwegen und Dänemark trafen jedoch nicht für andere europäische Länder zu wie Rumänien, Polen, Griechenland, Malta oder Zypern, die auch 2015 weiterhin hohe Raten von 35-50% zeigten ¹⁶.

In Deutschland ist laut Robert-Koch-Institut (RKI) ¹⁷ die MRSA-Prävalenz in Blutkulturen in den Jahren 2015 bis 2016 von 12,1% auf 10,6% gesunken. In Europa war sie von 2014 bis 2016 von 12,9% auf 10,3% ebenso rückläufig. In Dänemark wurden in den Jahren 1957-1990 steigende Inzidenzraten von SAB verzeichnet. Seit 1990 bis 2008 blieb diese Rate stabil ¹⁸.

Eine exakte Inzidenzrate für die SAB ist schwer zu benennen, da unterschiedliche Länder unregelmäßige und methodisch unterschiedliche Erhebungen durchführen ¹² (Übersichts-Tabelle 1 im Anhang).

In Deutschland wurde 2020 eine Inzidenz der SAB von 15-35 /100.000 Pers./Jahr beschrieben, mit einer Prävalenz von ca. 10% MRSA und für Europa eine leicht steigende Inzidenz der SAB von 20-30/100.000 Pers./Jahr. Pro 1000 Klinikaufenthalte treten etwa 1,2 SAB auf ^{16,19}.

Im LMU Klinikum München wurden 2017- 2021 jährlich etwa 120 Patienten mit SAB behandelt, mit einem MRSA-Anteil von 5-7%.

1.1.3. Diagnostik

1.1.3.1. Symptome bei *S. aureus* Infektion allgemein

S. aureus vermag eine hohe Diversität an Krankheitserscheinungen und Befunden zu bewirken. In Abhängigkeit von der Eintrittspforte des Erregers und der persönlichen Abwehrlage, kommt es beim Patienten zu unterschiedlichen klinischen Symptomen und Beeinträchtigungen des Allgemeinbefindens mit entsprechender Laborveränderungen. Fieber zeigt sich nicht bei allen Patienten.

Symptome bei Nahrungsmittelintoxikation (Sondersituation: keine Infektion sondern eine Reaktion auf die vom Erreger gebildeten Toxine):

SA bildet Enterotoxine, welche in der Lage sind nach einer Latenzzeit von etwa 1-3 Stunden nach Nahrungsaufnahme folgende Symptome auszulösen: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und die daraus folgende Schwäche, Dehydratation, Ungleichgewicht der Elektrolyte. Auch Fieber bis hin zum Schock sind bei schwerem Verlauf möglich. Besonders gefährdet sind hier Säuglinge, Kleinkinder und gebrechliche Menschen. Meist ist die Dauer auf 24-48 Stunden begrenzt und es ist keine Antibiotikatherapie erforderlich.

Die Therapie besteht in ausreichender Flüssigkeitsgabe und Elektrolytausgleich, bei normalem Verlauf.

Symptome bei Haut- oder Weichgewebeeinfektionen:

Hier sind die klassischen Entzündungszeichen anzutreffen wie Dolor, Rubor, Tumor, Calor, Functio laesa. Weitere Symptome können sein: Hautauschlag, Blasenbildung bei Toxic Shock Syndrom (TTS), honiggelbe mit Eiter gefüllte Pusteln und Krusten bei Impetigo, Furunkel, Karbunkel, Erysipel, Follikulitis für die sichtbaren durch SA ausgelöste Infektionen zu nennen. Abszesse oder infizierte Implantate können oft unentdeckt persistieren und durch Bauch- oder Gelenkschmerzen auffallen. Sie sollten durch bildgebende Verfahren diagnostiziert und lokalisiert werden.

Als therapeutisches Vorgehen stehen hier die gezielte i.v. und/ oder dermale Antibiotikagabe, Schmerzmedikation, Abszess-Drainage, Implantat-Entfernung und Wunddebridement im Vordergrund.

Symptome bei Muskel-, Knochen- und Gelenkbeteiligung:

Die klassischen Entzündungszeichen und Fieber können zusammen auftreten mit rezidivierenden Schmerzen im Bereich von Gelenkersatz, Rückenschmerzen bei Osteomyelitis oder Spondylodiszitis oder Bauchschmerzen bei Psoasabszess. Zur Diagnostik und Lokalisation sind bildgebende Verfahren notwendig. Die Therapie besteht in gezielter i.v. Antibiotikagabe, Schmerzmedikation, Abszess-Drainage und/oder chirurgischem Eingriff.

Bei neurologischen Symptomen wie Meningitis-Zeichen, Kopfschmerzen, Schwindel, Bewusstseinsstörungen, muss eine Gehirnbeteiligung durch Bildgebung (CT oder MRT) und Liquor-Punktion ausgeschlossen werden. Eine gezielte, zügig begonnene i.v. Antibiotikagabe und gegebenenfalls intensivmedizinische Versorgung sind hier die Therapie.

1.1.3.2. Symptome bei *S. aureus* – Bakteriämie (SAB)

Die meisten Patienten stellen sich initial mit Fieber, Schwäche, Dyspnoe, Schmerzen und reduziertem Allgemeinzustand vor.

Weitere mögliche Symptome sind allgemeines Krankheitsgefühl, Schüttelfrost, Herzrhythmusstörungen, Tachykardie, Muskel-, Knochen-, Gelenkschmerzen, Flankenschmerzen, Dysurie, Hypo-/Hypertension, Hypo-/Hyperglykämie.

In der körperlichen Untersuchung zeigen sich möglicherweise die klassischen Entzündungszeichen im Bereich einer sichtbaren Eintrittspforte, an Operations-Narben, an implantiertem Fremdmaterial, bei Hauterkrankungen oder bei intravenösen Kathetern.

Je nach Eintrittspforte bestehen pulmonale, kardiale, urologisch- genitale oder dermale Veränderungen.

Häufig kommt es zu einer Verschlechterung bereits bestehender Vorerkrankungen, insbesondere bei Diabetes mellitus, Herzerkrankungen, Nierenerkrankungen, Lungen-Erkrankungen, maligner Prozesse und immunologischer Erkrankungen.

In der Laboruntersuchung zeigen sich neben erhöhten Entzündungsparametern wie C-reaktives Protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6), Procalcitonin (PCT) Elektrolytentgleisungen, veränderte Leukozyten- und Thrombozyten-Werte und weitere Veränderungen, je nach Eintrittspforte des Erregers.

1.1.3.3. Schwere Verläufe der SAB: Sepsis und Endokarditis

Bei fortgeschrittener SAB bestehen häufig Komplikationen durch Sepsis (15-40%)⁵ und Endokarditis (10-30%)²⁰, die eine Aufnahme des Patienten auf die Intensivstation notwendig machen können.

Eine **Sepsis** (griech. *Fäulnis*) ist eine akut lebensbedrohliche Organdysfunktion mit Infektion (inklusive Bakteriämie) infolge einer dysregulierten Immunantwort²¹.

Mithilfe des **qSOFA- Score** (quick Sequential Organ Failure Assessment) kann ein Sepsisverdacht erhärtet werden, wenn mindestens 2 von 3 Parametern erfüllt sind:

- 1. Atemfrequenz >22/min
- 2. Verwirrtheit
- 3. Systolischer Blutdruck <100mmHg.

Symptome bei Sepsis (mit beginnendem septischem Schock) sind:

Tachypnoe (Atemfrequenz >22/min), verminderte Sauerstoffsättigung (SpO₂<93%), oder Hyperventilation (PaCo₂<4,3kPA), Tachykardie (Puls>100/min), marmorierte bis bläulich-verfärbte Haut, Hypotonie (systolischer Blutdruck <100mmHg), Hypo- oder Hyperthermie (Körpertemperatur<36°C oder >38°C), eingetrübtes Bewusstsein (Glasgow Coma Scale <14) oder Unruhe.

In den Laborwerten und der Blutgasanalyse (BGA) zeigen sich Veränderungen der Blutzirkulation, der Elektrolyte, der Entzündungsparameter, Blut-pH-Wert und Laktat (> 2 mmol/l), Leukozytose (>12000/mm³) oder Leukopenie (<4000/mm³), Thrombopenie (< 100.000/mm³) oder 10% unreife neutrophile Granulozyten im Differential-Blutbild.

Mögliche innere Infektionsherde und/oder Blutungen sollten mithilfe von Bildgebung wie CT oder MRT ausgeschlossen werden. Die Anzeichen einer Organdysfunktion sind akute Enzephalopathie, eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe oder Delirium.

Die Therapie besteht in Volumengabe, Antibiotikatherapie und intensivmedizinischer Überwachung der Hämodynamik und der Organfunktionen sowie in supportiver Therapie.

Die Mortalität bei Sepsis beträgt je nach Schweregrad mindestens 10%, bei septischem Schock bis > 40 %²¹.

Die **infektiöse Endokarditis** (IE) ist eine durch Bakterien, Viren oder Pilze mitverursachte Infektion des Endokards mit Beteiligung der Herzklappen und/oder des umliegenden Gewebes. Der häufigste Erreger ist SA mit ca. 30% sowie Streptokokken (15%), Enterokokken (10%), Pilze(1%). Die Inzidenz in Westeuropa liegt bei 3-7/100.000/Jahr, mit einem doppelt so hohen Anteil männlicher Patienten (M: W= 2:1)^{19 20}. Eine IE ist nicht immer leicht zu diagnostizieren, da die typischen Symptome fehlen oder abgeschwächt vorliegen können. Sogar in 10-30% der Fälle bleibt die Blutkultur negativ und es gelingt nicht den Erreger zu isolieren. Deshalb sind zum Ausschluss eine erweiterte Diagnostik und Anamnese zwingend notwendig. Die Diagnose wird anhand der **Duke-Kriterien**²² (siehe unten) gestellt. Die Patienten zeigen typischerweise die folgenden Symptome:

Leistungsabfall, Fieber >38°C, Blässe, häufiges Schwitzen, Schüttelfrost, Schwindel, Synkope, Dyspnoe und Thorax-Schmerzen.

Ein neu aufgetretenes Herzgeräusch bei der Auskultation oder eine ST-Hebung im Elektrokardiogramm (EKG) zusammen mit Fieber >38°C sind wegweisend. Weitere Merkmale, nach denen in der körperlichen Untersuchung gesucht werden sollte, sind Osler Knötchen an den Fingergliedern, Splinter - Hämorrhagien oder Janeway Läsionen an Händen und Füßen und konjunktivale Einblutung an den Augen. Diese Zeichen entstehen erst im Verlauf und sind zu Beginn oft nicht sichtbar.

Mit Hilfe einer transthorakalen Echokardiographie (TTE), transösophagealen Echokardiographie (TEE), erweiterter Diagnostik über CT, MRT, PET-CT oder einer Szintigraphie können die typischen Zeichen wie Auflagerungen oder Vegetationen an den Herzklappen dargestellt werden. Am häufigsten betroffenen sind die Mitralklappe und die Aortenklappe. Eine TTE ist weniger invasiv und schließt eine IE nicht mit Sicherheit aus, sollten sich jedoch hier bereits Klappenvegetationen oder intrakardiale Abszesse zeigen (64%), kann oft auf eine TEE verzichtet werden. Am sensitivsten ist die TEE (90%) etwa 5-7 Tage nach Beginn der SAB. Sie kann im Vergleich zur TTE Abszesse, Papillarmuskelrisse oder Klappenperforationen besser darstellen und eine IE mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen^{3 15}.

Zur Erkennung immunologischer Beteiligung sollten ein Endokarditis- Labor mit der Bestimmung von Rheumafaktor und Kryoglobulinen, sowie Urin-Stix und Sediment zum Ausschluss einer Herdnephritis erfolgen.

Als Hauptrisikofaktoren gelten Herzerkrankungen, Klappen-Schädigungen, frühere Infektionen, Implantate, Zahnbehandlungen oder i.v. Drogenabusus in der Anamnese.

Die Therapie besteht in der Gabe von Antibiotika und ggf. operativer Intervention an den Herzklappen, falls keine klinische Besserung unter der Therapie innerhalb von 72 Stunden eintritt, falls hämodynamische Instabilität auftritt oder falls die Vegetationsgröße ein konservatives Ausheilen potenziell verhindert. Die Letalität bei Endokarditis liegt je nach Studie zwischen 15-30%^{23 24} oder 19-65%¹⁵.

Diagnosekriterien nach Duke²² :

Eine IE ist gesichert bei Vorliegen von 2 Hauptkriterien **oder** 1 Haupt- und 3 Nebenkriterien **oder** 5 Nebenkriterien.

Hauptkriterien: Mindestens eine positive BK aus 2 Sets, auf IE typische Erreger

Nachweis Endokarditis typischer Merkmale durch TTE, TEE, (PET)-CT, MRT

Nebenkriterien: Prädisponierende Herzerkrankung oder i.v. Drogengebrauch

Fieber > 38°C

Neutropenie

Thrombopenie

Vaskuläre Befunde

Immunologische Befunde

Mikrobiologische Befunde: Erreger die nicht den Hauptkriterien entsprechen.

1.1.3.4. Klassifikation der *S. aureus* Bakteriämie:- Kompliziert versus Unkompliziert

Bei Wachstum von *S. aureus* in einer oder mehreren Blutkulturen (BK) erfolgt am KUM die Befundmitteilung durch die Mikrobiologie und führt zur **Diagnose** einer **SAB**. Die SAB wird nach weiterer Diagnostik, Anamnese und körperlichen Untersuchung eingeteilt in eine komplizierte oder unkomplizierte Form. Diese Einteilung ist entscheidend für die Art und Dauer der Therapie.

Kriterien der **unkomplizierten SAB**: Therapiedauer 14 Tage i.v. Antibiotika-Gabe

- Fiebrerückgang innerhalb 48-72 Stunden
- Erste positive Blutkultur (BK) wird innerhalb von 48 Stunden durch Folge-BK Testung negativ.
- Erkennung und Sanierung der Eintrittspforte
- Kein Fremdmaterial oder Implantat vorhanden
- Kein Hinweis auf metastatische Herde, Endokarditis, Osteomyelitis, Spondylodiszitis
- Kein Nachweis von MRSA
- Klinische Besserung des Patienten

Kriterien der **komplizierten SAB**: Therapiedauer 4-6 Wochen i.v. Antibiotika-Gabe je nach Infektfokus

- Fieber persistierend nach 48-72 Stunden
- Wiederholter positiver BK Befund 48-72 Stunden nach Therapiebeginn
- Vorliegen von einer der folgenden Diagnosen: Endokarditis, Spondylodiszitis, Osteomyelitis, septische Arthritis
- Nachweis von MRSA
- Implantiertes Fremdmaterial (Herzklappenersatz, -Schrittmacher, Stents, Gefäßprothesen, Gelenkersatz, u.a.)
- Tiefliegende Gewebsabszesse (z.B. Psoasabszess)
- Hinweise auf metastatische Herde (Leber, Milz, Niere, Gehirn)

- Septische Thrombose
- Keine klinische Besserung des Patienten nach 72 Stunden

Bereits bei Vorliegen nur einer dieser Kriterien, spricht man von einer komplizierten SAB.

(siehe Checkliste, Konsensusempfehlung im Anhang)

1.1.3.5. Infektionswege

Die Haupteintrittspforte für SA ist die nicht intakte Haut- oder Schleimhautoberfläche.

Durch Verletzungen der Hautoberfläche, bei invasiven ärztlichen oder zahnärztlichen Untersuchungen, Operationen, Verbrennungen oder chronischen Entzündungen, kann SA erleichtert in die Blutbahn gelangen. Die eigene Besiedelung kann bei geschwächtem Immunsystem über die Hände und Haut, die Axilla, die Perianalregion und die Rachenschleimhaut zur endogenen Infektion führen.

Mit den Fortschritten in der modernen Medizin, steigt jedoch gleichzeitig die Anzahl an invasiven Eingriffen in Diagnostik und Therapie und somit auch die Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit SA und anderen pathogenen Erregern. Diese Situation macht die Behandlung der SAB ärztlicherseits weitaus schwieriger, denn sie erfordert ein für den Patienten individuell angepasstes, konsequentes Behandlungskonzept zur Verbesserung der Krankheitsprognose.

1.1.3.6. Risikogruppen

Prädisponierende Faktoren sind Patienten mit chronischen Erkrankungen wie COPD, Diabetes mellitus, Immunschwäche wie HIV, AIDS oder Tumorerkrankungen und Chemotherapie. Patienten ab 65 Jahren mit und ohne Vorerkrankungen, die sich im Krankenhaus behandeln lassen, haben ein erhöhtes Risiko an nosokomialer, HA- SAB zu erkranken.

Patienten in Alters-, Pflegeeinrichtungen haben häufig Dekubiti, chronische Wunden oder Fuß-Ulcera bei Diabetes, Urologische Katheter, sowie Shunts bei Dialysepatienten, die als Eintrittspforten für SA in Frage kommen.

1.1.4. Behandlungsempfehlungen

Die Therapie besteht erstens in der frühzeitigen Gabe von Staphylokokken wirksamen, β -Lactamase stabilen Antibiotika wie Flucloxacillin, Cefazolin oder Vancomycin in ausreichend hoher Dosierung und Dauer und zweitens in der zügigen Sanierung aller in Frage kommenden Eintrittspforten wie beispielsweise Entfernung von Kathetern, Debridement von Wunden,

Drainage von Abszessen. Bei etwa 10-40% der Patienten lässt sich jedoch kein Focus identifizieren.²⁵

Die folgende Konsensus-Empfehlung mit zugehöriger Checkliste (siehe Anhang) wurde seit dem Jahr 2015 am LMU Klinikum implementiert und richtet sich nach dem aktuellem Forschungsstand der Infektiologie.

Sie ist ein Leitfaden für Diagnostik, Management und die Therapie der SAB und stellt die Qualitätsindikatoren für die folgende Auswertung dar.

1.1.4.1. Management

- Anamnese und Körperliche Untersuchung sollen mit Schwerpunkt auf die Suche nach Eintrittspforten und Risikofaktoren erfolgen
 - a. Fragen nach implantiertem Fremdmaterial wie intravasale Katheter (PVK, ZVK, Ports, Dialysehunts), kardialem Fremdmaterial (Schrittmacher, Defibrillator, künstliche Herzklappen), Gefäß- und Gelenkprothesen oder Ureter-Schienen und BDks
 - b. Fragen nach Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Nierenerkrankung, Lungenerkrankung, Pneumonie, Osteomyelitis, Spondylodiszitis, Endokarditis, bekannte Abszesse etc.
- Weitere Diagnostik zur Focussuche mit Bildgebung, sowie Ausschluss von Endokarditis mittels TTE, TEE (ggf. Sonographie, CT, MRT, PET-CT), Labor
- Diagnostik für die Klassifikation in komplizierte oder unkomplizierte SAB durchführen
- Infektiologisches Konsil bzw. ABS Team anfragen
- Antibiotikatherapie umstellen nach Antibiotogramm, Rücksprache mit ABS Team halten
- Kontroll-BK 48 Stunden nach Therapiebeginn veranlassen, solange bis die abgenommenen BK negativ sind
- Eventuell weitere Diagnostik zur Focus-Suche und -Sanierung bedenken, wie Abstriche von Fremdmaterial bspw. Katheter-Spitzen und diese ins mikrobiologische Labor einsenden

1.1.4.2. Therapie

Antimikrobielle Therapie:

- **Bei unkomplizierter SAB und MSSA: Dauer 14 Tage i.v. Antibiotikatherapie**
Flucloxacillin: Dosis 4-6x 2g. i.v. (Anpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion) oder Cefazolin: Dosis 3-4 x 2g i.v. (Mangelnde ZNS Gängigkeit, Nierenwerte kontrollieren.)
- Bei Penicillinallergie:
Vancomycin: initial 25-30mg/kg/KG, dann Talspiegel adaptiert (15-20 mg/L) etwa 1g i.v. alle 12 Stunden

- **Bei komplizierter SAB: Dauer 4-6 Wochen i.v. Antibiotikatherapie**

Bevorzugt als Kombinationspartner besonders bei implantiertem Fremdmaterial ist

Rifampicin: Dosis 1x 600mg p.o. (50-80kg); 2x 450mg p.o.(80-110kg); 2x 600mg p.o. (>110kg)

Körpergewicht adaptiert. Weitere Kombinationspartner sind Fosfomycin und in seltenen Fällen Gentamicin

- Bei MRSA sind aktuell Vancomycin oder Daptomycin die erste Wahl. Bei Endokarditis, sowie Medikamentenunverträglichkeiten oder Umstellung auf orale Medikation, sollte immer ein infektiologisches Konsil angefragt werden

Die Sanierung der Eintrittspforte:

- Entfernung intravaskulärer Katheter und Fremdmaterial, gegebenenfalls wechseln.
- Abszess Drainage, Wunddebridement durchführen, bei Endokarditis eventuelle chirurgische Sanierung der Herzklappen planen
- Die Dauer der Therapie evaluieren, Patienten regelmäßig klinisch beurteilen, Symptome, Fieber, Blutwerte (besonders Blutbild, Entzündungsparameter, Leber- und Nierenwerte) kontrollieren
- Patient bei Entlassung über weitere (Antibiotika) Therapie aufklären, sowie ärztliche Kontrolluntersuchungen vereinbaren und im Arztbrief dokumentieren

1.1.4.3. Infektiologisches Konsil

Klinische Infektiologen sind speziell ausgebildete Mediziner, meist Internisten, mit besonderer Expertise zur Erkennung, zielgerichteten Diagnostik und Therapie von Infektionserkrankungen. Das Wissen um die verschiedenen Arten von Infektionswegen, das Erregerspektrum (Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten) mit den Methoden der spezifischen Erregernachweise und die entsprechende antimikrobielle Therapie der diagnostizierten Erkrankung, zeichnen diesen Fachbereich aus.

Das Antibiotic Stewardship Team (ABS) besteht meist aus Infektiologen, Apothekern und Mikrobiologen, so auch am Klinikum der Ludwig-Maximilians- Universität München (LMU Klinikum). Ein Konsil kann jederzeit über das klinikinterne System angefragt werden.

Ein Infektiologisches Konsil sollte möglichst persönlich beim Patienten stattfinden. Studien haben gezeigt, dass allein telefonische oder schriftliche Kommunikation mit dem behandelnden Arzt schlechtere Resultate zeigen, wie die persönliche Anwesenheit eines infektiologischen Konsiliariums am Patientenbett^{5,26}. Hier können durch eine gezielte körperliche Untersuchung und Anamnese weitere wichtige Erkenntnisse zum Zustand des Patienten gewonnen werden und die Therapie kann individuell angepasst erfolgen.

In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass die 90-Tage-Letalität bei persönlichen Konsilen (1%) versus telefonischen Konsilen (8%) deutlich reduziert war. Weiterhin konnte die Rezidivrate und die wiederholte Krankenhausaufnahme verringert werden, wenn der / die Konsilärzte den Patienten direkt visitierten ²⁶.

Eine frühzeitige Konsultation des ABS Teams kann helfen, die Krankenhausaufenthalte zu verkürzen, die Medikamentenkosten zu verringern und wegen der gezielten Antibiotikatherapie, die Entwicklung der Antibiotikaresistenzen zu kontrollieren ^{5 27}.

1.1.5. Forschungsbedarf

Wie in den letzten Jahren erkannt wurde, sind entscheidende Veränderungen im Umgang mit SAB, wie definierte Qualitätskriterien und deren Anwendung durch spezialisierte Infektiologen, Antibiotic Stewards (ABS), sowie die rechtzeitige, gezielte Therapie von entscheidender Bedeutung für die Gesundheit und die Prognose der Patienten ⁵.

Die stationäre Sterblichkeit konnte in den Jahren 2010-2014 in vielen Studien deutlich gesenkt werden (40-50%), nachdem SAB diagnostiziert und zusätzlich durch spezialisierte Infektiologen entsprechend der erforderlichen Maßnahmen behandelt wurde ^{1,5}.

Am LMU Klinikum, ein Haus der Maximalversorgung, wurde deshalb seit 2015/16 eine Behandlungsempfehlung zur Diagnostik und zum Management der SAB als verbindlicher Standard etabliert und im Intranet online zur Verfügung gestellt. Anhand einer Checkliste werden die einzelnen Diagnoseschritte, Untersuchungen, Therapieanpassungen eingetragen. Es soll untersucht werden, wie schnell und vollständig die Behandlungsempfehlung umgesetzt wurde und welche Auswirkungen dies auf die Gesundheit und die weitere Lebensqualität des Patienten hat. Mit der Erfassung solcher Kenndaten, wird es auch möglich, die Qualität und das Outcome der Patientenversorgung am LMU Klinikum mit anderen Kliniken zu vergleichen.

1.2. Studienziele und Hypothesen

1.2.1. Studienziele

- Das Ziel ist die Erfassung und Auswertung der **Compliance** mit der klinikinternen Behandlungsempfehlung für StauB.
- Die Erhebung der Daten sollen der **Qualitätssicherung in der Patientenversorgung** am Klinikum der Universität München, Campus Großhadern und Campus Innenstadt dienen.
- Die deskriptive Erfassung der **Ärztlichen Dokumentation** von Diagnose und Therapie.

- **Vergleich** der erhobenen **Erfolgsraten** mit denen anderen Kliniken weltweit, die in der Literatur zu finden sind.

1.2.2. Hypothesen

- Die frühe Diagnose, das Identifizieren der Eintrittspforte und frühe individuell angepasste Antibiotikatherapie verbessern die Heilungschancen und die Prognose der Patienten.
- Eine gewissenhafte Umsetzung der in der Behandlungsempfehlung vorgegebenen Punkte verbessern das Outcome für den Patienten.
- Aus dem Vergleich der Erfolgsraten mit anderen Kliniken weltweit, die in der Literatur zu finden sind, können Rückschlüsse zum Stand der Qualitätssicherung am LMU Klinikum gezogen werden und ein Benchmarking kann stattfinden.

1.2.3. Spezifische Ziele

- Anteile Überlebender Patienten
Der weitere klinische Verlauf der Patienten soll 6-12 Monate nach Erstdiagnose explorativ analysiert werden, um eine Auskunft zu erhalten über den Verlauf der Erkrankung nach der Entlassung aus dem LMU Klinikum. Hierzu zählen das Auftreten von Rezidiven, das Überleben der Erkrankung und Veränderungen von Komorbiditäten vor und nach der Diagnose SAB.
- Die Einhaltung der Checkliste
Das Ausmaß der Umsetzung der Konsensus- Empfehlungen und der Checkliste sollen anhand dokumentierter Parameter erfasst werden, um statistische Größen zur Vergleichsmöglichkeit zu bilden.

2. Patienten - Daten und Methoden

2.1. Studiendesign

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive und deskriptive Studie. Es sollten Qualitätsindikatoren bei der Behandlung der SAB und die Compliance mit der klinikinternen Empfehlung am LMU Klinikum erhoben werden. Ab Dezember 2015 wurden alle für SA positiven Blutkulturen durch das Max-von-Pettenkofer-Institut an die Apothekerin des ABS-Teams gemeldet. Dort wurde die Meldung verarbeitet und an die zuständigen Konsilärzte in Großhadern bzw. den Innenstadtkliniken weitergegeben. Diese Mitteilung führte dazu, dass ein

infektiologischer Konsiliarius persönlich oder in Einzelfällen auch telefonisch mit dem Stationsarzt den Patienten besprach.

Um das langfristige Outcome der Patienten auswerten zu können, wurden diese ein Jahr nach Entlassung schriftlich kontaktiert (Fragebogen siehe Anhang).

2.2. Patienten

Alle konsekutiven Patienten, bei denen zwischen Dezember 2015 und September 2016 SA in der Blutkultur nachgewiesen wurden, wurden für die Studie evaluiert.

Einschlusskriterien:

- Nachweis von SA in mindestens einer Blutkultur im Zeitraum zwischen 15.12.2015 und 30.9.2016
- Stationäre Behandlung auf einer Station des LMU Klinikums
- Vollendung des 18. Lebensjahres

Ausschlusskriterien:

- Fehlende Dokumentation nach Diagnosestellung durch: Verlegung in eine andere Klinik oder Versterben des Patienten vor Bekanntwerden der Diagnose SAB

2.3. Ethikvotum

Für die Studie liegt ein positives Ethikvotum vom 17.2.2017 vor (Projektnummer 17- 022).

Nach Extraktion der Patientendaten wurden die Daten irreversibel anonymisiert.

2.4. Erhobene Daten

Die erforderlichen Patientendaten konnten dem klinikinternen Patientenverwaltungssystem, der elektronischen Patientenakte sowie der archivierten Papierakte entnommen werden.

Die Follow-up Daten der Patienten wurden retrospektiv in dem Antwortschreiben oder im telefonischen Kontakt mit dem Patienten bzw. mit Angehörigen erhoben und in einen hierfür entwickelten Fragebogen eingetragen (siehe Anhang).

Die Beschreibung von Patientenverläufen wurde gruppiert nach Ursache, Eintrittspforte und Schwere d.h. komplizierte versus unkomplizierte Form der SAB. Der Therapiebeginn und Therapieerfolg der antibiotischen Therapie wurden in Abhängigkeit von der Einhaltung bzw. Nicht-Einhaltung der auf der Checkliste geforderten Diagnostik betrachtet. Fälle von Endokarditis wurden gesondert betrachtet.

Erhobene Parameter:

- Patientenbezogene Daten: Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI). Komorbiditäten mithilfe des Charlson-Comorbidity-Index (CCI), Nierenfunktion, Vorliegen einer anamnestischen Penicillinallergie, implantiertes Fremdmaterial
- Daten zum Klinikaufenthalt: Aufenthaltsdauer, Herkunft des Patienten (andere Klinik oder von Zuhause). Intensivaufenthalt im Zeitraum des stationären Aufenthaltes mit GCS Score.
- Erkrankungsbezogene Daten: Bekannte Endokarditis, Osteomyelitis, Spondylodiszitis, MRSA, Vorliegen einer komplizierten SAB
- **Herkunft der Infektion** in 3 Kategorien, nach *Friedman et al.*²⁸ (2002) :
 1. **Nosokomial**, hospital-acquired (**HA**): im Krankenhaus erworben. Positive Blutkultur, die **mehr als 48 Stunden nach** Klinikaufnahme abgenommen wurde. Vorherige Krankenhausaufenthalte sollen mitberücksichtigt werden.
 2. **Community-acquired (CA)**: ambulant, im Lebensumfeld erworben. Positive Blutkultur, die bei Aufnahme oder **innerhalb der ersten 48 Stunden** Krankenhausaufenthalt abgenommen wurde und Patienten, die nicht in die Kategorien HA oder HC fallen.
 3. **Healthcare-associated (HC), Sonstige**: durch Behandlung und Pflege erworben. Positive Blutkultur, die bei Aufnahme oder **innerhalb der ersten 48 Stunden** des Krankenhausaufenthalts abgenommen wurde und die Patienten eines der folgenden Kriterien erfüllen: Aus Pflegeheim oder Rehaklinik kommend, in anderer Klinik mehr als zwei Tage innerhalb von 90 Tagen behandelt, bis 30 Tage vor SAB-Diagnose ambulante Wundbehandlung, i.v. Therapie (z.B. Chemotherapie) oder Dialyse,. Keine Kriterien von HA oder CA zutreffend.
- **Diagnose**: Zeitpunkt der Abnahme der ersten (BK1) sowie ggf. der weiteren Blutkulturen
Entzündungswerte: Temperatur, CRP, Leukozyten, Thrombozyten am Tag der 1. BK
Focus-Suche: Endokarditis-Diagnostik (TEE bzw. TTE)
Infektionsbezogene Daten: Identifizierter Focus, durchgeführte Focussanierung, weitere isolierte Erreger, sonstige Infektionen
- **Therapie**: Beginn, Dauer, Dosierung, Substanzwahl der kalkulierten Antibiotikatherapie vor Bekanntgabe der Diagnose SAB und der definitiven Therapie nach Bekanntgabe der Diagnose SAB
- Zeitlicher Verlauf von Besserung und Ausheilung: Temperatur (Tage bis sich die Temperatur wieder normalisiert hat (< 37,5°C), CRP Wert (Tage, bis dieser auf 50% des Maximalwertes gesunken ist)), Tage bis zum Erreichen der negativen Blutkultur
-
-

- **Ärztliche Dokumentation im Arztbrief:**

1. SAB Diagnose genannt
2. mindestens 3 von 5 Qualitätsindikatoren der SOP erwähnt
3. Infektiologisches Konsil beschrieben
4. Eintrittspforte bzw. Suche danach und diesbezügliches Management beschrieben
5. Umstellung der Antibiotikatherapie auf Erreger beschrieben
6. Therapie und weitere Empfehlung bei Entlassung des Patienten dokumentiert

Für jeden der 6 Bereiche wurde bei Einhaltung je 1 Punkt vergeben.

- Zum Konsil: ein Punkt wurde gezählt, wenn ein Konsil stattgefunden **und** im Brief dokumentiert war. Nicht im Brief erwähnte Konsile, wurden separat aufgeführt ohne Punktbewertung.
- Zur Weitere Therapieempfehlung: bei im Krankenhaus verstorbenen Patienten, wurde ein Punkt vergeben und separat aufgeführt.
- **Follow-up:** Überleben des Patienten 30-Tage-, 90-Tage-, 180-Tage sowie ein Jahr nach SAB-Diagnose.
- Rezidive wurden definiert als wiederholte Erkrankung an einer SAB, nach abgeschlossener Behandlung mit mindestens einer negativen Folge-BK. Alle Patienten, bei denen innerhalb eines Jahres nach Erstdiagnose wiederholt eine SAB stationär im LMU Klinikum behandelt wurden, sind hierunter erfasst.

Der APACHE II - Score konnte wegen unzureichender Dokumentation nur bei (7) Patienten errechnet werden und wurde von der Auswertung ausgeschlossen.

2.5. Follow up

Jeder Patient wurde 6-12 Monate nach seiner Entlassung zweimal telefonisch und/oder einmal schriftlich kontaktiert, telefonisch nicht erreichbare Patienten wurden per Brief angeschrieben, der Fragebogen sowie ein frankierter Rückumschlag beigelegt (siehe Anhang). Bei unzustellbaren, rückläufigen Briefen wurde, wenn möglich, der Hausarzt kontaktiert. Patienten die bereits im klinikinternen System als verstorben erfasst waren, wurden nicht nachverfolgt. Patienten, die nicht erreicht werden konnten, wurden in der Follow-up Statistik als „unbekannt“ gekennzeichnet. Hier eingeschlossen sind auch Antworten von Angehörigen, Hausarzt, Klinikarzt, wenn der Patient nicht selbst dazu in der Lage war.

Fragebogen: (siehe Anlage)

Die Parameter im Fragebogen beinhalteten folgende Themenbereiche:

1. Das Befinden des Patienten nach Ende der Therapie
2. Verbesserung oder Verschlechterung bestehender Erkrankungen

3. Weitere Krankenhausaufenthalte, Rezidive, andere Infektionen
4. Zufriedenheit mit der Behandlung in der Klinik von Seiten der Ärzte, der Pflege, des Ablaufes
5. Verständlichkeit der Empfehlung im Arztbrief zur weiteren Therapie, ob diese umgesetzt wurde
6. Lebt der Patient noch bzw. ist wann verstorben

2.6. Vorgehensweise bezüglich der Patientendaten

Im Erfassungszeitraum wurden 92 Patienten mit einer SAB diagnostiziert, 5 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien nicht und mussten ausgeschlossen werden. Drei Patienten verstarben vor Bekanntwerden der Diagnose und zwei Patienten wurden vorzeitig entlassen.

Ein Patient war innerhalb des Erhebungszeitraumes wegen eines Rezidives einer SAB ein weiteres Mal in der Klinik und verstarb während des zweiten Klinikaufenthalts.

Daraus ergibt sich die aktuelle Zahl von **87 Patienten und 88 Fällen** (Abbildung 1).

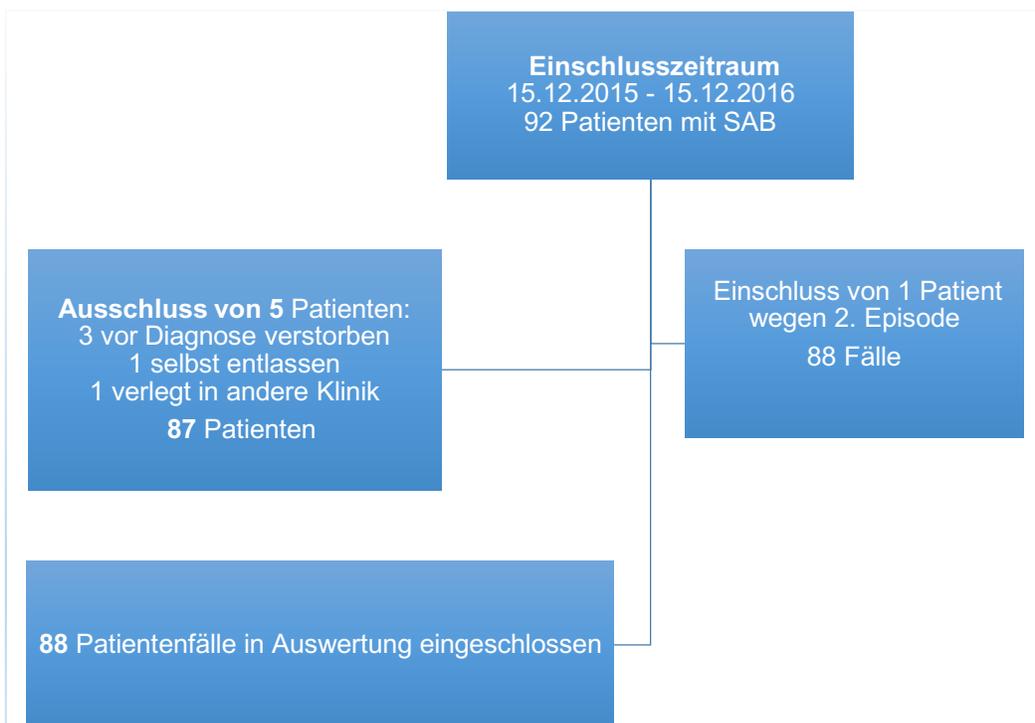


Abbildung 1: Flow Chart. Ein- und Ausschlusskriterien und Disposition der Patienten bis zur aktuellen Patientenzahl

3. Ergebnisse

Die Deskription der Ergebnisse zeigt numerische Unterschiede. Eine Überprüfung auf statistische Signifikanz ist jedoch im Studienprotokoll nicht vorgesehen und wurde nur dort vorgenommen, wo die Überprüfung der Hypothesen nach einem Gruppenvergleich verlangte.

3.1. Patientencharakteristika

Im Erfassungszeitraum wurden 88 Patientenfälle mit SAB stationär am LMU Klinikum ausgewertet (Tabelle 2). Deutliche Unterschiede bestanden in der Patientenanzahl zwischen Campus GH mit 70,5% und Campus INN mit 29,5% der Fälle und in der Geschlechterverteilung mit 74% männlichen Patienten versus 26% weiblichen Patienten.

Das Durchschnittsalter lag insgesamt bei 65,7 Jahren (J), anteilig lag es bei Männern bei 68,6 J und bei Frauen bei 57,5 J. Nach Alterskategorien in 4 Gruppen waren 11 Patienten unter 50 J, 26 Patienten zwischen 50 und 64 J, 35 (40%) Patienten zwischen 65 und 79 J und 16 Patienten waren 80 J und älter.

Der Mittelwert des Charlson Comorbidity Index (CCI) berechnete sich auf 3,8 Punkte, der mittlere Body-Mass-Index (BMI) von 27,4 kg/m² zählt zur Kategorie Prä-Adipositas (25-29,9 kg/m²).

61% der Patienten kamen von zu Hause und 51% konnten wieder nach Hause entlassen werden, 13% der Patienten verstarben zwischen Tag 1-83 nach Diagnose in der Klinik. Die mediane Liegedauer betrug insgesamt 20,5 Tage (2-134).

33% der Patienten wurden aus einer externen Klinik übernommen, bei vier davon war zum Zeitpunkt der Übernahme die SAB bereits bekannt. 22% der Patienten wurden in eine andere Klinik verlegt. Im Verlauf wurden 30 Patienten auf Intensivstation behandelt, bei mittlerer Liegedauer von 7 Tagen. Der GCS Score wurde von 23 Patienten dokumentiert und betrug im Mittelwert 13,3 Punkte.

Weitere vorliegende Komorbiditäten waren insbesondere Herzerkrankungen wie Herzinfarkt 25%, Herzinsuffizienz 50 (57%), Diabetes mellitus 33%, Niereninsuffizienz 26%, Dialyse 14% und Drogenabusus 3,4%. Zusätzliche Infektionen waren bei 53% der Patienten bekannt, hierunter 13% mit mehr als einer Infektion (Tabelle 2).

Tabelle 2: Patientencharakteristika inklusive Aufnahme von zuhause oder anderer Institution und Entlassungsmerkmalen

Patientencharakteristika	n (%) n = 88	Mittelwert	Median	Range
Anzahl gesamt	88 (100)	---	---	---
- Weiblich	23 (26)			
- Männlich	65 (74)			
Alter gesamt (J)		65,7	77	(20-92)
- Weiblich		57,5	58	
- Männlich		68,6	69	
Verteilung - < 50 J	11 (12,5)			
- 50-64 J	26 (29,5)			
- 65-79 J	35 (40)			
- ≥ 80 J	16 (18)			
BMI (kg/m²)	81 (92)	27,4	26,5	(10,5-54,6)
CCI (Indexpunkte)		3,8	3,5	(0-11)
≤ 2	29			
≥ 3	59			
Aufnahme von		---	---	---
- Zu Hause	54 (61)			
- Pflegeheim	4 (5)			
- Andere Klinik	29 (33)			
- Reha Einrichtung	1 (1)			
Entlassen nach		---	---	---
- Hause	45 (51)			
- Pflegeheim	5 (6)			
- Andere Klink	19 (21,5)			
- Reha Einrichtung	8 (9)			
Verstorben im LMU Klinikum	11 (12,5)			
Liegedauer gesamt (d)		28,5	20,5	(2-134)
- Campus GH	62 (70,5)	23,7	-----	(3-91)
- Campus INN	26 (29,5)	36,8	-----	(2-134)
Intensivstation Patienten	30 (34)			
- Liegedauer (d)		7	4	(1-45)
- GCS Score	23/30 (77)	13,3	15	(4-15)
Risikofaktoren (Pat n)		---	---	--
- Herzerkrankung	51 (58)			
- Diabetes mellitus	29 (33)			
- Nierenerkrankung	23 (26)			
- Dialysepflichtig	12 (14)			
- Drogenabusus	3 (3,4)			
Zusätzliche Infektionen (Pat n) (Mehrfachnennung Infektion)	47 (53)	---	---	---
- Pneumonien	27 (31)			
- Harnwegsinfekte	21 (24)			
- Sonstige	11 (13)			
- Davon mehr als 1	11 (13)			
Penicillinallergie	9 (10)			

3.1.1. Risikofaktoren nach Charlson Comorbidity Index

Die Berechnung der Überlebensprognose anhand des CCI wurde mithilfe der in Tabelle 2 erfassten Grund- und Begleiterkrankungen der Patienten durchgeführt und der Punkteindex in

Abbildung 2 dargestellt. Hierbei lagen 29 (33%) Patienten bei ≤ 2 Punkten und 59 (67%) Patienten bei ≥ 3 Punkten. Der Mittelwert (MW) von 3,8 und Median von 3,5 entsprechen einer 52% erhöhten Jahressterblichkeit (*) nach Klassifikation, ohne Berücksichtigung der Alterspunkte. Deutliche Schwerpunkte lagen bei kardialen Erkrankungen (82%), Diabetes mellitus (33%), Lungen- (26%), Nieren- (26%) und Tumorerkrankungen (20%). Sieben Patienten (8%) waren ohne CCI definierte Vorerkrankung. (CCI Erfassungsbogen im Anhang) (*verglichen mit der Normalbevölkerung)

Tabelle 3: Charlson-Comorbidity-Index (CCI): Erkrankungen mit Anzahl (Mehrfachnennung) und Anteil % der Erkrankung im Gesamtkollektiv der Patienten

CCI Erkrankungen	n	% (n/88)
Herzinfarkt anamnestisch	22	25%
Herzinsuffizienz	50	57%
PAVK	10	11%
Cerebrovaskuläre Erkrankungen	14	16%
Demenz	13	15%
Chronische Lungenerkrankungen	23	26%
Kollagenose	5	5,6%
Ulkuskrankheit	7	7,9%
Lebererkrankung leicht	3	3,4%
Lebererkrankung schwer	5	5,6%
Diabetes ohne Organschädigung	16	18%
Diabetes mit Organschädigung	13	15%
Hemiplegie	2	2,2%
Nierenerkrankung mäßig	11	12,5%
Nierenerkrankung schwer/Dialyse	12	13,6%
Tumorerkrankung	18	20%
Leukämie	5	5,6%
Lymphom	2	2,2%
Metastasierter solider Tumor	5	5,6%
AIDS	0	0%

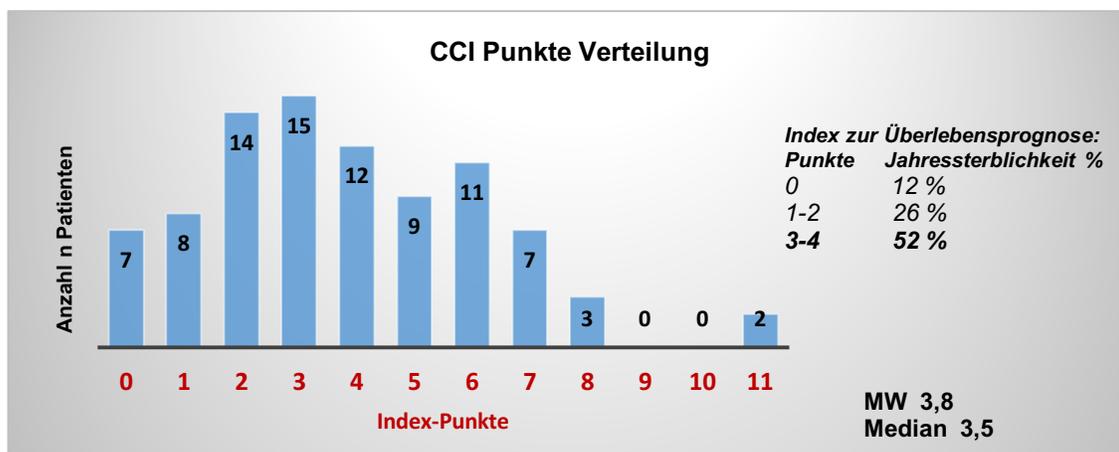


Abbildung 2: Verteilung der errechneten CCI Punkte mit Anzahl der Patienten und Index zur Überlebensprognose

3.1.2. Fachbereiche der Behandlung

In der Inneren Medizin wurden 52 Patienten (59%) behandelt. Im chirurgischen Fachbereich mit insgesamt 17 Patienten (19%) war die Herzchirurgie mit 9 Patienten (10%) führend. Kardial vorerkrankte Patienten, zählten 23 (26%) in Kardiologie und Herzchirurgie gesamt, sowie 5 (6%) in Urologie und Gynäkologie. Weitere 7 (8%) Patienten, aufgeführt unter "Diverse", wurden in mehr als einem Fachbereich behandelt (Abbildung 3 im Anhang).

3.1.3. Herkunft der Infektion (Definition s. Methoden 2.4.)

Die Einteilung der Infektionsherkunft in 3 Kategorien, ergab einen Anteil von 33% (29) nosokomialer (HA), 31% (27) ambulant erworbener (CA) und 36% (32) sonstige mit dem Gesundheitswesen assoziierten Infektionen (HC), die beispielsweise in Pflegeheimen, Rehabilitationskliniken, Dialysezentren erworben wurden. Jeweils drei Fälle von MRSA-Bakteriämie fielen in die Kategorie HA bzw. HC.

Innerhalb eines Jahres verstarben 6 (21%) Patienten der Kategorie HA, 8 (30%) Patienten der Kategorie ambulant-CA und 13 (41%) Patienten der Kategorie HC (Abbildung 4 im Anhang).

3.2. SAB spezifische Merkmale

Risikofaktoren, die schwere Verläufe und eine verlängerte Behandlungsdauer der SAB nach sich ziehen können, sind in Tabelle 4 aufgeführt. Männliche Patienten stellten den Hauptanteil bei komplizierter SAB 72% und bei unkomplizierter SAB 85%. 67% der Patienten mit Spondylodiszitis waren männlich und bei der Diagnose Osteomyelitis waren der Männeranteil 71%. Dieses Ergebnis ist im Einklang mit dem insgesamt höheren Anteil männlicher Patienten in der Kohorte. Endokarditis wurde bei Frauen häufiger diagnostiziert (62%). MRSA wurde bei Männern und Frauen jeweils dreimal isoliert.

Neben SA konnten bei 12 (14%) der Patienten weitere Erreger in Blutkulturen isoliert und bei 50 (57%) Patienten an anderer Lokalisation nachgewiesen werden. In 52 (59%) der Fälle war SA zusätzlich an mindestens einer anderen Lokalisation (z.B. Wunden, sonstige Abstriche, Urin oder Fremdmaterial) nachweisbar.

Tabelle 4: SAB spezifische Merkmale mit Patientenanzahl, Anteil und Geschlechterverteilung

SAB spezifische Merkmale	Anzahl n (n = 88)	%	Weiblich n (%)	Männlich n (%)
Komplizierte SAB	75	85%	21 (28%)	54 (72%)
Unkomplizierte SAB	13	15%	2 (15%)	11 (85%)
Endokarditis	13	15%	8 (62%)	5 (38%)
Spondylodiszitis	6	7%	2 (33%)	4 (67%)
Osteomyelitis	7	8%	2 (29%)	5 (71%)
Septische Arthritis	3	3,4%	2 (67%)	1 (33%)
Septische Thrombose, Embolie	3	3,4%	0	3 (100%)
MRSA	6	7%	3 (50%)	3 (50%)
Weitere Erreger in Blutkultur	12	14%	4 (33%)	8 (67%)
Weitere Erreger sonstige Lokalisation	50	57%	14 (28%)	36 (72%)
SA an weiterer Lokalisation	52	59%	16 (31%)	36 (69%)

3.3. Fremdmaterial und Infektionsfocus

3.3.1. Fremdmaterial

Insgesamt waren bei 63 (72%) Patienten ein oder mehrere implantierte Fremdmaterialien (FM) im Körper bekannt, welche die SAB als „kompliziert“ klassifizieren können. 33 (52%) Patienten mit bekanntem FM hatten kardiales FM (n=45), 15 (24%) Patienten hatten orthopädisches FM (n=20) und 15 (24%) Patienten hatten sonstige Arten von FM.

Die Einteilung in die Kategorien „Intravaskulär“ und „Extravaskulär“ zeigt Tabelle 5. Nicht permanentes FM, welches keine komplizierte SAB definiert (beispielsweise periphere Venenverweilkatheter (PVK) oder Blasendauerkatheter (BDK)) wurden in Tabelle 5 mit * markiert. Die genaue Anzahl war hier nicht bekannt (n.b.), da diese häufig eingesetzt wurden und die Verwendung nicht konsequent dokumentiert war.

In der Kategorie „**Extravaskulär**“ war von insgesamt **61** dokumentiertem FM, **17** (28%) der Focus der SAB, darunter die Bereiche Kardial 9/33 (27%), Orthopädisch 5/20 (25%) und Diverse 3/8 (38%). In der Kategorie „**Intravaskulär**“ waren von gesamt **59** dokumentiertem FM, **33** (56%) „Intravaskuläre Katheter“ der Infektionsfocus.

Tabelle 5: Implantiertes Fremdmaterial eingeteilt nach intra- und extravaskulär, mit Anzahl und prozentualem Anteil (Mehrfachnennungen). In den letzten beiden Spalten ist aufgeführt, inwiefern das aufgeführte FM als Focus galt bzw. als solcher behandelt wurde

Fremdmaterial	Anzahl Patienten mit FM (n=63)	n (%)	Focus n (%)	Focus behandelt n
Extravaskulär Kardial (n=33)				
- Schrittmacher, Sonde	17	17/63 (27)	3/17 (18)	3
- LVAD, Drive Line	5	5/63 (8)	5/5 (100)	5
- Herzklappenersatz	11	11/63 (17)	1/11 (9)	1
Extravaskulär Orthopädisch (n=20)				
- Schulter, Philosplatte	2	(3)	1	0
- Vertebral Cage	2	(3)	0	0
- Hüfte TEP	11	(17)	1	1
- Knie TEP	4	(6)	2	2
- Sprunggelenk, Arthrodesse	1	(1,6)	1	1
- Mehr als 1	4	(6)	----	-----
Intravaskulär (n=59)				
- Port	4	(6)	4/4 (100)	3
- ZVK	24	(38)	12/24 (50)	12
- Shunts	11	(17)	7/11 (64)	7
- Gefäßprothesen, Bypass Bein, Aorta	6	(10)	1/6 (17)	0
- Koronarer Bypass	12	(19)	0	0
- Stents Niere, Gallengang	2	(3)	0	0
- *PVK	(n.b. gesamt)	n.b.	*9	9
Extravaskulär Diverse (n=8)				
- PEG Sonde	1	(1,6)	0	0
- Intrauterin pessiar	1(n.b. gesamt)	(1,6)	1	1
- Ureterschleife	1	(1,6)	0	0
- Tracheostoma	1	(1,6)	0	0
- Insulinpumpe s. c.	1	(1,6)	0	0
- Glasauge	1	(1,6)	0	0
- Cochlea Implantat	1	(1,6)	0	0
- Zahnimplantat	1 (n.b. gesamt)	(1,6)	1	1
- *BDK	(n.b. gesamt)	n.b.	*1 suprapubisch	1

Die % Angaben beziehen sich auf die jeweils relevante Grundgesamtheit
 *Nicht permanent implantiertes FM

3.3.2. Infektionsfocus

Zu den häufigsten Eintrittspforten zählten Wundinfekte **39/88** (44%), intravaskuläres FM **33** (38%), extravaskuläres FM **17** (19%) und Abszesse **17** (19%). Bei 41 (47%) Patienten war mehr als ein Focus erkennbar. In **10** (11%) Fällen blieb der Focus unklar (siehe Abbildung 5).

Von 39 Wundinfekten waren 26 (67%) OP-Wunden, Verletzungen, Hauterkrankungen und 13 (33%) mit ursächlicher Beteiligung von FM wie Herz-Schrittmacher, Drive Line bei LVAD (Left Ventricular Assist Device, Kunstherz) und Sonstiges.

Unter den 33 Infekten durch **intravaskuläre Katheter** waren 12 ZVK (36 %), 9 PVK (27%) und 7 Dialyse Shunts (21%) die häufigsten. Alle vier (12%) bekannten Ports galten als Focus, sowie 1 aorto-femorale Bypass (3%). Zu 17 Infekten durch **extravaskuläres FM**, zählten Drive Line

Infekte bei LVAD 5 (29%), Schrittmachersonden 3 (18%), Aortenklappe 1(6%), Orthopädischer Gelenkersatz 5 (29%), BDK 1(6%) und Sonstige 2 (12%). Patienten mit Endokarditis, Osteomyelitis, Spondylodiszitis, MRSA hatten alle (2 IE ausgenommen) zusätzliche Foci.

Von insgesamt 10 Patienten mit unklarem Focus, waren 6/10 (60%) Patienten mit Zustand nach invasiven bzw. operativen Eingriffen innerhalb der letzten 30 Tage.

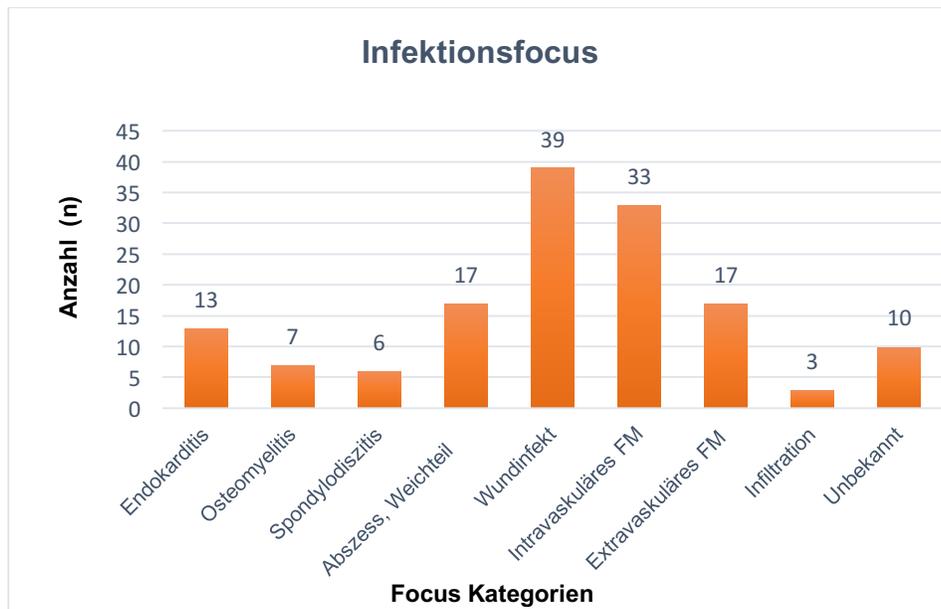


Abbildung 5: Verteilung der Infektionsfoci in 9 Kategorien (Mehrfachnennungen)

3.3.3. Weitere mögliche Eintrittspforten

Zusätzliche Infektionen

Bei 47 (53%) Patienten bestanden zusätzliche Infektionen, davon in 11 (13%) Fällen mehr als eine. Hierzu zählten Harnwegsinfekt (21), Pyelonephritis (2), Peritonitis (2), Prostatitis (1), CMV Reaktivierung (1), Zoster ophthalmicus (1), Soor-Ösophagitis (2), Clostridium difficile (1), Noro-Virus (1). Ob andere Foci für die SAB mitursächlich sind, beispielsweise bei Patienten mit Pneumonien ohne Erregernachweis, konnte retrospektiv nicht beurteilt werden (siehe Tabelle 2).

Invasive Untersuchungen, Operationen

Innerhalb der letzten 30 Tage hatten 37 (42%) Patienten chirurgische Eingriffe oder invasive Untersuchungen, bei 7 Patienten mehr als eine. Von sechs Patienten mit einem unklaren Focus, hatten zuvor vier eine Herzkatheter-Untersuchung, ein Patient eine Herz-Schrittmacherimplantation und ein Patient eine Gastroskopie.

Am häufigsten wurden kardiovaskuläre Eingriffe (15) durchgeführt. Bei 13 Patienten mit kardialer Vorerkrankung, fanden 11 Herzkatheter-Untersuchungen teils mit Stentimplantation, 2 Bypass-Operationen und 2 Schrittmacher-Implantationen statt. Nach 11 der durchgeführten Herzkatheter-Untersuchungen, hatten 4 Patienten eine SAB mit unklarem Focus.

3.4. Klinische Zeichen der Besserung

Um den Verlauf der klinischen Besserung der Patienten beurteilen zu können, wurden die Parameter C-reaktives-Protein (CRP) (mg/dl), Körpertemperatur (°C) und Blutkultur (neg.) im Verlauf über 10 Tage, ab der ersten Blutkulturabnahme (BK1) betrachtet und ausgewertet.

Eine graphische Darstellung der Ergebnisse zeigt Abbildung 6.

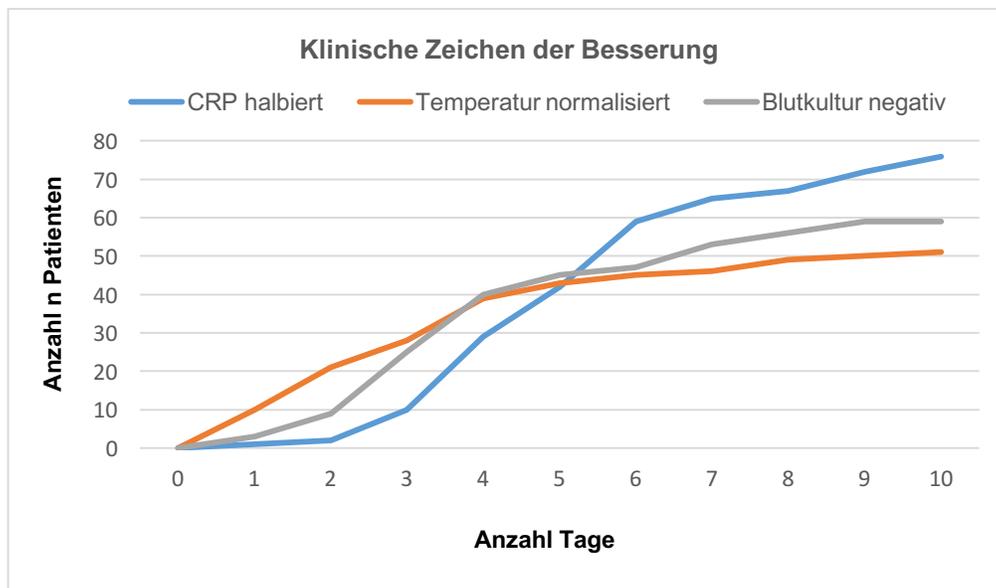


Abbildung 6: Klinische Zeichen der Besserung. Anzahl der Patienten die eine Verbesserung der Infektionsparameter CRP, Temperatur und Blutkultur im Zeitraum 0-10 Tagen nach Abnahme der ersten Blutkultur zeigten. (Kumuliert) Eine erkennbare Besserung war in den Tagen 3-6 zu verzeichnen

Thrombozyten und Leukozyten wurden am Tag der BK1 erfasst. Es konnten nur bei **39 (44%)** Patienten normwertige Leukozyten und bei **37 (42%)** normwertige Thrombozyten im Blut gemessen werden. Während 5 (6%) der Patienten leukopen und 46 (52%) Patienten thrombopen waren, konnte bei 44 (50%) eine Leukozytose und 5 (6%) eine Thrombozytose gemessen werden. Die genaue Differenzierung der Entzündungsparameter nach Tagen, zeigt Tabelle 6 im Anhang.

3.5. Management: Ärztliche Compliance mit der Behandlungsempfehlung

Die Qualitätsindikatoren (QI) wurden unterteilt in Diagnostik, Therapie, Konsil und Dokumentation. Deren Umsetzung gemäß der Behandlungsempfehlung (SOP) zeigen die folgenden Tabellen 7 bis 11.

3.5.1. Diagnostik

3.5.1.1. Blutkultur

Die Zeit zwischen BK1-Abnahme und Diagnosemitteilung „SAB“ betrug **2 Tage** (MW und Median). In dieser Zeit erhielten 61/84 (73%) Patienten eine positive Blutkultur und nach 3-5 Tagen weitere 23/84 (27%). Hierbei wurde die erste dokumentierte Mitteilung der Mikrobiologie, die häufig telefonisch vor dem schriftlichen Laborbefund erfolgte, gewertet. Bei 4 Patienten war die Diagnose bereits bei Aufnahme bekannt, sie wurden erst ab BK 2 mitberücksichtigt. Eine Folgeblutkultur (BK 2) wurde nach durchschnittlich 2 Tage (Median 1 Tag) bei 71 Patienten (**81%**) durchgeführt, 21 (30%) davon waren noch SA-positiv. Eine dritte Blutkultur (BK 3) wurde bei 39 (44%) durchgeführt (4 positiv), eine Vierte (BK 4) bei 12 Patienten (14%), wovon keine mehr positiv war. Der empfohlene Zeitabstand von 48-72h (2-3d), zur ersten Folgeblutkultur nach Beginn der AB Therapie gerechnet, wurde in **45%** der Fälle eingehalten. Als „nicht SOP-konform“ zählten 12 BK-Abnahmen, die vor 48h (8 pos./ 4 neg.) und 27 BK, die nach 72h (4 pos./ 23 neg.) abgenommen wurden. Von den innerhalb eines Jahres Verstorbenen, waren anteilig 9/23 (**39%**) mit zeitlich SOP-konformer BK2 verglichen mit 14/23 (**69%**) mit nicht SOP-konformer BK2.

Zwischen „SOP-konformer Entnahme der Blutkulturen“ und „nicht-SOP-konformer Entnahme“ war ebenfalls anteilig ein Unterschied bei Verstorbenen (28% vs. 36%) und Überlebenden (63% vs. 51%) der beiden Gruppen zu erkennen (Tabelle 7).

Tabelle 7: QI: Diagnostik - Blutkultur. Zeigt die Zeit in Tagen (d) von BK1 bis zur Diagnosestellung, sowie Anzahl und Anteil der Folgeblutkulturen mit Ergebnis. Vergleich komplizierter vs. unkomplizierter SAB und Outcome nach 1 Jahr mit verstorbenen Patienten und Überlebenden. Unterschiede sind fett hervorgehoben

QI: Blutkultur	Anzahl n (%)	Kompliziert (n=75)	Unkompliziert (n=13)	Nach 1 Jahr verstorben / lebend n (%)
BK 1 bis Diagnose	84/88 (95)	71/84	13/84	23/84 (27) / 50 (60)
- nach 1d	8 (9)			1 / 8 (13) / 6 (75)
- nach 2d	53 (63)			21/53 (40) / 27 (51)
- nach 3d	21 (25)			1/ 21 (5) / 16 (76)
- nach 4d-5d	2 (2)			unbekannt / 1 (50)
- SAB war bekannt	4/88 (5)	4	0	4/4 (100) / 0
Folge BK 2 durchgeführt	71/88 (81)	60	11	23/71 (32) / 40 (56)
- SA positiv	21/71 (30)	21	0	
- SA negativ	50/71 (70)	40	10	
Keine Folge BK	17/88 (19)	15	2	4/17 (24) / 10 (59)
Davon SOP konforme Zeit 48-72h	32/71 (45)	27	5	9/32 (28) / 20 (63)
- SA positiv	9/32 (28)	9	0	**3 Unbekannte:
- SA negativ	23/32 (72)	18	5	9/29 (31) / 20/29 (69)
Nicht SOP-konforme Zeit	39/71 (55)	33	6	14/39 (36) / 20 (51)
- 12<48h 8 pos./4 neg.	12/39 (31)	9	3	**5 Unbekannte:
- 27>72h 4 pos./23 neg.	27/39 (69)	24	3	14/34(42) / 20/34 (59)
Folge BK 3 durchgeführt	39/88 (44)	34	5	12/39 (31) / 23 (59)
- SA positiv	4/39 (10)	4	0	
- SA negativ	35/39 (90)	30	5	
Folge BK 4 durchgeführt	12/88 (14)	12	0	3/12 (25) / 7 (58)
- SA positiv-	0 (0)	0	0	
- SA negativ	12 (100)	12	0	

Die % Angaben beziehen sich auf die jeweils relevante Grundgesamtheit ** Unbekannte hier mitberechnet

3.5.1.2. Infektiöse Endokarditis (IE)

Eine Endokarditis-Diagnostik wurde insgesamt bei 71 Patienten (81%) durchgeführt, davon bei 10 (14%) Fällen nur eine TEE, bei 35 (49%) nur eine TTE und bei 26 Patienten (37%) mit beiden Untersuchungsmodalitäten. Insgesamt wurden 36 TEE (41%) und 61 TTE (69%) durchgeführt. Bei 13 Patienten lag eine IE vor. Bei 49 Fällen wurde eine IE nicht diagnostiziert und 9 blieben trotz Diagnostik unklar. 17 Patienten hatten keine Diagnostik bzw. eine fehlende Dokumentation, der möglicherweise durchgeführten Diagnostik. Patienten mit komplizierter SAB hatten zu 33% beide Echokardiographien verglichen mit 8% der Patienten mit unkomplizierter SAB.

Verstorben waren nach einem Jahr 6/13 (46%) der Patienten mit IE versus 12/49 (25%) ohne IE. Bei den Patienten, die trotz Diagnostik unklar geblieben waren, waren vier von neun verstorben (44%, siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Diagnostik der Endokarditis. TEE und TTE mit Ergebnis im Vergleich komplizierter vs. unkomplizierter SAB und Outcome nach 1 Jahr mit verstorbenen Patienten und Überlebenden

QI: TEE/TTE	Gesamtgruppe Anzahl n (%)	Kompliziert (n=75) (*davon %)	Unkompliziert (n=13) (*davon %)	Nach 1 Jahr** verstorben / lebend n (%)
Diagnostik Endokarditis (IE)	71/88 (81)	59/75 (79)	12/13 (92)	22/71 (31) / 39 (55)
- TEE alleine	10/71 (14)	9	1	5/10 (50) / 4 (40)
- TTE alleine	35/71 (49)	25	10	9/35 (26) / 21 (60)
- Beides TEE+TTE	26/71 (37)	25/75 (33)	1/13 (8)	8/26 (31) / 14 (54)
Diagnostik unbekannt	17/88 (19)	16/75 (21)	1/13 (8)	5/17 (29) / 11 (65)
IE ja, vorhanden	13/88 (14)	13	0	6/13 (46) / 6 (46)
IE nein	49/88 (56)	39	10	12/49 (25) / 30 (61)
IE Unbekannt, unklar	9 /88 (10)	7	2	4/9 (44) / 4 (44)

**Die % Angaben beziehen sich auf die jeweils relevante Grundgesamtheit ** Unbekannte nicht mitberechnet*

3.5.1.3. Focus und Behandlung

Der Focus oder die mögliche Eintrittspforte, wurde in 78/88 Fällen (89%) im Brief und/oder in der Akte dokumentiert. In 10 (11%) Fällen war der Focus unklar bzw. wurde nicht erläutert (Tabelle 9). Eine operative Entfernung, Wechsel von verantwortlichem Fremdmaterial, Wunddebridement, oder Amputation wurde in 61 (69%) Fällen durchgeführt und eine nicht- operative Sanierung, beispielsweise Antibiotikatherapie und/oder Wundversorgung erhielten 5 (6%) Patienten.

Bei 15 (17%) Patienten war die Sanierung nicht vollständig möglich, darunter Patienten mit LVAD, sehr weit fortgeschrittener (Tumor-) Erkrankung und/oder Patienten, die nach kurzer Zeit verstarben. Diesen Patienten wurde trotzdem eine Behandlung zuteil (z.B. Wundversorgung).

In 7 (8%) Fällen wurde nicht/unvollständig saniert oder vor Therapieende verlegt.

Bei den 10 Patienten mit unklarem Focus wurden mögliche Eintrittspforten genannt und behandelt (2 operativ, 4 keine operative Sanierung, 1 nicht sanierbarer Focus und 3 waren nicht/unvollständig saniert). Insgesamt wurden, von allen identifizierten und sanierbaren Eintrittspforten 60 (68%) saniert, davon waren nach einem Jahr 42 (70%) Patienten lebend, 9 (15%) verstorben und das Outcome bei 9 Patienten (15%) unbekannt.

Tabelle 9: Beschreibung der Focus-Behandlung, differenziert nach Art der Sanierung in Anzahl und Anteil. Vergleich zwischen komplizierter vs. unkomplizierter SAB und Outcome nach 1 Jahr mit verstorbenen und überlebenden Patienten

QI: Focus-Behandlung	Anzahl n = 88	Kompliziert (n=75)*	Unkompliziert (n=13) *	Nach 1 Jahr** verstorben / lebend n (%)
Focus [n (%)]	78/88 (89)	68/75 (91)	10/13 (77)	24/78 (31) / 45 (58)
- Unklarer Focus	10/88 (11)	7	3	3/10 (30) / 5 (50)
- Mehr als 1 Focus	41/88 (47)	39	2	15/41 (37) / 22 (54)
Focus-Sanierung gesamt				
- Operativ/ Wunddebridement	61/88 (69)	51/75 (68)	10/13 (77)	10/61 (16) / 42 (69)
- Nicht-operativ saniert	5/88 (6)	3	2	1/5 (20) / 2 (40)
- Nicht vollst. möglich/ verstorben	15/88 (17)	14	1	14/15 (93) / 1 (7)
- Nicht /unvollständig saniert /verlegt	7/88 (8)	7	0	2 /7 (29) / 5 (71)
Focus identifiziert und saniert	60/88 (68)	51/75 (68)	9/13 (69)	9/60 (15) / 42 (70)
Unklar/nicht /teils saniert	28/88 (32)	24/75 (32)	4/13 (31)	18/28 (64) / 8 (29)

* Die % Angaben beziehen sich auf die jeweils relevante Grundgesamtheit ** Unbekannte nicht mitberechnet

3.5.2. Antibiotika - Therapie

Die kalkulierte Antibiotikatherapie (AB1) wurde von 84 Patienten dokumentiert und bei 66 davon (79%) am Tag der ersten Blutkulturabnahme (BK1) begonnen (bei 8 Patienten ein bis zwei Tage vorher, bei 6 Patienten 1-2 d danach). Das am häufigsten eingesetzte (Breitspektrum-) Antibiotikum war Piperacillin/Tazobactam (Abbildung 7).

Die Zeit von der Diagnosemitteilung bis zur Umstellung auf die gezielte Therapie (AB2) betrug einen Tag (MW). 31 Patienten (35%) erhielten AB2 in passender Substanz und Dosierung. In SOP-konformer Zeit von 2 Tagen erhielten 33 Patienten (38%) die entsprechende Therapie.

Die SOP-konforme Wahl der antibiotischen Substanz wurde bei 60 (68%) Patienten getroffen, am häufigsten wurde Flucloxacillin eingesetzt (Abbildung 8). Die Substanz und passende Dosierung waren nur bei 35 (40%) Patienten entsprechend der Leitlinie, hiervon 30 komplizierte SAB. Bei 21 (24 %) Patienten war die Substanzwahl nicht nach Leitlinie, 25 (29%) hatten keine entsprechende Dosierung. Sieben (8%) Fälle waren aufgrund unklarer Dokumentation der Dosierung, oder Substanzwahl nicht beurteilbar (n.b.).

Die Therapiedauer in der Klinik war bei 26 Fällen (30%) entsprechend der Leitlinie SOP-konform (s. 1.1.4.2.). Bei 4 Patienten wurde die Kombination i.v./p.o. als adäquate Therapie-Dauer gewertet. Von Patienten, die vor Therapieende entlassen (10) oder verlegt (20) wurden, hatten 19 eine entsprechende Empfehlung zur weiteren Therapiedauer im Arztbrief erhalten. Aus Sicht der ärztlichen Compliance mit der SOP erreichten insgesamt 45 Patienten (51%) die empfohlene Therapiedauer. In 26 Fällen komplizierter SAB wurde mit einer Kombinationstherapie, bevorzugt Rifampicin 17/26 (65%) behandelt. Von 6 MRSA-Patienten, erhielten 4 eine SOP-konforme Therapie mit Vancomycin. Eine insgesamt SOP-konforme Therapie mit passender Substanz,

Dosierung und Dauer in der Klinik, erhielten 13 Patienten). Unter Berücksichtigung der SOP-konformen Therapie-Empfehlung/Dauer bei Entlassung, wurden 25 Patienten nach SOP behandelt (23 mit Umstellung innerhalb 2d). Davon verstarben 3/13 (23%) und 4/25 (16%) der Patienten versus 8/13 (62%) und 14/25 (56%) Überlebender (Tabelle 10).

Tabelle 10: Beschreibung der Antibiotika-Therapie, mit kalkulierter Therapie AB1, Zeit der Umstellung und gezielter Therapie AB2, MRSA und Penicillinallergie. Dargestellt ist die SOP-konformität in Substanz, Dosierung, Dauer, der Vergleich komplizierter vs. unkomplizierter SAB und Outcome nach 1 Jahr mit Verstorbenen und Überlebenden

QI: Antibiotika-Therapie	Anzahl N = 88	Kompliziert (n=75)	Unkompliziert (n=13)	Nach 1 Jahr** verstorben / lebend n (%)
Kalkulierte Therapie - AB1 n (%)	84/88 (95)	-----	-----	-----
- Substanz, SA wirksam	83/84 (98)			
- Beginn am Tag der BK1	66/84 (79)			
- Nicht dokumentiert	4/88 (5)			
Therapiedauer (d) MW	3 d			
Therapieumstellung (d) MW	1d			
Diagnose bis AB2 innerhalb 2d	71/88	63	8	
- mit passender Substanz	56/88 (64)	48	8	17/56 (30) / 31 (55)
- Umgestellt 0-1d und Substanz u. Dosierung nach LL	31/88 (35)	26	5	8/31 (26) / 17 (55)
- Umgestellt in 0-2d und Substanz u. Dosierung nach LL	33/88 (38)	28	5	9/33 (27) / 18 (55)
- Umstellung verspätet >3-8 d	8/88 (9)			5/8 (63) / 2 (25)
- Keine Umstellung, n.b.	9/88 (11)			2/9 (22) / 6 (67)
Gezielte Therapie - AB2				
SOP-konforme Substanz und Dosierung	35/88 (40)	30/75	5/13	9/35(26) / 20 (57)
- Dosierung zu niedrig	19/88 (22)	16/75	3/13	5/19(26) / 13 (68)
- Dosierung zu hoch	6 /88 (7)	6	0	5/6 (83) / 1 U
- Kein AB nach LL	21/88 (24)	16	5	6/21 (29) / 14 (67)
- Nicht beurteilbar, n.b.	7 /88 (8)	7	0	2/7 (29) / 3 (43)
SOP-konforme Dauer in Klinik (i.v./p.o.)	26/88 (29,5)	23	3	9/26 (35) / 14 (54)
- Verlegt/Entlassen mit SOP- konformer Therapie-Empfehlung	19/88 (22)	13	6	3/19 (16) / 11 (58)
- Zu kurz	24/88 (27)	22	2	4/24 (17) / 18 (75)
- Vor Therapieende verstorben	8/88 (9)	8	0	-----
- Nicht beurteilbar n.b.	11/88 (12,5)	9	2	3/11(27) / 7 (64)
Gesamt SOP-konforme Therapie in Klinik	13/88 (15)	12	1	3/13 (23) / 8 (62) 2U
- mit Umstellung in 0-2d	11/88 (13)	10	1	3/11 (27) / 7 (64) 1U
SOP-konform mit Therapie- Empfehlung nach Entlassung	25/88 (28)	20	5	4/25 (16) / 14 (56) 7U
- mit Umstellung in 0-2d	23/88 (26)	18	5	4/23 (17) / 13 (57) 6U
Kombinationstherapie (n = 26)	26	26	0	9/26 (35) / 14 (54)
- Rifampicin	17			3 (18) / 11 (65)
- Fosfomycin	6			3 (50) / 3 (50)
- Beides	3			3 (100) / 0
MRSA-Therapie (6)	6	6	0	1/6 (17) / 4 (67)
- Vancomycin	4			
- Meropenem, Linezolid	1			
- Nicht beurteilbar	1			
Penicillinallergie-Therapie (9)	9	7	2	3/9 (33) / 4 (44)
- Vancomycin	3	3	0	
- Meropenem	4	3	1	
- Clindamycin	2	1	1	

* Die % Angaben beziehen sich auf die jeweils relevante Grundgesamtheit ** Unbekannte nicht mitberechnet

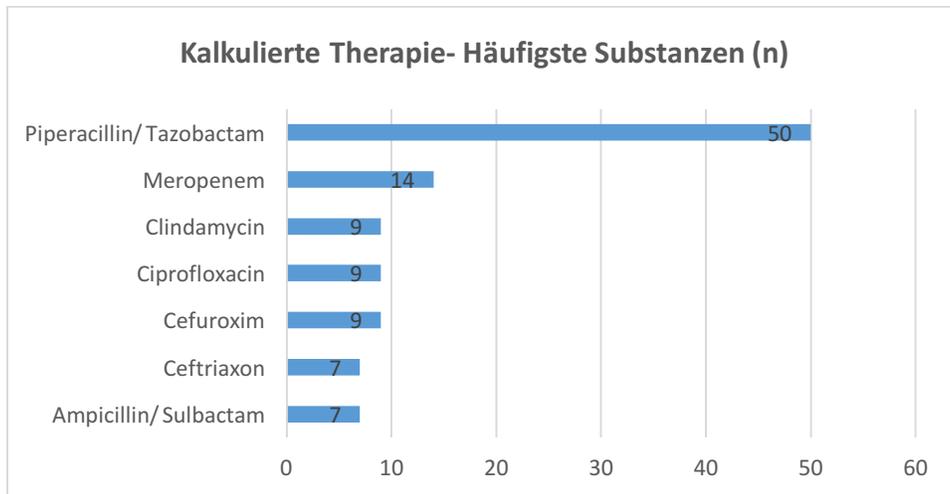


Abbildung 7: Übersicht der häufig eingesetzten Substanzen in der kalkulierten Initialtherapie (AB1) in absoluter Anzahl

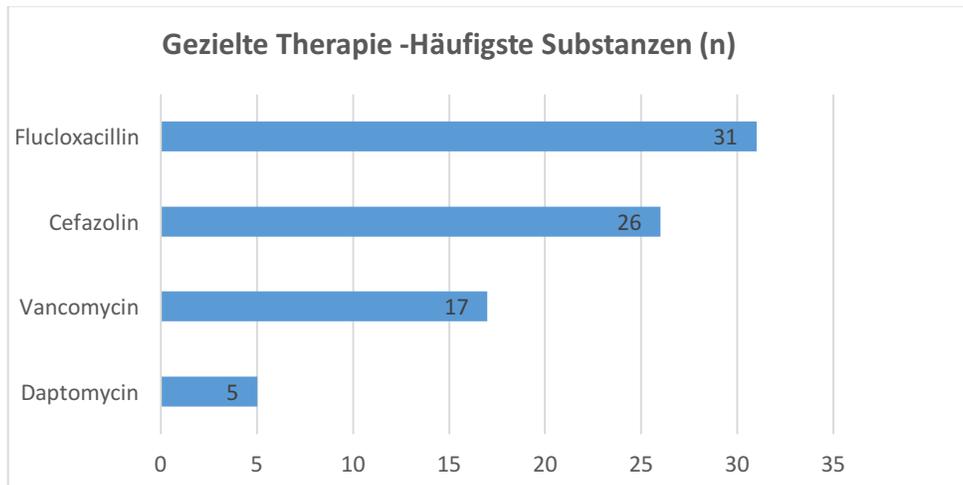


Abbildung 8: Übersicht der häufig eingesetzten Substanzen in der gezielten Therapie (AB2) in absoluter Patientenzahl (addiert sich nicht zu 88 da bei einigen Patienten andere Substanzen eingesetzt wurden (vgl. Tabelle 10)).

3.5.2.1. Patienten mit Infektiöser Endokarditis (IE)

Die Diagnose aller 13 Endokarditis Patienten wurde durch eine TEE gesichert (Tabelle 8). Bei 12 Patienten war ein Konsil dokumentiert mit 7 vorhandenen und 5 ausgefüllten Checklisten der SOP in der Akte. Bei 11 Patienten wurden Folge-BKs (7 Fälle bis BK3, 3 Fälle bis BK4) abgenommen, bis ein negatives Ergebnis vorlag (Tabelle 7).

Bei 11 Patienten konnte mehr als 1 Focus benannt werden, darunter waren 5 mit Wundinfekten, 3 mit Abszessen und 9 mit weiterer Infektion, in 2 Fällen eine Osteomyelitis, in 2 Fällen eine Spondylodiszitis und eine septische Arthritis bei Heroinabusus.

Extravaskuläres Fremdmaterial (FM) fand sich bei 3 Patienten, intravaskuläres FM bei 4 Patienten. 11/13 Patienten (85%) hatten kardiale Vorerkrankungen, davon 11 Patienten mit Herzinsuffizienz, 4 mit Myokardinfarkt in der Anamnese und 5 mit kardialem FM (3 davon Stents). Der mittlere CCI von 3,77 (0-7) Punkten, lag in der Größenordnung des Mittelwerts der Gesamtkohorte. Eine Focussanierung konnte bei 7 Patienten erfolgen, 3 waren nicht sanierbar, 3 wurden nicht/ teilweise saniert oder vor Therapieende verlegt.

Von allen 13 Endokarditis Patienten, hatten 12 Patienten eine Leitlinien- gerechte antibiotische Substanz und 9 eine entsprechende Substanz und Dosierung erhalten. Die mindestens 4-wöchige Therapiedauer erhielten 5 Patienten in der Klinik und 4 wurden vor Therapieende mit entsprechender Therapieempfehlung verlegt (Tabelle 11).

Von 2 Patienten war keine weitere Therapiedauer nach Entlassung/Verlegung bekannt und 2 Patienten verstarben innerhalb 30 Tagen in der Klinik.

Diese Patienten seien kurz einzeln erläutert:

Patient 1: Männlich, 59 J, mit Mitralklappen-Endokarditis und begleitendem broncho-pulmonalem Infekt, verstorben im septischem Schock. Die Mitralklappe wurde 3 Tage vor dem Versterben ersetzt, mit zusätzlicher Re-Thorakotomie.

Patient 2: Weiblich, 82 J, mit begleitender Osteomyelitis, diabetischem Fußsyndrom, SA in der Wunde und Amputation des Vorfußes 13 Tage vor dem Versterben, sowie der Verdacht auf Pneumonie durch das Herpes Simplex Virus, verstarb an akuter gastrointestinaler Blutung.

Insgesamt waren bei 4/13 (31%) Patienten Substanz, Dosierung und Dauer in der Klinik entsprechend der Leitlinie. Innerhalb eines Jahres verstarben hiervon 2 Patienten (50%), 1 Patient überlebte (25%) und 1 Patient (25%) war lost to follow up. Unter Berücksichtigung der weiteren entsprechenden Empfehlung zur Therapiedauer bei Verlegung, hatten aus Sicht der ärztlichen Compliance 7/13 (54%) Patienten eine SOP konforme Behandlung. Davon waren innerhalb eines Jahres 2/7 Patienten (29%) verstorben, 4/7 (57%) lebend und 1 Patient (14%) war lost to follow up (Tabelle 11). Die 30-Tage-Letalität lag bei 3/13 (23%). Die 1-Jahres-Letalität lag bei 6/13 (46%), versus 12/49 (25%) bei Patienten ohne Endokarditis.

Tabelle 11: Beschreibung der Antibiotika-Therapie bei Patienten mit IE. Gezeigt sind die SOP-Konformität in Substanz, Dosierung, Dauer und Outcome nach 1 Jahr mit Verstorbenen und Überlebenden sowie die eingesetzten Substanzen

QI: Antibiotika-Therapie bei IE	Anzahl mit IE n = 13	Komplizierte SAB	Nach 1 Jahr** verstorben / lebend n (%)
Endokarditis IE- Therapie (n (%))	13	13	6/13 (46) / 6 (46) 1U
Substanzen(Mehrfachnennung)			
- Vancomycin	6		
- Cefazolin	3		
- Flucloxacillin	8		
- Rifampicin	8		
(Kombinationstherapie)	7		
- Gentamicin -Kombination	8		
SOP-konforme Substanz erhalten	12/13 (92)		6/12 (50) / 5/12 (42)
SOP-konforme Substanz und Dosierung	9/13 (69)		4/9 (44) / 4/9 (44)
SOP-konforme Dauer *** in Klinik	5/13 (38)		2/5 (40) / 2/5 (40)
- Verlegt mit SOP-konformer Therapiedauer - Empfehlung	4/13 (23)		1/4 (25) / 3/4 (75)
- Zu kurze Dauer	1/13 (8)		
- N.b. verlegt	1/13 (15)		
- N.b. Verstorben	2/13 (15)		
Gesamt SOP-konforme IE Therapie/ Dauer - in der Klinik	4 /13 (31)		2/4 (50) / 1 (25) 1U
Gesamt SOP-konforme IE Therapie/Dauer - mit Empfehlung und Verlegung	7/13 (54)		2/7 (29) / 4 (57) 1U

* Die % Angaben beziehen sich auf die jeweils relevante Grundgesamtheit

Unbekannte nicht mitberechnet *(nach ESC - Leitlinie)

3.5.3. Durchführung eines Infektions-Konsils

Ein infektiologisches Konsil fand bei 57 Patienten (65%) statt, davon bei 63% persönlich und bei 23% telefonisch. Bei 14% war die Form der Kontaktaufnahme nicht dokumentiert. Bei 31 Fällen (35%) war kein Konsil dokumentiert. Es fanden prozentual mehr Konsile bei Patienten mit komplizierter SAB 50/75 (67%) als bei unkomplizierter SAB (7/13 (54%)) statt, darunter auch mehr persönlich durchgeführte Konsile (32/75 (43%)).

Im Vergleich waren nach einem Jahr 30% Patienten mit stattgefundenem Konsil verstorben verglichen mit 32% ohne Konsil. Die Berechnung unter Berücksichtigung der unbekanntenen Patienten (Lost to follow up), ist in Tabelle 17 unter Outcome dargestellt. Die Anteile Überlebender und Verstorbenen zeigten im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 12: Beschreibung der Infektionskonsile. Die Tabelle zeigt die Durchführung der empfohlenen, klinikinternen SOP mit Unterscheidung zwischen Komplizierter versus Unkomplizierter SAB, sowie Letalität versus Überleben

QI: Konsil	Anzahl n (%)	Kompliziert n=75 (%)	Unkompliziert n=13 (%)	Nach 1 Jahr** verstorben / lebend n (%)
Konsil stattgefunden	57/88 (65)	50/57 (88) 50/75 (67)	7/57 (12) 7/13 (54)	17/57 (30) / 31 (54); 9 unbekannt (16)
- Persönlich	36/57 (63)	32	4	13/36 (36) / 18 (50); 5 unbekannt (14)
- Telefonisch	13/57 (23)	11	2	0/13 (0) / 9 (69); 4 unbekannt (31)
- Unklar wie	8/57 (14)	7	1	4/8 (50) / 4 (50) 0 unbekannt
Mehr als 1 Konsil	5/57 (9)	5	0	1/5 (20) / 2 (40); 2 unbekannt (40)
Kein Konsil	31/88 (35)	25/31 (77) 25/75 (33)	6/31 (23) 6/13 (46)	10/31 (32) / 19 (61); 2 unbekannt (6)

Die % Angaben beziehen sich auf die jeweils relevante Grundgesamtheit ** Unbekannte nicht mitberechnet

3.5.4. Dokumentation der Checkliste

Durch die Mikrobiologie, Infektiologie und Apotheke wurden bei 65 der 88 Fälle (74%) Checklisten persönlich oder per Mail zugestellt. In den Patientenakten fanden sich insgesamt nur 25/88 (28%), davon 5 ganz, 9 teilweise 14/25 (56%) und 11 (44%) nicht ausgefüllt. Inwieweit dennoch die Checkliste als Leitfaden in mindestens 3 von 5 QI umgesetzt wurde, ist unter Arztbriefdokumentation „SOP erkennbar“ unter Compliance dargestellt (Checkliste im Anhang).

3.5.5. Dokumentation der Qualitätsindikatoren (QI) im Arztbrief

Die ärztliche Dokumentation zeigte bei einer Gesamtzahl von 81/88 (92%) einsehbarer Briefe, eine gute Dokumentation in den folgenden 4 Bereichen: 79/81 (98%) „**Diagnose SAB genannt**“, 77/81 (95%) „**Eintrittspforte genannt**“ oder gesucht, davon 7 als „unklare“ Foci benannt, 72/81 (89%) „**Antibiotikatherapie genannt**“ (in 13 Briefen war die genannte Antibiotikatherapie in Substanz, Dosierung oder Dauer, teils abweichend von der Stationskurve 59/81 (73%). Bei 66 (81%) war ein „**Vorgehen nach SOP**“ (mindestens 3 von 5 QI) im Brief erkennbar.

Die Kategorie „**Konsil erwähnt**“ hatte mit 34 (42%) die geringste Bewertung. Von den stattgefundenen 57 (65%) Konsilen, wurden 34 im Brief genannt, 19 nicht genannt. Eine „**Therapie nach Entlassung**“, wurde in 59 (73%) Fällen im Brief empfohlen. 11 Patienten, die in der Klinik verstarben, im Anhang extra dargestellt (Abbildung 9 im Anhang).

3.5.5.1. Dokumentation im Arztbrief mit Gesamtpunkten

In 59 (73%) der Fälle wurden 5-6 Punkte erreicht, 29 (36%) Briefe waren vollständig in allen Kategorien und erreichten die Maximalpunktzahl. Am wenigsten gut dokumentiert waren 11 (14%) Fälle mit je 1-3 Punkten. Bei 7/88 (8%) war kein Brief vorhanden (Abbildung 10 im Anhang).

3.5.6. Ärztliche Compliance im Vergleich

Zur Beurteilung der Compliance mit der klinikinternen Empfehlung, wurden die Bereiche Konsil, „SOP erfüllt“ (Die Qualitätsindikatoren der SOP: es müssen mindestens 3 von 5 erfüllt sein) und Checkliste verglichen, für das LMU Klinikum gesamt, sowie für jeden Standort (INN und G) ausgewertet (Abbildung 11 im Anhang). Die 88 Patienten verteilten sich auf 62 (70,5%) in GH und 26 (29,5%) in der INN.

Von 57/88 (65%) Konsilen fanden anteilig auf den Standort bezogen 23 (88%) in der INN und in 34 (55%) in GH statt. Die vorhandenen 25/88 Checklisten (26%), verteilten sich anteilig auf INN 18/26 (69%) und GH 7/62 (11%). Eine vollständig ausgefüllte Checkliste, lag nur in 5 Fällen (5 INN) und teils ausgefüllt, in 9 Fällen (7 INN/ 2 GH) vor. Insgesamt zeigte die INN eine größere Compliance in allen 3 Kriterien, als GH in diesem Studienzeitraum, bevor sich das ABS Team etablierte.

Eine **vollständige Umsetzung** aller 5 Punkte der SOP fand sich bei 19 Patienten (22%), davon 10 in der INN und 9 GH. Bezüglich des Outcomes nach einem Jahr handelte es sich um 10 Überlebende, 3 Verstorbene und 6 Patienten mit unbekanntem Status nach einem Jahr.

3.6. Outcome

3.6.1. Letalität / Gesamtüberleben

Die Sterblichkeit ab dem Tag der SAB Diagnose bis zum Ende des 1-Jahres- Zeitraumes wird in Tabelle 13 und Abbildung 12 dargestellt in Abhängigkeit vom Zeitraum nach der Diagnose. Die Letalität betrug innerhalb der ersten 30 Tage nach der Diagnose 13%, nach einem Jahr jedoch bei 31%. Umgekehrt dargestellt, waren 57 % der Patienten nach einem Jahr noch am Leben, der Status der Verbleibenden 13 % ist unbekannt. Innerhalb der ersten 6 Monate lag die Sterblichkeit bei 25 % mit 22/88 Verstorbenen. Danach erfolgte ein weiterer Anstieg um 6% innerhalb der nächsten 6 Monate (31% nach 1 Jahr).

Nach Entlassung aus der Klinik gab es bei 4 Patienten (4,5%) keinerlei Information über weitere Klinikaufenthalte und keine Antwort auf das Anschreiben. Von weiteren 7 (8%) Patienten, ebenfalls ohne Rückantwort, konnte ein weiterer Klinikbesuch im Computersystem Auskunft zur

Überlebenszeit bis zu diesem Zeitpunkt geben. Insgesamt waren nach 1 Jahr 11 (13%) Patienten mit unbekanntem Status, "lost to follow up".

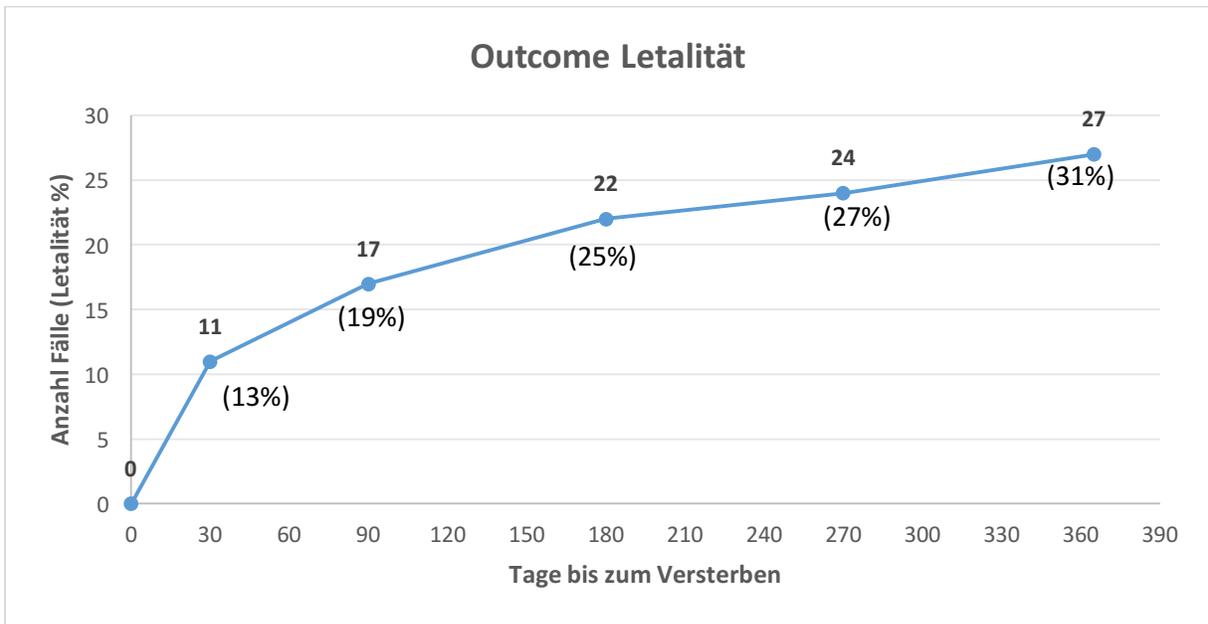


Abbildung 12: Outcome, Letalität. Anzahl und Anteil der Patienten im Zeitraum bis 365 Tage der Erfassung

Tabelle 13: Darstellung von Anzahl, Anteil von Verstorbenen, Überlebenden, Patienten mit unbekanntem Status (lost to follow up) im Vergleich nach Zeiträumen ab Diagnosestellung

Zeitraum Tage d	Verstorbene n (%)	Überlebende n (%)	Unbekannter Status Lost to follow up** n (%)
In Klinik (1-83 d)	11/88 (12,5)	77/88 (87,5)	0 (0)
30 d	11 (13) ** (13)	74 (84) ** (87)	3 (3)
90 d	17 (19) ** (20)	66 (75) ** (80)	5 (6)
180 d	22 (25) ** (27)	59 (67) ** (73)	7 (8)
270 d	24 (27) ** (30)	55 (63) ** (70)	9 (10)
365 d	27 (31) ** (35)	50 (57) ** (65)	11 (13)

*Die % Angaben beziehen sich auf die jeweils relevante Grundgesamtheit ** (Unbekannte anteilig auf jeweilige Grundgesamtheit berechnet)

3.6.2. Vergleich verstorbener und überlebender Patienten

Die Deskription der Ergebnisse zeigt numerische Unterschiede. Eine Überprüfung auf statistische Signifikanz ist jedoch im Studienprotokoll nicht vorgesehen.

In der Klinik verstarben 11 Patienten (13%) im Alter von 69,3 Jahren (MW), davon 8 männlich (12% der Männer) und 3 weiblich (13% der Frauen). Alle zählten zur Kategorie „komplizierte SAB“, 1/6 Patient mit MRSA (17%), 2/13 Patienten mit IE (15%), 7/51 mit kardialer Erkrankung (14%), 3/23 mit Nierenerkrankung (13%), 5/12 dialysepflichtige Patienten (42%), 7/29 mit Diabetes (24%) und 8 Patienten (73%) hatten Intensivstation-Aufenthalte (ICU), bei mittlerer Liegedauer von 11,5 Tagen (Spanne 1-45 d). Die SOP wurde bei 9/11 (82%) Patienten eingehalten. Ein Patient verstarb 1 Tag nach Diagnose, vor Umsetzung aller Maßnahmen und war deshalb bezüglich der SOP – Umsetzung nicht beurteilbar. Verglichen mit den Überlebenden, lagen folgende 3 Parameter bei Verstorbenen höher: der CCI (5,1 vs. 3,6), der BMI (30,1 kg/m² vs. 27,0 kg/m²) und das Durchschnittsalter (69,3 J. vs. 65,2 J.). Ein Konsil hatten 8 (73%) der Verstorbenen vs. 49 (64%) der Überlebenden (die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant).

Innerhalb von 30-Tagen verstarben 11 Patienten (13%) im Alter von 69,8 Jahren (identisch mit Sterblichkeit in der Klinik), mit einem CCI Komorbiditäts- Index von 5 und einem BMI von 26 kg/m². Es handelte sich um 8 Männer. Bei acht dieser 13 Patienten hatte ein Konsil stattgefunden,- alle davon hatten eine komplizierte SAB. Die Überlebenden waren im Vergleich 4 Jahre jünger, hatten einen um 1,4 Punkte geringeren CCI, einen um 1,2 Punkte höheren BMI. Ein Konsil hatten 8 (73%) der Verstorbenen vs. 47 (64%) der Überlebenden.

Innerhalb der ersten 180 Tage nach Diagnose, war eine Gesamt-Letalität von 25% zu erkennen. Umgekehrt war von 67% bekannt, dass sie noch lebten. Die numerisch vergleichenden Unterschiede zeigen: ein höherer Anteil der Männer verstarb, mit 29% (19/65) vs. 13% (3/23) der Frauen und 74% (17/23) der Frauen überlebten vs. 65% (42/65) der Männer. Die Überlebenden hatten ein um 10,9 Jahre jüngeres Durchschnittsalter (63 Jahre vs. 73,9 Jahre), einen um 2,2 Punkte geringeren BMI (26,7 kg/m² vs. 28,9 kg/ m²), einen um 2,2 Punkte geringeren CCI (3,1 vs. 5,3 Punkte). Unter den 22 verstorbenen Patienten waren 31% (4/13) der Endokarditis-Patienten, und 25% der Patienten mit „komplizierter SAB“ (19/75). Ein Konsil hatten 14/22 (64%) der verstorbenen Patienten und 37/59 (63%) der Überlebenden (Kein signifikanter Unterschied).

In der zweiten Beobachtungs - Jahreshälfte (180-365 Tage), verstarben vergleichsweise weniger Patienten: 5 Patienten (6%) mit einem Durchschnittsalter von 72,2 Jahren, davon 4% (1/23) der Frauen und 6% (4/65) der Männer, 15% (2/13) der Endokarditis-Patienten, 4 Fälle mit komplizierter SAB vs. ein Fall mit unkomplizierter SAB. Ein Konsil hatten 3 der Verstorbenen.

Die 1-Jahres-Letalität bei komplizierter SAB von 23/75 (31%) versus 4/13 (31%) bei unkomplizierter SAB zeigte keinen prozentualen Unterschied. Nach einem Jahr überlebten 50 (57%) Patienten mit einem Durchschnittsalter von 63,5 Jahren, anteilig 54% der männlichen und anteilig 65% der weiblichen Patienten, mit mittlerem BMI von 26,5 kg/m² und mittlerem CCI von 3 Punkten. Davon hatten 31/50 (62%) Patienten ein Konsil. Ein Vergleich der Patientencharakteristika, Verstorbene versus Überlebende, zu ausgewählten Zeitpunkten, zeigt Tabelle 14 im Anhang.

3.6.3. Altersverteilung und Letalität

Die 30-Tage-Letalität, die 1-Jahres-Letalität und die Sterberaten in den verschiedenen Altersgruppen, sind in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Die Altersverteilung der Patienten in 4 Alterskategorien zeigt in einem numerischen Vergleich, die 30-d-Letalität versus 1-Jahr, in Anzahl und Anteil. Vergleichsweise höhere prozentuale Werte sind hervorgehoben

Altersgruppen	<50 Jahre n (%)	50-64 Jahre n (%)	65-79 Jahre n (%)	≥ 80 Jahre n (%)
SAB Patienten (n=88)	11/88 (12,5)	26/88 (29,5)	35/88 (39,8)	16/88 (18,1)
30-d- Letalität 11 (13%) gesamt	1/11 (9,1)	3/11 (27,3)	4/11 (36,3)	3/11 (27,3)
1-Jahres-Letalität 27 (31%) gesamt	1/27 (3,7)	7/27 (25,9)	11/27 (40,7)	8/27 (29,6)
Sterberaten je Gruppe				
- 30 d	1/11 (9,1)	3/26 (11,5)	4/35 (11,4)	3/16 (18,8)
- 1 Jahr	1/11 (9,1)	7/26 (26,9)	11/35 (31,4)	8/16 (50,0)

3.6.4. Outcome im Vergleich: Behandlung mit Konsil versus ohne Konsil

Ein numerischer Vergleich der Patienten, mit und ohne stattgehabtem Konsil, zeigte in einzelnen Qualitätsindikatoren eine bessere Umsetzung der SOP in der Konsilgruppe, wie folgt:

Der Anteil an der Durchführung von **Folge-BK2**: mit Konsil **88% vs. 68%** ohne Konsil, von **TEE/TTE**: mit Konsil **81% vs. 81%** ohne Konsil, von **Focussanierung**: mit Konsil **75% vs. 74%** ohne Konsil, bei der Substanzwahl der **Antibiotikatherapie**: mit Konsil **77% vs. 52%** ohne Konsil. Eine höhere SOP-Konformität in der **gesamten Antibiotikatherapie** zeigte sich in der Gruppe mit Konsil **37% vs. 7%** ohne Konsil. Betrachtet man die Umsetzung der SOP in mindestens 3 von 5 Kriterien, so zeigten sich **86%** erfüllt bei Konsil **vs. 68%** ohne Konsil (Tabelle 16).

Im Bereich der Dokumentation zeigten sich mehr **Checklisten** in der Akte von Patienten mit Konsil **40% vs. 7%** ohne Konsil. In der Arztbriefdokumentation, wurden die maximalen 6 Punkte von 51%

der Konsilgruppe erreicht. Innerhalb von 180 Tagen waren 25% der Patienten mit Konsil vs. 26% ohne Konsil verstorben und zeigten anteilig keine Überlebens-Vorteile.

3.6.4.1. Outcome Konsil nach einem Jahr

Unter Berücksichtigung der Patienten mit unbekanntem Status zeigte ein numerischer Vergleich der Überlebenden mit Konsil **65%** vs. ohne Konsil **66%**, sowie Verstorbene mit Konsil **35%** vs. **34%** ohne Konsil, ebenfalls keinen signifikanten Vorteil eines stattgefundenen Konsils, als QI betrachtet. Beim Vergleich der Art des Konsils lag die Letalität bei persönlichem Konsil mit **42%** vs. **24%** beim telefonischen bzw. anders stattgehabtem Konsil. Reziprok ergibt sich der Anteil der Überlebenden und der Anteil an Überlebenden bei persönlichem Konsil mit 58% vs. 76% bei nicht persönlichem Konsil. Hierbei konnte kein Vorteil eines persönlichen Konsils festgestellt werden. Das Ergebnis deutet an, dass schwerer erkrankte Patienten, eher ein Infektions – Konsil mit persönlicher Untersuchung erhielten. Die Anteile Überlebender und Verstorbener zeigten im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 17). Eine statistische Überprüfung mithilfe des Fisher-Exact- Test, Chi²-Test, zeigte ebenfalls keine Signifikanz ($p > 0,01$), bei $p = 0,6533$ Unbekannte zu Verstorbenen gezählt und $p = 0,8136$ Unbekannte zu Überlebenden gezählt).

Tabelle 16: Deskription des Vergleichs mit und ohne Konsil in der Behandlung von Patienten gemessen an Qualitätsindikatoren, Dokumentation und Follow up. Numerisch mit Anzahl und Anteil

Qualitätsindikatoren (QI)	Patienten mit Konsil (57)	Patienten ohne Konsil (31)
Dokumentation (n)	n (%) / anteilig (n/ 57)	n (%) / anteilig (n/ 31)
Folge BK 2 (71)	50 (70) / (88)	21 (30) / (68)
Nicht gemacht (17)	7 (41) / (12)	10 (59) / (32)
Folge BK 3 (39)	30 (77) / (53)	9 (23) / (29)
Nicht gemacht (49)	27 (55) / (47)	22 (45) / (71)
Folge BK 4 (12)	11 (92) / (19)	1 (8) / (3)
TEE/TTE Diagnostik (71)	46 (65) / (81)	25 (35) / (81)
Nicht gemacht (17)	11 (65) / (19)	6 (19) / (19)
Focus saniert gesamt (66)	43 (65) / (75)	23 (35) / (74)
Nicht voll sanierbar (15)	10 (67) / (18)	5 (33) / (2)
Nicht/ unvollständig saniert (7)	4 (57) / (7,2)	3 (43) / (10)
AB 2 Therapie SOP-konform:		
Substanz (60)	44 (73) / (77)	16 (27) / (52)
Substanz + Dosierung (35)	31 (89) / (54)	4 (11) / (13)
Dauer i. Klinik (26)	19 (73) / (33)	7 (27) / (23)
Dauer l. Empf. bei Entlass. (20)	12 (60) / (21)	8 (40) / (26)
Umgestellt in 0-2d (71)	49 (69) / (86)	22 (31) / (71)
Alles SOP-konform (23)	21 (91) / (37)	2 (9) / (7)
SOP min. 3 QI erfüllt (70)	49 (70) / (86)	21 (30) / (68)
Nicht erfüllt (18)	8 (44) / (14)	10 (56) / (32)
SOP komplett erfüllt (9)	9 (100) / (16)	0

Checkliste vorhanden (25) - ganz/teils ausgefüllt (14) Nicht vorhanden (63)	23 (92) / (40) 14 (100) / (25) 34 (54) / (60)	2 (8) / (7) 0 / 0 29 (46) / (94)
Arztbrief Dokumentation - 6 Punkte (29) - 5 Punkte (30) - 4 Punkte (11) - 3 Punkte (7) - 2 Punkte (3) - 1 Punkt (1) - 0 Punkte, kein Brief (7)	29 (100) / (51) 18 (60) / (32) 3 (27) / (5) 1 (14) / (2) 2 (67) / (4) 0 / 0 4 (57) / (7)	0 / 0 12 (40) / (39) 8 (73) / (26) 6 (86) / (19) 1 (33) / (3) 1(100) / (3) 3 (43) / (10)
Follow-up: Outcome - In der Klinik verstorben - Inn. 30-T verstorben - Inn. 90-T verstorben - Inn. 180-T verstorben - Inn. 1-Jahr verstorben - Überlebende 1-Jahr - Unbekannte	8 (73) / (14) 8 (73) / (14) 11 (65) / (19) 14 (64) / (25) 17 (63) / (30) 31 (62) / (54) 9 (81) / (16)	3 (27) / (10) 3 (27) / (10) 6 (35) / (19) 8 (36) / (26) 10 (37) / (32) 19 (38) / (61) 2 (18) / (7)
Follow-up: Rezidive	3 (100) / (5)	0 / 0
Follow-up: Fragebogen - Verbessertes Befinden Nein - Zufriedenheit mit Behandlung Nein - Weitere Therapieempfehlung Nein - AB Einnahme noch weiterhin Nein - Weitere KH Aufenthalte Nein	14 (56) / (25) 8 (57) / (14) 20 (61) / (35) 3 (75) / (5) 27 (64) / (47) 1 (33) / (2) 4 (80) / (7) 24 (73) / (42) 21 (57) / (37) 8 (67) / (14)	11 (44) / (35) 6 (43) / (19) 13 (39) / (42) 1 (25) / (3) 15 (36) / (48) 2 (67) / (7) 1 (20) / (3) 9 (27) / (29) 16 (43) / (52) 4 (33) / (13)

Tabelle 17: 1-Jahres-Letalität: Darstellung von Überleben mit Konsil und ohne Konsil im numerischen Vergleich. Prozentuale Vergleichsergebnisse sind fett hervorgehoben

Outcome Konsil innerhalb 1 Jahr	Verstorben n (%)	Verstorben n (%) mit Unbekannte*	Überlebend n (%)	Überlebend n (%) mit Unbekannte*	Unbekannte*
Mit Konsil n=57	17/57 (30)	17/48 (35)	31/57 (54)	31/48 (65)	9
-Persönlich n=36	13/36 (36)	13/31 (42)	18/36 (50)	18/31 (58)	5
-Tel/anders n=21	4/21 (19)	4/17 (24)	13/21 (62)	13/17 (76)	4
Ohne Konsil n=31	10/31 (32)	10/29 (34)	19/31 (61)	19/29 (66)	2
Gesamtkohorte	27/88 (31)	27/77 (35)	50/88 (57)	50/77 (65)	11

*Unbekannter Status wurde jeweils mitberechnet

3.6.5. Überprüfung der Hypothesen

1. Führt eine frühe SAB Diagnose zu einem besseren Outcome für den Patienten?

Der Zeitpunkt einer **frühen Diagnose** wurde nach Median und MW von **2 Tagen** gewählt. Ein numerischer Vergleich - differenziert nach Tagen - zeigte, dass eine frühe Diagnose mit höherer Letalität und geringerem Überleben, einem schlechteren Outcome assoziiert war (Tabelle 18). Eine Überprüfung mithilfe des Fisher-Exact-Tests, mit und ohne Berücksichtigung der Unbekannten (Variante 1 und 2), sind in Tabelle 19 und 20 dargestellt. Im statistischen Vergleich konnte eine Signifikanz ($p < 0,01$) bei Variante 1 bestätigt werden, nicht jedoch in Variante 2 ($p = 0,1357$). Dieses Ergebnis deutet indirekt auf eine zu kleine Grundgesamtheit hin.

Resultat: Es besteht ein Zusammenhang mit früher/ später Diagnose im Outcome, jedoch hatte die frühe Diagnose ein schlechteres Outcome. Die Hypothese konnte nicht bestätigt werden.

Tabelle 18: Zeitpunkte (d) der Diagnose im numerischen Vergleich, in der 1-Jahres Letalität versus –Überleben, bei früher und später Diagnose

Zeitpunkt der Diagnose		1- Jahres- Letalität n (%)		1- Jahres- Überleben n (%)		Unbekannt* nach 1 Jahr n
Nach 1 d	n=8	1/8 (13)	(14*)	6/8 (75)	(86*)	1*
Nach 2 d	n=53	21/53 (40)	(44*)	27/53 (51)	(56*)	5*
Nach 3 d	n=21	1/21 (5)	(6*)	16/21 (76)	(94*)	4*
Nach 4-5 d	n=2	0		1/2 (50)	(50*)	1*
Innerhalb 1-2 d	n=61	22/61 (36)	(40*)	33/61 (54)	(60*)	6*
Innerhalb 2-3 d	n= 82	23/82 (28)	(32*)	49/82 (60)	(68*)	10*
Innerhalb 3-5 d	n=23	1/23 (4)	(6*)	17/23 (74)	(94*)	5*

*Unbekannter Status wurde jeweils mitberechnet: lost entspricht nicht lebend.

Tabelle 19: Überprüfung der Hypothese 1 „Frühe Diagnose- besseres Outcome“. Vierfeldertafel mit Fisher-Exact-Test. Variante 1: Unbekannte zu Überlebenden gerechnet: nach dem Fisher Exact Test $p = 0,0026$

	Verstorben	Lebend	Zeilensumme
Diagnose innerhalb 2d	22	39	61
Diagnose >3d	1	22	23
Spaltensumme	23	61	84

Tabelle 20: Überprüfung der Hypothese 1 „Frühe Diagnose- besseres Outcome“. Vierfeldertafel mit Fisher Exact Test. Variante 2: Unbekannte zu Verstorbenen gerechnet. Nach dem Fisher Exact Test $p=0,1357$ (n.s.)

	Verstorben	Lebend	Zeilensumme
Diagnose innerhalb 2d	28	33	61
Diagnose >3d	6	17	23
Spaltensumme	34	50	84

Mögliche Gründe für dieses Ergebnis könnten sein: Schwerer erkrankte Patienten, bei denen die Blutkultur früher positiv wurde. Je höher die Erregeranzahl im Blut, desto schneller wird die Blutkultur positiv. Andere Gründe können mit einem früheren Symptombeginn zusammenhängen.

2. Führt die Identifizierung und Sanierung des Focus zu einem besseren Outcome für den Patienten?

Bei erkannten und sanierten Foci zeigten sich im numerischen Vergleich bereits prozentuale Unterschiede zur Situation der fehlenden Fokus- Identifikation. Die Sanierung hatte eine geringere Sterblichkeit und eine höheren Überlebensanteil zur Folge. Unter Berücksichtigung der Patienten mit unbekanntem Focus, war dieser Unterschied noch deutlicher erkennbar (Tabelle 21). In der statistischen Überprüfung, wurde zwischen Identifizierten Foci, sanierten Foci (60) unterschieden und von „Sonstigen“ differenziert. Jeweils mit/ohne Patienten mit Unbekanntem Focus, konnte eine Signifikanz mit $p<0,01$ berechnet werden.

Resultat: Die Focus-Identifizierung und Behandlung zeigte ein besseres Outcome für den Patienten. Die Hypothese konnte bestätigt werden.

Tabelle 21: 1-Jahres- Letalität versus Überleben bei Focuserkennung- und Sanierung

Focus/ Sanierung	1- Jahres- Letalität n (%)	1- Jahres- Überleben n (%)	Unbekannt* nach 1 Jahr n
Benannt n=78	24/78 (31) (35*)	45/78 (58) (65*)	9*
Unklarer Focus n=10	3/10 (30) (37,5*)	5/10 (50) (62,5*)	2*
Saniert gesamt n= 66	11/66 (17) (20*)	44/66 (67) (80*)	11*
Nicht /-voll saniert n= 7	2/7 (29)	5/7 (71)	0
Nicht sanierbar n= 15	14/15 (93)	1/15 (7)	0

***Unbekannter Status wurde jeweils mitberechnet**

Tabelle 22: Überprüfung der Hypothese 2. „Focussanierung- besseres Outcome“. Vierfeldertafel mit Fisher-Exact-Test. Variante 1: Unbekannte zu Verstorbenen gerechnet. Nach Fishers Exact Test $p < 0,01$

	Verstorben	Lebend	Zeilensummen
Focus identifiziert und saniert	18	42	60
Focus Sonstige	20	8	28
Spaltensummen	38	50	88

Tabelle 23: Überprüfung der Hypothese 2 „Focussanierung-besseres Outcome“. Variante 2: Unbekannte zu Überlebenden gerechnet. Fishers Exact Test: signifikant mit $p < 0,01$

	Verstorben	Lebend	Zeilensummen
Focus identifiziert und saniert	9	51	60
Focus Sonstige	18	10	28
Spaltensummen	27	61	88

3. Führt die frühe Anpassung der Antibiotikatherapie zu einem besseren Outcome?

Bei Überprüfung der frühzeitigen AB Therapie hinsichtlich besseren Outcomes, wurde aufgrund der kleinen Gesamtzahl eine Differenzierung in Therapie mit passender Substanz (S) und Therapie passend in Substanz und Dosierung (S+D) beschrieben und in Tagen dargestellt (Tabelle 24). Im numerischen Vergleich, sind zwischen den Tagen 0 und 1, ein prozentualer Anstieg in der Letalität (bei S) zu sehen, gleichzeitig ein geringeres Überleben. An Tag 2, sind bei kleiner Fallzahl, Letalität und Überleben prozentual gleich. Ab Tag 3, zeigte sich eine Letalität von 67% und Überleben von 33% bei ebenfalls kleiner Fallzahl mit Unbekannten einbezogen. Diese Ergebnisse sind nicht signifikant.

Tabelle 24: Das Timing der Antibiotikatherapie dargestellt nach Tagen (d), mit Differenzierung in passende Substanz, sowie Substanz und Dosierung. Letalität vs. Überleben nach 1-Jahr in Anzahl und Anteil und Berücksichtigung der Unbekannten Patienten „Lost to follow up“

Beginn AB 2: Tage d ab Diagnose	1- Jahres- Letalität n (%)	1- Jahres- Überleben n (%)	Unbekannt* nach 1 Jahr n
0 d n=40 S n=26 S+D	11/40 (28) (31*) 7/26 (27) (32*)	26/40 (65) (70*) 15/26 (58) (68*)	5* 4*
1 d n=13 S n= 5 S+D	4/13 (31) (40*) 1/5 (20) (33*)	6/13 (46) (60*) 2/5 (40) (67*)	3* 2*
2 d n=4 S n=2 S+D	2 /4 (50) 1/2 (50)	2/4 (50) 1/2 (50)	0 0
≥ 3 d n= 4 S n= 2 S+D	2 /4 (50) (67*) 0/2 (0) (*)	1/4 (25) (33*) 1/2 (50) (50*)	1* 1*
0-1 d n=55 S n=31 S+D	15/55 (27) (32*) 8 /31 (26) (32*)	32/55 (58) (68*) 17/31 (55) (68*)	8* 6*
0-2 d n=56 S n=33 S+D	17/56 (30) (35*) 9 /33 (27) (33*)	31/56 (55) (65*) 18/33 (55) (67*)	8* 6*
0 ≥ 3 d n= 60 S n= 35 S+D	19/60 (32) (37*) 9/35 (26) (32*)	32/60 (53) (63*) 19/35 (54) (68*)	9* 7*

* **Unbekannter Status wurde jeweils mitberechnet. S=Substanz korrekt. S+D=Substanz und Dosierung korrekt**

Eine frühe Therapieumstellung Tag 0 (Median), Tag 1 (MW), (**bis Tag 2**), SOP-konform in Substanz und Dosierung, erhielten 33 (38%) der Patienten, wovon 9 (27%) innerhalb 1 Jahres verstarben und 18 (55%) überlebten. Die verspätete Therapieumstellung (S) ab Tag 3, zeigte im numerischen Vergleich, eine höhere Letalität (50%) und weniger Überlebende (25%), ist aufgrund kleiner Gesamtzahl (2) jedoch nicht signifikant.

Eine Überprüfung mithilfe des Fisher-Exact-Tests, zeigte im Vergleich der frühen versus späten Therapie keine Signifikanz, sowohl „mit passender Substanz“ als auch „mit Substanz +Dosierung“ (Tabellen 25 und 26). Auch die Überprüfung der Unterschiede, zwischen den einzelnen Tagen (nicht dargestellt), zeigte keine Signifikanz ($p>0,05$).

Resultat: Eine frühe Therapieanpassung, Tag 0-1 und Tag 0-2, zeigte kein verbessertes Outcome. Die Hypothese konnte nicht bestätigt werden. Mögliche Gründe hierfür: Zu kleine Fallzahlen in den einzelnen Kategorien und schwere Vorerkrankungen

Tabelle 25: Überleben in Abhängigkeit vom Timing der Therapieanpassung auf die passende Substanz (ohne Berücksichtigung von „lost to follow up“; mit Berücksichtigung keine Änderung des Ergebnisses (nicht gezeigt): Fishers Exact Test: $p>0,05$

	Verstorben	Lebend	Zeilensummen
Therapie 0-1d	15	32	47
Therapie 2-8d	4	3	7
Spaltensummen	19	35	54

Tabelle 26: Überleben in Abhängigkeit vom Timing der Therapieanpassung auf die passende Dosis und Therapiedauer (ohne Berücksichtigung von „lost to follow up“; mit Berücksichtigung keine Änderung des Ergebnisses (nicht gezeigt): Fishers Exact Test: $p>0,05$

	Verstorben	Lebend	Zeilensummen
Therapie 0-1d	8	17	25
Therapie 2-8d	1	2	3
Spaltensummen	9	19	28

4. Betrachtung der Patienten mit kompletter Umsetzung der gesamten SOP

Nach Ausschluss von 11 in der Klinik Verstorbenen, konnte bei 23 Patienten eine Umsetzung der gesamten SOP erkannt werden. Im Outcome nach 1 Jahr zeigten sich hiervon 12 Überlebende (52%), 6 Verstorbene (26%) und 5 Patienten „Lost to follow up“ (2%). Aufgrund der kleinen Fallzahlen kann hier nur deskriptiv wiedergegeben werden, dass bei dieser Auswahl von Patienten keine numerisch erkennbaren Vorteile zu erkennen sind. Auf eine statistische Bearbeitung im Vergleich mit den Patienten ohne komplette Umsetzung der SOP musste deshalb verzichtet werden.

3.7. Follow up

3.7.1. Rezidive

Innerhalb eines Jahres nach Erstdiagnose wurden drei Patienten mit einem Rezidiv 3/77 (4%) wiederholt stationär am LMU Klinikum aufgenommen, ein Patient innerhalb 4,5 Monaten, zwei Patienten innerhalb 11,5 Monaten. Alle 3 verstarben dann in einem Zeitraum von 5- 60 Tagen, 2 davon in der Klinik. Bei Patient 2 und 3 waren je ein LVAD als Fremdmaterial vorhanden, welches nicht entfernt werden und keine Herztransplantation erfolgen konnte. Die SOP-Konformität war beim ersten Krankenhausaufenthalt in allen Fällen unvollständig (Tabelle 27).

Tabelle 27: Rezidive innerhalb 1 Jahres am LMU Klinikum. 3 Fallbeispiele

Rezidive	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Alter (Jahre)	74	65	63
Geschlecht	Männlich	Männlich	Männlich
Rezidiv nach (Monate)	11,5	11,5	4,5
Focus	Osteomyelitis, septische Arthritis	Kunstherz (LVAD)	Kunstherz (LVAD)
SOP Konformität beim 1. Besuch			
Antibiotikum	Ja	Ja	Ja
Dosierung	n.b.	Zu gering	Zu gering
Dauer	Ja	Zu kurz	Zu kurz
Fokussanierung	unvollständig	Nein	Nein
Folgeblutkultur	Ja	Nein	Nein
Konsil	Ja	Nein	Ja
Verstorben(d) nach Rezidiv-Diagnose	60	5 (in Klinik)	30 (in Klinik)

3.7.2. Fragebogen, Patientenkontakt

Rücklaufquote

Zum Zeitpunkt der Kontaktaufnahme waren **17** (19%) Patienten bereits als verstorben im Kliniksystem erkennbar, sodass **71** Patienten kontaktiert wurden. Die Rücklaufquote betrug 56 (79%), davon waren 25 telefonische und 31 schriftliche Antworten. Von 15 Patienten erhielten wir keine Antwort.

Fragebogen Auswertung

Die Auswertung der 56 Patientenfragebögen gliedert sich in fünf Themenbereiche, die in 41 Fällen (73%) vom Patienten, 15 (27%) von Angehörigen, Hausarzt beantwortet wurden. Die Antworten der Patienten geben ein subjektives Bild wieder und wurden in den einzelnen Bereichen so gut wie möglich kategorisiert, erfasst und beschrieben (Abbildungen 13-17 im Anhang).

3.7.2.1. Weiteres Befinden

Nach Entlassung aus der Klinik ging es 45% der Patienten besser und sie hatten sich gut erholt, 18% hatten sich teils erholt und gleichzeitig traten andere Beschwerden auf. Eine verlängerte Rekonvaleszenz und sich verschlechternde Begleiterkrankungen beklagten 25 %, - 13 % der Befragten machten hierzu keine Angaben (Abbildung 13, im Anhang).

3.7.2.2 Zufriedenheit mit der Klinikbehandlung

Hier zeigten sich 59% mit der Freundlichkeit und Behandlung durch Stationsärzte, Konsilärzte und Pflegepersonal zufrieden und sehr zufrieden. Unter „Teilweise“ (16%) wurden schlechte Blutentnahmen, unsichere Antibiotikagabe durch Pflegepersonal, Sauberkeit in den Zimmern und schlechtes Essen genannt. Bei „Nein“ (7%) wurden lange Wartezeiten vor Untersuchungen und Diagnostik, schlechte Kommunikation mit Ärzten und Pflege, Verlegung gegen Wunsch und schlechte Hygiene beklagt (Abbildung 14 im Anhang).

3.7.2.3. Weitere Therapieempfehlung laut Arztbrief

Die Therapieempfehlung im Arztbrief wurde zu 75% weitergeführt, teils durch den Hausarzt, eine andere Einrichtung oder selbstständig. Keine weitere Therapie wegen Unverständlichkeit oder Ablehnung nannten 7% und 18% machten hierzu keine Angabe (Abbildung 15 im Anhang).

3.7.2.4. Antibiotikaeinnahme aktuell

Nach Ende der SAB- Therapie nahm der Großteil (68%) keine Antibiotika mehr ein, unsicher waren sich 2 (3%) Patienten „wegen zu vieler Tabletten täglich“, 9% nahmen weiterhin Antibiotika ein und 20% machten hier keine Angabe (Abbildung 16 im Anhang).

3.7.2.5. Wiederholter Klinik- / Reha- Aufenthalt

Bei 66% der Patienten wurden weitere Klinik- oder Reha- Aufenthalte angegeben, eingeschlossen die direkt aus dem LMU Klinikum verlegten 27 Patienten. Ohne weitere Klinikbesuche blieben 18% und keine Angabe machten 16%. 2 Patienten verstarben in einer anderen Klinik. (Abbildung 17 im Anhang).

4. Wissenschaftliche Diskussion

Die Behandlung von Patienten mit einer Staphylococcus aureus Bakteriämie (SAB) ist komplex und erfordert ein klares, konsequentes Vorgehen in Diagnose und Therapie, um das Outcome für die Patienten zu verbessern. Aufgrund der Besonderheit des Erregers handelt es sich um eine schwere Erkrankung mit hoher Gesamtsterblichkeit von 20-40% abhängig von Alter, Eintrittspforte, Begleiterkrankungen des Patienten und anderen Faktoren¹. Zur Reduktion der hohen Sterblichkeit und der häufig schweren Folgeerkrankungen gibt es internationale Leitlinien zum Management der SAB, die jedoch in verschiedenen Ländern und Kliniken uneinheitlich gehandhabt werden, beispielsweise die empfohlenen Zeitpunkte der Folge-BK²⁹ oder die Frage, wann die gezielte Antibiotikatherapie als verspätet gilt: nach 24h *Kaasch et al.*⁷ (2013), nach 48h *Yahav et al.*¹⁸ (2016) oder nach 72h *Borde et al.*¹ (2014). Verschiedene Studien zeigten bislang, dass infektiologische Konsultationen und die konsequente Umsetzung der vorgegebenen Maßnahmen (SOP), die Krankenhaus- sowie die 30-Tage-Sterblichkeit um bis zu 40-50%^{5,30} reduzieren konnten. In diversen Studien wurde unter anderem untersucht, was von diesem Maßnahmenpaket das Wichtigste ist, ob das stattgefunden Konsil, die Maßnahmen im Einzelnen, oder das Gesamtpaket der SOP die Verbesserung bewirkte^{1 6,31 32}. Ein Ergebnis, das mehrfach gefunden wurde zeigte:

Wenn ein Infektiologisches Konsil stattgefunden hatte, wurden die einzelnen Prozeduren der SOP häufiger umgesetzt, als ohne Konsil. Diese Beobachtung konnte in der vorliegenden Studie ebenfalls bestätigt werden (Tabelle 16).

Die Durchführung eines Konsils, für sich als Qualitätsindikator betrachtet, zeigte jedoch im Überleben der Patienten, sowie in der 30-Tage-, 90-Tage- und 1-Jahres-Letalität keinen signifikanten Unterschied: Patienten, bei welchen es nicht zu einem Konsil kam, hatten in der hier vorgelegten Studie keinen signifikanten Überlebensnachteil. Hierbei spielt möglicherweise die hohe Anzahl an Vorerkrankungen (CCI 3,8) der Patienten eine Rolle (Tabellen 16 und 17).

In dieser Dissertation wurden erstmals am LMU Klinikum München die einzelnen Qualitätsindikatoren (QI) entsprechend der Behandlungsempfehlung zur SAB erfasst und die klinikinterne Umsetzung ausgewertet, mit unterschiedlich guten Ergebnissen. Durch den langen Follow-up Zeitraum konnten das Outcome und die Sterblichkeit innerhalb der Kohorte in 5 Zeiträumen beschrieben werden (Tabelle 13, Abbildung 12).

Patientencharakteristika

In der vorliegenden Studie schienen Patientencharakteristika wie Alter, CCI, BMI, Geschlecht und Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Kardiale Vorerkrankungen, Dialysepflichtigkeit,

Endokarditis) einen Einfluss auf die Sterblichkeit bei der Staphylococcus aureus Bakteriämie zu haben (Tabelle 2; Tabellen 14 und 15). Darüber hinaus bewirkte das Vorliegen einer komplizierten SAB im Vergleich zur unkomplizierten SAB einen schlechteren Verlauf.

Weitere Faktoren wie zusätzliche Infektionen (53%), polymikrobielle Bakteriämie (14%), zusätzliche Erreger an anderer Lokalisation (57%) und ICU Aufenthalt im Verlauf (34%), deuteten auf Komplikationen der Erkrankungen hin, die nicht nur der SAB zugeschrieben werden konnten (Tabellen 2 und 4).

Diese Beobachtung wurde in ähnlicher Form auch in der retrospektiven, monozentrischen Studie von *Yahav et al.*¹⁸ (2016) gefunden. Hier wurde über einen Zeitraum von 1988 bis 2010 in 3 Zeitabschnitten gezeigt, dass ein steigender Anteil an älteren Patienten, sowie eine höhere Anzahl an Grund-/ Begleiterkrankungen (und somit höherer CCI) die 30-Tage-Sterblichkeit bei SAB erhöhten, unabhängig von durchgeführten Behandlungsmaßnahmen oder MRSA-Raten. Vergleicht man den Zeitraum 2005-2010 von *Yahav et al.*¹⁸ mit unserer Studie, so waren in unserer Studie weniger Nierenerkrankungen (33,6% vs. 26%), weniger Diabetes mellitus (35,9% vs. 33%), eine deutlich geringere MRSA-Rate (45,5% vs. 7%), jedoch höhere Anteile an Herzerkrankungen (24,8% vs. 58%) und Endokarditis (7,2% vs. 15%) zu verzeichnen. Eine Vergleichstabelle zeigt die Unterschiede in der Altersverteilung. Die Studie von *Yahav* hatte die höhere Patientenanzahl und höhere Sterberaten bei den über 65- und >80-jährigen, verglichen mit unserem KUM-SAB-Projekt (Tabelle 27).

Tabelle 28: Studienvergleich zwischen *Yahav et al.*¹⁸ und KUM-SAB-Projekt zu Alter, 30-Tage-Letalität, Sterberate. Fett: numerische Unterschiede in Anzahl und Anteil

	<50 J n (%)	50-64 J n (%)	65-79 J n (%)	>80 J n (%)
Patienten gesamt:				
- <i>Yahav et al.</i> ¹⁸ (2005-2010)	82/753 (11)	153/753 (20)	254/753 (34)	264/753 (35)
- KUM-SAB-Projekt (2016)	11/88 (13)	26/88 (30)	35/88 (40)	16/88 (18)
30-Tage-Letalität:				
- <i>Yahav et al.</i> ¹⁸ 323/753 (43%)	14/323 (4)	47/323 (15)	103/323 (32)	159/323 (49)
- KUM-SAB-Projekt 11/88 (13%)	1/11 (9)	3/11 (27)	4/11 (36,4)	3/11 (27)
Sterberate je Altersgruppe:				
- <i>Yahav et al.</i> ¹⁸	14/82 (17)	47/153 (31)	103/254 (41)	159/264 (60)
- KUM-SAB-Projekt	1/11 (9)	3/26 (12)	4/35 (11,4)	3/16 (18,8)

Im KUM-SAB Projekt war die Altersverteilung unterschiedlich: Während bei *Yahav et al.*¹⁸ der Anteil der über 80-Jährigen bei 35% lag, lag er bei uns nur 18%. Die Betrachtung der prozentualen Werte für 30-Tage-Letalität nach Altersgruppen ist stark durch die kleinen Patientenzahlen in diesen Subgruppen unserer Studie eingeschränkt. Dennoch sei erwähnt, dass bei den über 80-Jährigen in unserem Projekt nur 3 von 16 (18,8%) verstarben, während es dort 60% (159 von 264 Patienten) waren. Die 30-Tages-Letalität war in *Yahavs* Studie auch höher bei Patienten unter 50 Jahre (17% versus 9%), wobei auch hier die sehr kleine Patientenzahl von nur 11 in unserer Gruppe zu einem zufälligen Ergebnis führen kann.

Insgesamt mögen also die Unterschiede in der kleinen Kohorte begründet sein. Andererseits könnte aber auch ein Lerneffekt über die Zeit eine Rolle spielen. Möglicherweise war das Management der SAB im Jahr 2016 bereits eingespielter als in der Zeit davor (2010).

Für das Outcome einer SAB ist die Zahl der Komorbiditäten ein wichtiges Maß. Da in unserer Studie lediglich ein Zeitraum betrachtet wird, kann hierzu keine zeitliche Entwicklung betrachtet werden. Im Vergleich mit anderen Studien ist der CCI jedoch ein Maß, das die Charakteristik der Patientengruppe beschreibt. In der KUM- Kohorte lag der CCI im Mittel bei MW 3,8 und der Median des CCI bei 3,5. Im Vergleich ist das höher als beispielsweise in der Studie von *Kimmig et al.*³³ (2018) aus Jena, mit einem medianen CCI von 3,0.

Als weiterer Einflußfaktor wurde bereits früher der Body Mass Index (BMI) bezeichnet. Auch ohne SAB ist das Überleben in etlichen klinischen Situationen vom BMI abhängig. Bezogen auf die SAB konnten wir dies in der KUM- Kohorte bestätigen. Patienten die bereits in der Klinik verstarben hatten einen höheren BMI im Vergleich mit Überlebenden (Tabelle 13). Andere Studien, die das Outcome speziell der SAB im Hinblick auf den BMI untersucht haben, liegen nach der aktuellen Recherche nicht vor. Allerdings zeigt eine Studie von *Huttunen et al.* aus dem Jahr 2007 einen deutlichen Einfluss von Übergewicht auf ein negatives Outcome bei Bakteriämie allgemein³⁴.

Geschlecht

In hier vorgelegtem Projekt zeigte sich ein höherer Anteil von 74% männlichen Patienten. Hinsichtlich der Sterblichkeit nach einem Jahr überwogen Männer: Hier lag die Letalität der männlichen Teilnehmer bei 85 % (23/27).

Internationale und nationale Studien belegen diese Beobachtung, der höheren Inzidenz für SAB bei männlichem Geschlecht, wie beispielsweise *Laupland et al.*³⁵ (2008) Kanada, mit **62%**; *Yahav et al.*¹⁸ (2016) Israel, mit **63%**; *Bai et al.*³⁰ (2015) Kanada, mit **64%**; *Lopez-Cortes et al.*³¹ (2013) Spanien, mit **66,5%**; *Kaasch et al.*⁷ (2013) Deutschland, mit **72%**; *Kimmig et al.*³³ (2018) Deutschland, mit **67,4%**.

Van Hal et al. (2012) beschreiben jedoch eine höhere Sterblichkeit bei den Frauen, die sich in wenigen Studien bestätigt hatte. In unserer Studie traf dies ebenfalls nicht zu. Eine Ursache für den höheren männlichen Anteil bei der SAB, konnte bislang nicht benannt werden. Vermutungen lagen in der besseren Wahrnehmung von Vorsorgeuntersuchungen und Gesundheitsangeboten bei den Frauen und ein möglicher Zusammenhang mit hormonellen Unterschieden wurden bereits diskutiert¹².

Fachbereiche

Die diversen Fachbereiche, in welchen die Patienten im LMU Klinikum behandelt wurden (Abbildung 3 im Anhang) zeigen, dass die SAB als eine nicht organspezifische Infektion in jedem Bereich der Medizin auftreten kann und ebenso fachübergreifend zu behandeln ist. Hier können Infektiologen und ABS Teams, einen wertvollen Beitrag zur Patientensicherheit leisten.

Herkunft der Infektion

Im Vergleich mit *Friedman et al.*²⁸ (2002), *Borde et al.*¹ (2014), *Kimmig et al.*³³ (2018) zeigte die KUM- Studie niedrigere Werte bei nosokomialen Infektionen, höhere Werte dagegen bei ambulanter und Sonstige/pflegebedingt-assoziiierter Herkunft.

Tabelle 29: Studienvergleich zur Herkunft der Infektion

Kategorien der Herkunft	KUM-SAB	Friedman et al ²⁸	Borde et al ¹	Kimmig et al ³³
Nosokomial (HA)	33%	35%	50%	65%
Ambulant (CA)	31%	28%	15-25%	13%
Sonstige/Pflegebedingt(HC)	36%	37%	20-30%	22%

Laut einer Studie aus den USA im Jahr 2004, wurden bis zu 20% der nosokomialen Infektionen durch SA ausgelöst. Ursächlich hierfür, wurde der vermehrte Einsatz von intravaskulären Kathetern genannt³⁶. In unserer Kohorte zählten 33 Fälle (38%) als Katheter-assoziierte Infektionen, davon 16 in der Kategorie nosokomialer Herkunft 16/29 (55%). Der hohe Anteil von insgesamt 69% Gesundheitswesen-assoziierten Infektionen (HA und HC) spiegelt vermutlich die in der modernen Medizin gestiegenen invasiven Untersuchungen wider. Unter diesen Patienten waren auch 7 Dialyse-Patienten. Sowohl diese wie auch alle anderen Fälle mit nosokomialer Infektionsauslösung können als Aufforderung und Ermahnung für die notwendige Hygiene und Sorgfalt von Seiten der Ärzte, sowie des Pflegepersonals in medizinischen- und pflegerischen Einrichtungen bei allen Arten von Eingriffen mit intravaskulären Zugängen dienen.

Infektionsfokus

Die Suche nach der Eintrittspforte, insbesondere bei vorerkrankten Patienten, konnte nicht immer einen eindeutigen Focus zeigen. Die häufigsten Infektionsfoci oder mögliche Eintrittspforten waren zu 44% Wundinfekte, davon 67% OP-Wunden, 33% vorwiegend kardiales Fremdmaterial und intravaskuläre Katheter (38%, Abbildung 5). Die höchsten Anteile hatten hierbei ZVK 36%, PVK 27%, Dialyseschunts 21% und Port-Systeme 12%. Vergleichsstudien zeigten ähnliche Raten. Bei *Kaasch et al.*⁷(2013) wurden 33,9% Katheter-assoziierte Infektionen beschrieben, 9,5% Infektiöse Endokarditiden, 8,3% Haut / Weichteilinfektion und bei 20% blieb der Focus unklar. Immerhin 18,5% waren durch MRSA ausgelöst⁷.

Mehrere Infektionsfoci fanden sich u.a. bei Patienten mit Osteomyelitis, Spondylodiszitis, MRSA-Infektion und Endokarditis. Möglicherweise wurden diese aufgrund der komplizierten Verlaufsform und stattgehabtem Konsil erkannt: Hierdurch mag intensivere Diagnostik ausgelöst worden sein, was allerdings retrospektiv nicht klar beurteilt werden konnte. Patienten mit mehr als 2 Foci hatten einen höheren Anteil Verstorbener innerhalb 1 Jahres von 37%, im Vergleich zur Gesamtkohorte von 31%. Dies ist ein Argument für eine frühe Focussuche und Diagnose, damit diese zusätzlichen Herde bzw. Absiedelungen erkannt und ausreichend behandelt werden können, zur Vermeidung von Rezidiven und späten Komplikationen.

MRSA

Die geringe Anzahl von 6 (7%) MRSA-Fällen und nur einem (17%) verstorbenen Patienten, zeigte im Vergleich zu 10/82 (12%) verstorbenen MSSA-Patienten, numerisch prozentual eine geringgradig höhere Krankenhaussterblichkeit, die sich bei der 1-Jahres-Letalität von 1/6 mit MRSA (17%) vs. 26/82 mit MSSA (32%) nicht bestätigte. Hier ist aufgrund der geringen Fallzahl an Patienten, kein genauere Vergleich möglich. MRSA schien in dieser Studie jedoch kein Risikofaktor zu sein.

Tabelle 30: Vergleich MRSA, MSSA, Letalität

KUM-SAB-Projekt	In Klinik-Letalität	1-Jahres-Letalität	1-Jahres-Überleben
MRSA n= 6 (7%)	1/6 (17%)	1/6 (17%)	4/6 (67%) *1U
MSSA n=82 (93%)	10/82 (12%)	26/82 (32%)	46/82 (56%)

*Unbekannt, Lost-to-follow-up

Diese Ergebnisse unterscheiden sich von anderen Studien mit größerer Fallzahl wie *Bai et al.*³⁰ (2015) (n=847), mit 17% MRSA-Rate und einer Krankenhaussterblichkeit von 24% und *Yahav et al.*¹⁸ (2016) mit hoher MRSA Prävalenz von 45,5% (2005-2010, n=753) bei einer ebenfalls hohen

30-Tage-Letalität von 43%. Vergleichbare Studien aus Deutschland *Kaasch et al.*⁷ (2013) (n=168) hatten MRSA-Raten von 18,5% bei einer 30-Tage-Letalität von 18,5% und andere zeigten eine ähnlich niedrige MRSA Rate von 3-5% wie bei *Borde et al.*¹ (2014), jedoch mit einer hohen Krankenhaussterblichkeit von 32%. Die sinkenden MRSA-Raten der letzten Jahre, bestätigen dieses Ergebnis (s.1.1.2. Epidemiologie). Auch 2020/21 waren die MRSA-Raten im LMU Klinikum München bei ca. 5% erfreulicherweise niedrig.

Endokarditis

Studien zeigten, dass etwa 10-30%²⁰ der SAB durch eine Endokarditis kompliziert werden und die Letalität bei *S. aureus* IE zwischen 19%-65% liegt^{15 23}.

*Bai et al.*²⁰ (2017) untersuchten in einer Metaanalyse 30 Studien in Bezug auf Risikofaktoren und Prognosefaktoren, die eine Endokarditis bei vorliegender SAB wahrscheinlich machten. Die mediane Wahrscheinlichkeit lag bei 13% (IQR 10-21%). Ein hohes Risiko hatten hierbei Patienten mit Schrittmacher, embolischen Komplikationen, früherer Episode von IE, künstlicher Herzklappe und intravenösem Drogenabusus. Diesen Patienten wird zur Sicherung der Diagnose eine TEE empfohlen, wohingegen bei Patienten mit geringem Risiko meist die weniger invasive TTE adäquat erscheint. Es wurde empfohlen, Patienten mit hohem Risiko, die keine TEE erhalten können, so zu behandeln als ob eine IE vorliegen würde²⁰.

Die schwere Verlaufsform der SAB in Verbindung mit infektiöser Endokarditis zeigte auch in unserem KUM-SAB-Projekt eine hohe Letalität. Damit wurde qualitativ das aus der Literatur Bekannte bestätigt. Trotz frühzeitigem Beginn der adäquaten Therapie und Diagnose der IE durch TEE/TTE, verstarben 2 Patienten bereits in der Klinik und 4 weitere im Verlauf eines Jahres.

Die 1-Jahres Letalität bei Patienten mit IE von 6/13 (46%) war im Vergleich zu Patienten ohne IE (25%) prozentual deutlich erhöht (+21%). Auch Patienten mit unklarer IE hatten eine ähnlich hohe 1-Jahres Letalität von 44%, wie IE-Patienten. Dies spricht dafür, Patienten mit nicht gesicherter Endokarditis, wie Patienten mit klar diagnostizierter Endokarditis zu therapieren.

Management der SAB

Die Qualitätsindikatoren (QI) wurden unterschiedlich gut umgesetzt. Die höchste ärztliche Compliance wurde erreicht bei **Folge-BK** (81%), **TEE/TTE** (81%), Dokumentation von **Focus**/vermutetem Focus (94%) und Focusbehandlung/-sanierung (75%).

Bei der Antibiotikatherapie waren die größten Unterschiede in einzelnen Bereichen zu sehen. Hier kann jedoch nicht abschließend geklärt werden, ob möglicherweise Therapien stattgefunden haben, die jedoch nicht dokumentiert sind bzw. bei Patienten stattfanden, deren Akten für die Auswertung nicht greifbar waren. Andererseits bedarf die Antibiotikatherapie einer individuell auf

die Symptome und Besonderheiten (Co-Medikation, Begleiterkrankungen) des Patienten angepassten Auswahl an Substanzen, Berücksichtigung der Möglichkeit von Kombinationstherapien mit antibakteriellem Synergismus, Dosierung und Dauer sowie Applikationsform. Diese Wahl wird am ehesten durch ein Konsil getroffen, welches jedoch nur zu 65% stattfand.

Die initiale kalkulierte **Antibiotikatherapie** (AB1) wurde in 78 % frühzeitig, nämlich am Tag der BK1 Abnahme begonnen. Die zeitliche Umstellung ab dem Zeitpunkt der SAB- Diagnose auf eine gezielte Antibiotikatherapie (AB2) mit passender **Substanz** für MSSA/MRSA innerhalb 2 d wurde bei 56 Fällen (64%) eingehalten.

*Kaasch et al.*⁷ (2013) untersuchten in einer prospektiven Multicenter-Studie, den Einfluss von verspätetem Beginn (mehr als 24 h nach Diagnose) der gezielten, adäquaten AB2 auf die 30-Tage und 90-Tage- Letalität bei SAB-Patienten. Die Studie konnte keinen Vorteil einer frühen, innerhalb 24 h begonnenen Therapie zeigen. Dies war jedoch zuvor in manchen anderen Studien gezeigt worden. Zur Klärung des Gegensatzes verwiesen sie auf mögliche Confounder, beispielsweise die hohe MRSA- Rate, das Alter, das Vorliegen einer Neutropenie und Haut- und Weichgewebeeinfektionen als Focus. Die adäquate Substanzwahl, Dosierung, Applikationsform und Dauer wurden dort von einem ärztlichen Mitarbeiter überprüft.

Unterschiede zum KUM-SAB-Projekt bestanden in der kürzeren Dauer der Therapie von 10-14 Tage (nur i.v. Gabe) bei der unkomplizierten Form der SAB. Ein geringer Vorteil im Outcome zwischen Therapiebeginn an Tag 0 zu Tag 1 konnte im numerischen Vergleich gesehen werden, jedoch ohne Signifikanz in der statistischen Überprüfung. Eine um ein bis zwei Tage frühere, gezielte Therapie konnte ebenfalls kein besseres Outcome zeigen, eventuell wegen zu kleiner Grundgesamtheit.

Möglicherweise war der Zeitraum von 24 Stunden bei *Kaasch et al.*⁷ (2013) zu eng gewählt, um einen Effekt im Timing der Antibiotikatherapie zu verdeutlichen. Co-Faktoren wie die Wahl der antibiotischen Substanz, die Dosierung und die Therapiedauer hatten einen stärkeren Einfluss. Aufgrund unterschiedlicher Definitionen und unterschiedlichen Studiendesigns sind beide Studien nicht in allen Punkten vergleichbar.

Unser Projekt zeigte, dass die adäquate Substanzwahl nach SOP bei 60 Fällen (68%) und die zeitliche Umstellung innerhalb 2d auf AB2 gut umgesetzt wurden (64%), jedoch nicht in allen Fällen. Die Dosierung, wurde von der Fachapothekerin des Klinikums auf Wirkstoffkonzentration, Verträglichkeit, Vancomycin Spiegel und Nierenwerte bewertet. In diesem Bereich wurde die SOP weniger gut, nämlich nur bei 35 Patienten (40%) umgesetzt.

Die insgesamt adäquate, gezielte Therapie in allen Qualitäten (Substanz/Dosierung/Dauer) wurde nur bei 13 (15%) Fällen erreicht. Nimmt man als weiteres Kriterium die adäquate zeitliche AB-

Umstellung innerhalb 2 Tagen hinzu, so verblieben nur 11 Fälle mit vollständiger Umsetzung (13%).

Die Therapiedauer in der Klinik (als adäquate Applikation galt i.v. und in 4 Fällen ergänzend p.o.) wurde in 26 Fällen (30%) erreicht, in 24 Fällen nicht erreicht oder blieb in 11 Fällen dokumentationsbedingt unklar.

Bei 20 Patienten (23%) war zum Zeitpunkt der Klinikentlassung eine adäquate Therapiedauer noch nicht erreicht, es wurde ärztlicherseits jedoch eine weitere (ambulante oder klinische) Therapiedauer mit der passenden Substanz im Brief empfohlen, wonach bei 45 (51%) die Zeit adäquat war.

Die vielschichtigen Gründe für eine Verlegung in eine andere Klinik oder Entlassung nach Hause, vor Erreichen der adäquaten Therapiedauer, konnten retrospektiv nicht bewertet werden. Hierbei können patientenbezogene Gründe, wie eine Weiterbehandlung in Wohnortnähe oder klinikbezogene, wirtschaftliche Gründe zur Liegedauer (Fallpauschalen etc.) eine Rolle spielen.

Das Erreichen der empfohlenen Therapiedauer ist jedoch nach breitem Konsensus wichtig zur kompletten Ausheilung der SAB und zur Vermeidung von Rezidiven. Eine frühere Oralisierung der Therapie wird derzeit in diversen Studien untersucht ³³.

Die 1-Jahres-Letalität war in unserem Projekt mit 16% bei der Subgruppe von Patienten, die vor Erreichen der notwendigen Therapiedauer entlassen oder verlegt wurden, niedriger als bei den Patienten, die die vorgesehene Therapiedauer während des Klinikaufenthaltes erreichten. Dies ist auf den ersten Blick paradox, mag aber damit zusammenhängen, dass eher gesündere Patienten mit günstigem Verlauf zeitig entlassen wurden. Wir gehen hier also von einem Selektionsbias aus, der nichts über die Therapiequalität aussagt.

Konsil

Die Dokumentation der durchgeführten Konsile war lückenhaft in den Akten, Briefen und Checklisten. Es fanden bei 65% der Fälle Konsile statt. (*Kimmig et al.* 53,5%; kompl. SAB 52%)

Als QI betrachtet wäre dies zu verbessern. Nach Ende des Projekts wurde hierauf Wert gelegt und es wird interessant sein, nach der vollen Etablierung des ABS- Systems im gesamten Klinikum und nach Einübung der Konsil – Generierung bei jeder positiven *S. aureus* Blutkultur einen Vergleich mit den Daten unseres Projekts vorzunehmen (z.B. Folge- Dissertation).

Forsblom et al. 2013 zeigten in einer retrospektiven Analyse Unterschiede in der 90-Tage-Letalität zwischen persönlichen Konsilen (1%) versus telefonisch oder anders durchgeführten (8%) und betonten die Notwendigkeit von persönlichen Konsilen, am Patientenbett ²⁶. Die Letalität lag fast doppelt so hoch in der Telefon-Gruppe und ähnlich hoch wie bei Patienten ohne Konsil. Mögliche Gründe hierfür bestünden laut einem Review von *Rieg & Küpper 2016* in inkompletter Patienten-

Information und Anamnese, fehlender körperliche Untersuchung, geringerer Umsetzung der SOP und weniger Folgevisiten bei nicht-persönlichen Konsilen⁵. In der von uns durchgeführten Studie konnte ein Letalitäts - Unterschied in der Umsetzungs - Qualität der SOP nicht so deutlich aufgezeigt werden.

Der Vergleich zwischen Patienten mit stattgehabtem Konsil versus Patienten ohne (dokumentiertes) Konsil zeigte im Outcome nach einem Jahr kaum Unterschiede in Letalität und im Überleben beider Gruppen. Hier wurde entweder die SOP auch ohne Konsil gut umgesetzt und / oder der hohe Anteil an Komorbiditäten ist eine Erklärung: die Wahrscheinlichkeit, dass für einen komplex Kranken mit mehreren Komorbiditäten ein Konsil angefordert wird, mag deutlich höher sein und gleichzeitig ist die Zahl der Komorbiditäten korreliert mit einer schlechteren Prognose. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Compliance hinsichtlich der Umsetzung der einzelnen QI mit Konsil besser ausfiel als ohne Konsil (Tabelle 16 im Anhang). Insbesondere in der AB Therapie lag die SOP Konformität mit 37% höher mit Konsil als ohne Konsil (7%). Auch die Durchführung der follow-up Blutkulturen war in Fällen mit Konsil häufiger als ohne Konsil (88% versus 66%). Dieses Resultat würde dafür sprechen, die Durchführung von infektiologischen Konsilen zu propagieren. Damit könnte eine Verbesserung der Patientensicherheit für SAB-Patienten erreicht werden.

Patienten mit gesamt umgesetzter SOP

Zusammenfassend wurden nur 9 Patienten (10%) vollständig nach den in der SOP geforderten QI behandelt, davon hatten alle eine Komplizierte SAB. In 5 Fällen war die Checkliste vorhanden und 3 teilweise ausgefüllt. Von diesen Patienten waren nach 1 Jahr (3/9) **33%** verstorben, (4/9) 44% überlebend und (2/9) 22% unbekannt. Damit zeigten sich numerisch kaum prozentuale Unterschiede zur Sterblichkeit der Gesamtkohorte von **31%**. Hieraus könnte vermutet werden, dass die Empfehlung der SOP größtenteils umgesetzt wurden, möglicherweise mehr Konsile stattgefunden hatten, als dokumentiert waren oder die geringen Fallzahlen keine deutlicheren Ergebnisse zeigten. Eine Steigerung im Bereich der Umsetzung und Dokumentation der SOP wäre in jedem Fall anzustreben.

Outcome

Die Studie hatte zu allen dargestellten 5 Zeitpunkten eine vergleichsweise niedrige Letalität von 13% - 31% (Tabelle 13, Abbildung 12). Die ersten 180 Tage schienen ein vulnerabler Zeitraum zu sein, mit einer Sterblichkeit von 25%, danach verstarben bis zum Ende des 2. Halbjahres nur weitere 6% der Patienten. Die Risikofaktoren der verstorbenen gegenüber überlebenden

Patienten (Tabelle 13), bestanden in höherem Alter, BMI, CCI, männlichem Geschlecht, Endokarditis, Dialysepflicht, Diabetes mellitus und anderer kardiologischer Vorerkrankung.

In der Klinik verstarben 11 Patienten (13%) innerhalb von 1- 83 Tagen nach Diagnose. Das durchschnittliche Alter lag bei 69,3 Jahren und der Komorbiditäts-Index (CCI) bei 5,1. Ein Konsil fand in 8 Fällen (73%) statt. Drei Fälle waren ohne dokumentiertes Konsil (27%). Sie wurden auf der Intensivstation behandelt, wo dieses möglicherweise stattfand, aber nicht dokumentiert wurde. Hier sind trotz hohem Anteil 73% durchgeführter Konsile, eher das höhere Alter > 65 Jahre und die Anzahl der schweren Vorerkrankungen (CCI > 5) als Ursache des Versterbens anzusehen. Ein CCI ab 3 Indexpunkten bedeutet bereits ein erhöhtes Jahres-Sterblichkeitsrisiko von 52% und bei einem CCI ab 5 von 85% (Abbildung 2).

Im Vergleich mit anderen Studien und deren höherer Krankenhaus- bzw. 30-Tage- Letalität hat unsere Studie jedoch in beiden Zeiträumen eine geringere Letalitäts - Rate von 13% vs. 24% *Bai et al.*³⁰ (2015), vs. 18,5% *Kaasch et al.*⁷ (2013), vs. 42,9% *Yahav et al.*¹⁸ (2016), vs. 22% *Rieg et al.*³⁷ (2009), vs. 32% *Borde et al.*¹ (2014). Ebenso lag die 90-Tage-Letalität vergleichsweise niedrig mit 19% vs. 32% *Rieg et al.*³⁷ (2009), vs. 33,3% *Kaasch et al.*⁷ (2013). Gleiches gilt für die 180-Tage-Letalität von 25% und die 1-Jahres Letalität, die bei uns mit 31% vergleichsweise niedrig liegt.

SOP Vergleich und Sterblichkeit

*Borde et al.*¹ (2014) beschreiben in ihrer retrospektiven, monozentrischen Studie (n=59) von 2010-2013 eine mittlere Krankenhaussterblichkeit von 32 %, die ebenfalls (ca. 2,5-fach) höher lag als in der KUM- Studie. Sie zeigten in zwei Zeitabschnitten (Januar 2010 - März 2013 und April - Dezember 2013), dass die verstärkt durchgeführten SOP Maßnahmen (als Bündel) im zweiten Zeitabschnitt die Krankenhaussterblichkeit in der Zeit 2010 bis 2013 von 44% auf 10% stark reduzieren konnten, allerdings mit nur halb so großer Patientenzahl im zweiten Zeitraum. Sie rechtfertigten so die Schlussfolgerung, dass vermehrt eingesetzte ABS Teams und Konsile das Outcome der Patienten verbesserten und die geforderten Maßnahmen besser umgesetzt wurden. Ebenso wurden dadurch mehr SAB detektiert.

Die vergleichbaren Durchschnittswerte der Gesamtkohorte von *Borde et al.*¹ (2014) mit der hier vorliegenden Studie (KUM) waren: die dort niedrigere MRSA Rate von 3 % vs. 7% (KUM) und der etwas niedrigere Anteil an komplizierter SAB von dort 75% und hier 85% sind Faktoren, die eigentlich dort eine niedrigere Letalität erwarten lassen würden. Auch gab es Unterschiede in der Frequenz der durchgeführten TEE (27% vs. 41% (KUM)), Folge- BK 32 % (*Borde*: innerhalb 96h nach Diagnose) vs. 81% (KUM: innerhalb 72h) und AB-Therapie (*Borde*: konform in Substanz und Dosierung, Beginn innerhalb 72h) 31% vs. 39% (KUM: innerhalb 48h). Unterschiede bestanden

im höheren Altersdurchschnitt von 77 Jahren vs. 65,7 Jahren (KUM) und im geringeren Anteil männlicher Patienten 49% vs. 74% (KUM). Komorbiditäten im Sinn von CCI wurden bei *Borde* nicht erfasst. Hier konnte unsere Studie zeigen, dass mit 65 % stattgefunder Konsile und niedriger Klinik-Sterblichkeit von 13%, bei gleichzeitig hohem CCI, bereits ein verbessertes Outcome zu beobachten ist. Dies könnte bedeuten, dass die SOP Maßnahmen (QI) bereits zu einem großen Anteil umgesetzt wurden. Andererseits könnte der Vergleich aber aufgrund der relativ kleinen Fallzahlen unerlaubt sein und lediglich deskriptiven Charakter haben. Einen Vergleichszeitraum vor und nach der Implementierung der verstärkten ABS Maßnahmen wie bei *Borde et al.*¹ (2014) können wir erst nach Fertigstellung einer Folgestudie auswerten, um weitere Verbesserungen im Management der SAB zu vergleichen.

Rezidive

Es gab 3/77 (4%) Rezidiv-Fälle am LMU Klinikum. Es handelt sich um Patienten mit komplizierter SAB, die innerhalb 60 Tagen nach Rezidiv-Diagnose verstarben. Hierunter waren bei 2 Patienten mit Kunstherz (LVAD), bei welchen eine vollständige Focussanierung faktisch unmöglich war. Der erste Klinikaufenthalt zeigte, dass die SOPs nicht in allen Punkten vollständig durchgeführt wurden (Tabelle 27). Aufgrund der monozentrischen Studie, konnten keine weiteren möglichen Rezidive der SAB Patienten in anderen Kliniken gesichert werden. Die Rate von 4% innerhalb 1 Jahres liegt im Vergleich mit *Kimmig et al.*³³ (2018) von 8% innerhalb von 6 Monaten und 6% innerhalb von 90 Tagen *Rieg et al.*³⁷ (2009) niedrig.

Follow up- Fragebogen

Die Kontaktaufnahme mit den Patienten per Fragebogen hatte eine hohe Rücklaufquote von 79% und diente zur Information des weiteren Werdegangs und Überlebens der Patienten nach Entlassung aus der Klinik. Die meisten Patienten waren zufrieden mit Ihrer Rekonvaleszenz 45%, der Klinikbehandlung 59% und der weiteren Therapieempfehlung 75%. Nach Abschluss der SA-Therapie benötigten 68% keine Antibiotika mehr und 18% hatten keine weiteren Klinikaufenthalte (Abbildungen 13 bis 17 im Anhang). Nach 6-12 Monaten hatten sich 25% noch nicht vollständig erholt und beklagten eine Verschlechterung Ihrer Komorbiditäten. Diese Beobachtung deutet wiederum auf die Langwierigkeit und Schwere der SAB als Erkrankung hin.

Dokumentation - Checklisten

Im Bereich der ärztlichen Dokumentation waren zu bemängeln, dass ausgefüllte Checklisten der SOP nur in einer Minderheit der Akten zu finden waren und wohl nur bei einem Teil der Fälle angefertigt wurden. Die wenigen in der Akte vorhandenen (28%) Checklisten waren auch nur zum

Teil vollständig ausgefüllt (16%). Hier zeigt die Arbeit, dass ein höherer Grad der Durchdringung und Akzeptanz des Checklisten – Tools wünschenswert wäre. Hier könnte jedoch heute im Vergleich zum Studienzeitraum, bereits eine verbesserte Entwicklung durch die digitalisierte Patientenakte stattgefunden haben. Bei Patienten mit Konsil fanden sich vergleichsweise mehr Checklisten in der Akte (23%) als ohne Konsil (6%), was aus Qualitätsaspekten sicher für ein Konsil spricht.

Inwiefern die SOP der Checkliste dennoch (teilweise) umgesetzt wurde, zeigen die Arztbriefdokumentation und die Compliance im Vergleich. Hiernach waren immerhin bei 70 Fällen (80%) die SOP - Anwendung erkennbar. Die Zahlen lassen vermuten, dass die Checklisten bereits bekannt waren, nicht abgelegt wurden, oder eine mündliche Kommunikation stattgefunden hatte.

Dokumentation- Arztbrief

Die Dokumentation der SAB war in 81 einsehbaren Arztbriefen unterschiedlich gut. Die Nennung der Diagnose SAB, der Focussuche und der Gedanken zur Auswahl der AB Therapie wurden am besten dokumentiert, wobei die Substanzen/Dosierungen der Antibiotika in 13 Fällen teilweise nicht mit der Patientenakte übereinstimmten. Am wenigsten gut in den Briefen abgebildet war der Bereich Konsil: ob und wie ein solches stattgefunden hatte war nur teilweise erkennbar. Dass die SOP, mit oder ohne vorhandene Checkliste, im Brief erkennbar war, konnte in 66/81 (81%) Briefen bestätigt werden (Abbildungen 9 und 10 im Anhang).

Durch die Punktwertung konnte ein Bild zur Qualität der Dokumentation entstehen, anhand dessen Verbesserungsansätze möglich wären. Die sechs maximal erreichbaren Punkte, wurden in 29 (36%) Briefen und 5 Punkte in 30 (37%) Briefen erreicht, was wiederum für ein Konsil spricht.

SOP Compliance- ein Vergleich Standort INN versus GH

Es konnte im Vergleich der beiden Standorte INN und GH gesehen werden, dass der Patientenanteil der INN geringer war, jedoch der Anteil an Konsilen mit 88%, Checklisten mit 69% und erkennbar durchgeführter SOP mit 96% höher lag als in GH. Dieses Ergebnis entspricht den verstärkt durchgeführten infektiologischen Konsilen in der INN. Die Etablierung des ABS Teams in GH fand erst ab April 2017 statt. Erst ab dann konnte dort mit mehr persönlichen Visiten und Konsilen gerechnet werden. Der bestehende, große Unterschied zwischen komplett erfüllten SOP 9 (%) versus erkennbarer SOP, erkennbar im Brief 66 (%) versus SOP teilweise durchgeführt liegt möglicherweise auch an der persönlichen Präsenz der Infektiologen aus der Infektionsabteilung und häufigen direkten Übergaben der Checklisten an die Ärzte auf Station.

4.1. Hypothesen bestätigt versus nicht bestätigt

Die angenommenen Hypothesen der Studie (3.6.5.) konnten nur teilweise bestätigt werden.

1. Die frühe Diagnose (innerhalb 2 d) führte nicht zu einem besseren Outcome, gemessen an geringerer Sterblichkeit oder höherem Überleben, als die späte Diagnose (≥ 3 d). Die Tatsache, dass eine frühe Diagnose eine schlechtere Prognose darstellte, lässt Confounding vermuten. Die Hypothese wurde nicht bestätigt ($p > 0,05$).

Ursächlich hierfür wären möglicherweise schwerer erkrankte Patienten, bei denen die Blutkultur früher positiv wurde, möglicherweise wegen höherer Erregeranzahl, was ein schnelleres Anwachsen in der Blutkultur bewirken kann. Eine weitere Ursache könnte ein früherer Symptombeginn sein bei Patienten die jedoch erst spät stationär vorstellig wurden. Hierzu kann beitragen, dass ggf. frühe Symptome nicht rechtzeitig erkannt, oder berichtet wurden. Deshalb wurde z.B. erst spät an eine BK Abnahme gedacht. Der Symptombeginn konnte retrospektiv nicht erfasst werden, die Dokumentation der Studie begann mit Datum der 1. Blutkulturabnahme.

Dennoch, spricht dieses Ergebnis (als Aufforderung), für die möglichst frühzeitige Diagnose, um eine verbesserte Prognose zu erzielen.

2. Die Focusidentifizierung und Sanierung, zeigten ein besseres Outcome, im Vergleich zu teilsanierten oder unklaren Foci. Die Hypothese konnte bestätigt werden ($p < 0,01$).

3. Die frühzeitig angepasste AB-Therapie (Substanz), zeigte zu frühen Zeitpunkten, im numerischen Vergleich, ein besseres Outcome. Aufgrund der kleinen Anzahl mit komplett SOP-konformer AB-Therapie (Substanz und Dosierung), wurden diese getrennt berechnet um einen möglichen Unterschied zu beschreiben. Die Gesamtzahlen in der Kategorie „passende Substanz und Dosierung“, waren vermutlich zu gering, um ein signifikantes Ergebnis im statistischen Vergleich zu beschreiben. Es konnte kein signifikanter Vorteil, einer um 1-2 Tage früheren, gezielten AB Therapie berechnet werden. Die Hypothese wurde nicht bestätigt ($p > 0,05$).

Mögliche Ursachen liegen in der geringen Anzahl von Patienten, mit entsprechender adäquater Substanz, Dosierung und Dauer, um einen Unterschied zu verdeutlichen. Auch die frühzeitig begonnene Breitspektrum- AB1, am Tage der ersten BK- Abnahme hatte bereits eine Wirkung auf das Infektionsgeschehen. Bei 4 Patienten wurde gleich mit gezielter Therapie begonnen. Bestehende Komorbiditäten der Patienten, könnten ebenfalls zu diesem Ergebnis beigetragen haben. Diese Vermutungen bedürfen weiterer Überprüfungen in Vergleichsstudien.

4. Betrachtet man die **drei Faktoren** gemeinsam, so zeigen die frühe Diagnose, die Focussuche und Sanierung und die rechtzeitig angepasste Therapie ein mögliches besseres Outcome im

Überleben der Patienten. Die formulierten Hypothesen konnten aufgrund der kleinen Anzahl jedoch nicht als statistisch signifikant bestätigt werden.

4.2. Limitationen und Stärken

Eine grundsätzliche Limitation der hier vorgelegten Studie liegt darin, dass es sich um ein retrospektives Studiendesign handelt. Anders als bei prospektiven Studien kann nicht mit einer hohen Dokumentationsrate oder gar einer vollständigen Dokumentation gerechnet werden. Und daraus ergibt sich die Limitation in der teils fehlenden Dokumentation von auszuwertenden Daten. Aufgrund lückenhafter Dokumentation in den Patientenakten und durch die eingeschränkte Verfügbarkeit der Akten, durch Umstellung der klinikinternen Computersysteme von Papier- auf Digitalakte, konnten Daten nicht vollständig erhoben werden und mögliche fehlende Aufzeichnungen von stattgehabten Untersuchungen sind nicht ausgeschlossen. Auch einige nicht vollständig einsehbare Patientenakten von psychiatrischen-, gynäkologischen- oder Intensiv-Stationen, trugen zu unvollständigen Daten bei. Durch konsequente Recherche in den verfügbaren Archiven und Computersystemen, wurde jedoch versucht einen möglichst hohen Anteil an Informationen zu exzerpieren.

Eine zweite Limitation besteht in der kleinen Kohorte von 88 Fällen. Die hohe Rücklaufquote von 75% im Bereich des Follow-up bei der Patientenbefragung, ermöglichte jedoch gute Aussagen zum weiteren Befinden und Überleben der Patienten.

Eine Stärke des KUM- Projektes liegt in der Nachverfolgung des Outcomes über ein Jahr und durch aktives Nachfragen. Mit 12 Monaten erfasst diese Studie einen verhältnismäßig langen Nachbeobachtungszeitraum. Andere Studien, hatten meist eine Follow-up Zeit bis zu 90 Tagen. Es wurde bisher keine solche Studie am LMU Klinikum München durchgeführt.

Es existierte keine Kontrollgruppe innerhalb der Klinik. Eine statistische Auswertung war im Studienprotokoll nicht vorgesehen sondern das Projekt war von Anfang an als deskriptives Projekt angelegt.

Diese Arbeit soll als Grundlage dienen, um einen aktuellen Stand zum Management der SAB am LMU Klinikum München zu beschreiben und Vergleiche (mit anderen Kliniken) sowie nachfolgenden Studien- Zeiträumen zu ermöglichen, in denen mit verstärkten Visiten und Konsildiensten durch das ABS Team in allen Fachbereichen gearbeitet wurde.

Das ABS Team etablierte sich seit April 2017, es wurden seither vermehrt Konsile durchgeführt, sowie mehr Anfragen seitens der behandelnden Ärzte in der Klinik gestellt. Die Erfahrungen aus dem hier vorgelegten Projekt sind in die weitere Vorgehensweise und Priorisierung der Konsiltätigkeit bei SAB eingeflossen.

4.3. Schlussfolgerungen, Ausblick

Beim Vorliegen einer SAB profitieren insbesondere schwerer vorerkrankte Patienten jeder Altersgruppe, Patienten höheren Alters, Dialysepatienten, kardial vorerkrankte Patienten, von einem frühzeitigen Konsil, um Spätfolgen und Komplikationen durch metastatische Herde (Weichgewebeinfektion), Endokarditis, Infektion von implantiertem Fremdmaterial, rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln. Aus den Ergebnissen des KUM-Projektes kann trotz der hohen Anzahl an Vorerkrankungen der Patienten bei einem Anteil von 65% durchgeführter Konsile vermutet werden, dass eine bereits verbesserte Umsetzung der Behandlungsmaßnahmen hierzu beigetragen haben, eine im Vergleich mit anderen Studien günstige Letalität zu erzielen. Die Überprüfung der Hypothese 1 zur frühen Diagnose und zu besserem Outcome, konnte nicht bestätigt werden. Das schlechtere Outcome hierbei, könnte ein Hinweis auf einen bereits früheren Symptombeginn sein, der seitens des Patienten oder ärztlicherseits nicht berichtet wurde und in der aktuellen Studie retrospektiv nicht erfasst werden konnte. Diese Dokumentation wäre für zukünftige Studien sicherlich hilfreich.

Patienten mit kardialer Vorerkrankung

Aufgrund des hohen Anteils von 51 (58%) kardial vorerkrankten Patienten mit entsprechendem kardialen Fremdmaterialien (38%), wie Schrittmacher, LVAD und begleitenden Wundinfektionen nach operativen Eingriffen, war außerdem zu beobachten, dass nach 11 Herzkatheter Eingriffen mit oder ohne Stentimplantation, Leisteninfekte, Abszesse, Phlebitiden und unklare Foci als mögliche Eintrittspforten mitbenannt wurden. Vier unklare Foci fanden sich nach 11 Herzkatheter-Untersuchungen (36%).

Hier wären eine weitere Differenzierung bzw. die Untersuchung eines Kausalzusammenhangs und Häufigkeit sinnvoll, um daraus ein gezieltes Procedere -auch präventiv- im Bereich der Kardiologie und Herzchirurgie zu etablieren. Diese vulnerable Patientengruppe mit regelmäßigen und teils invasiven Untersuchungen, könnte durch eine Zusammenarbeit mit frühzeitiger Einbindung des Infektiologischen Konsils durch das ABS Team profitieren.

Koronare Stents, als dauerhaft im Körper verbleibendes Material, wurden in dieser Studie bei der Erfassung nicht als FM kategorisiert, aufgrund ihrer Epithelialisierung in der Folgezeit nach Implantation. Ob und inwiefern sie jedoch eine SAB mit beeinflussen, könnte für zukünftige prospektive Studien von Interesse sein.

Antibiotikatherapie

Von einer frühzeitigen, gezielten und den individuellen Funktionseinschränkungen (z.B. Nierenfunktion) des Patienten angepassten Dosierung der Antibiotikatherapie ist eine geringere Resistenzrate zu erwarten, sowie eine bessere Verträglichkeit (die wiederum, in einer vermutlich besseren Compliance des Patienten mündet,- beispielsweise bei der oralen Folgetherapie mit Tabletten).

Ob die Dauer der Therapie oder die Oralisierung nach einer intravenösen Initialtherapie einer durchgehenden i.v. Therapie ebenbürtig sein kann, ist Gegenstand prospektiver Studien. Derzeit gilt nach nationalem und internationalem Konsensus, dass die i.v. Therapie eine bessere Bioverfügbarkeit vor allem bei Fremdkörper- assoziierten Infektionen besitzt und weitere Komplikationen bei tiefliegenden Foci verhindern kann. Bei Endokarditis ist eine i.v. Therapie von 4-6 Wochen nach der derzeit gültigen ESC- Leitlinie empfohlen, was einen langen Klinik-Aufenthalt notwendig macht. Hier steht die angestrebte schnelle Entlassung des Patienten aus Kostengründen der Sicherstellung der notwendigen Therapiedauer entgegen. Diese wäre jedoch wichtig zur Ausheilung, um Folgeerkrankungen und Rezidive zu verhindern. Eine Möglichkeit wäre hier, abhängig vom Zustand des Patienten, eine ambulante i.v. Therapie (beispielsweise in der Hausarztpraxis des Patienten) weiterzuführen. Bei Endokarditis- Patienten mit initial gutem Therapieansprechen wurde durch die POET – Studie gezeigt, dass die Umstellung auf eine orale Therapie nach 10 Tagen ebenso erfolgreich sein kann wie die fortgesetzte intravenöse Therapie³⁸. In dem hier vorgelegten Studienprojekt konnte kein klarer Vorteil im Outcome der Patienten gezeigt werden wenn man vergleicht zwischen alleiniger i.v. Therapie und der Kombination von i.v./p.o.. Dies mag in der kleinen Kohorte, oder wiederum im Gesamtzustand / der Komorbidität der Patienten mitbegründet sein.

Dokumentation

Die Dokumentation im Bereich der Checklisten, der Antibiotika-Therapie und des Konsils im Arztbrief, wären zu verbessern, obwohl der ärztliche Klinik-Alltag häufig wenig Raum für zusätzliche Dokumentationsarbeit zulässt. Das gewissenhafte Ausfüllen der Checkliste, könnte die Kommunikation innerhalb der behandelnden Ärzte weiter verbessern. So könnten Konsilärzte, ABS Teams, bereits den Stand und weiteren Verlauf der Behandlung, der SAB-Patienten im Computersystem direkt evaluieren. Seit der Durchführung des Projektes ist die digitalisierte Patientenkurve eingeführt worden. Hier kann die Dokumentation wesentlich transparenter durchgeführt und nachvollzogen werden.

Eine beigefügte Kopie der Checkliste (Konsil-Empfehlungen) im Arztbrief bzw. Verlegungsbrief, könnte eine mögliche Arbeitserleichterung darstellen.

Die Durchführung eines Konsils als QI alleine, zeigte kein verbessertes Outcome in der 1-Jahres Letalität. Mögliche Confounder könnten hierbei die Vorerkrankungen oder die bereits frühen (unbehandelten) Symptome der Patienten sein.

Konsile verbesserten jedoch die Compliance in der Umsetzung einzelner Maßnahmen der klinikinternen SOP. Dies spricht für eine häufigere und frühere Einbindung des ABS Teams.

Für Folgestudien wäre möglicherweise ein prospektives Design und eine größere Kohorte besser geeignet, um exaktere Daten zu SOP Maßnahmen, insbesondere der Antibiotikatherapie zu erhalten und auszuwerten.

5. Zusammenfassung

Einleitung und Ziele:

Die Staphylococcus aureus Bakteriämie (SAB) ist bis heute eine schwere bakterielle Infektions-Erkrankung mit Sterberaten bis zu 20-40%, abhängig von Alter, Eintrittspforte und Begleiterkrankungen der Patienten. Wie diverse Studien bereits zeigen konnten, verringerten die Einführung von Behandlungsrichtlinien, ein Infektiologisches Konsil und der frühe Therapiebeginn die Sterblichkeit um bis zu 50%. Das Ziel dieser Studie ist die erstmalige Auswertung und Beschreibung der verschiedenen Behandlungsmaßnahmen, Qualitätsindikatoren laut der klinikinternen SOP für die Staphylococcus aureus Bakteriämie am LMU Klinikum München, die ärztliche Dokumentation, sowie ein Follow-up der Patienten über 6-12 Monate.

Methoden: Als retrospektive, deskriptive Studie wurden im Zeitraum von Dezember 2015 bis September 2016, 88 stationäre Fälle am LMU Klinikum eingeschlossen. In dieser Zeit sollte im Falle einer SAB Diagnose eine infektiologische Konsultation durch einen spezialisierten Infektiologen, Mikrobiologen und/oder Pharmazeuten stattfinden. Die Daten zur Diagnose und Behandlung der SAB wurden aus der Patientenakte und dem klinikinternen Computersystem exzerpiert, anonymisiert und in Microsoft Excel (Version 15.26, 2016) übertragen sowie ausgewertet. Die Patienten wurden 6-12 Monate nach Entlassung telefonisch und/oder schriftlich kontaktiert und nach Ihrem Gesundheitszustand befragt. Bei Patienten ohne Antwort konnten in einigen Fällen weitere Klinikbesuche im Kliniksystem erkannt und die Überlebensdauer bis zu diesem Zeitpunkt bestimmt werden. Die Hypothesen wurden mithilfe des Fisher-Exact-Tests bzw. Chi²-Tests überprüft.

Ergebnisse: Von allen eingeschlossenen 88 Patientenfällen (m:65; w:23), betrug das Durchschnittsalter 65,7 Jahre (Spanne 20-92 Jahre) und die mittlere Liegedauer 26 Tage. MRSA wurde in nur 6 (7%) Patienten isoliert. 75 (85 %) Patienten wurden als komplizierte SAB klassifiziert. Eine Endokarditis wurde bei 13 (15%) Patienten diagnostiziert und bei 9 (10%) Patienten nicht gesichert. Wund- und Weichgewebeinfektionen zeigten sich bei 56 (64%). In 63 (72%) Fällen, befand sich implantiertes Fremdmaterial im Körper. Häufigste intravaskuläre Foci waren 12 ZVK, 7 Dialyse Shunts, 4 Ports, 9 PVK und unter extravaskulären Foci waren 5 LVAD, 3 Herzschrittmacher sowie 2 Hüft-TEP. Die Compliance mit der Behandlungsempfehlung (SOP) war unterschiedlich gut:

Folge-Blutkulturen wurden bei 71 Patienten (81%), TEE bei 36 (41%), TTE bei 61 (69%) und Focus-Identifizierung bei 78 (89%) dokumentiert. Die Focussanierung gelang bei 60 Fällen (68%). Eine richtige SOP-konforme Antibiotikatherapie fand sich bezüglich der Substanzwahl bei 60 Patienten (68 %), bezüglich der Dosierung bei 35 (40%) und bezüglich der Dauer bei 25 der

Patienten (28%). Konsile fanden bei 57 Patienten statt (65%) und die Umsetzung der SOP in mindestens 3 von 5 Kriterien fand sich häufiger bei Patienten mit Konsil als ohne Konsil (86% versus 68%).

Die Sterblichkeit lag zu allen Zeitpunkten vergleichsweise niedrig, bei 11 (13%) während des Klinikaufenthalts, 11 (13%) bei 30-Tagen, 17 (19%) bei 90-Tagen, 22 (25%) bei 180-Tagen und 27 (31%) bei 365 Tagen. Der Anteil an Rezidiven lag bei 3 (4%).

Patienten mit Endokarditis, hatten eine Sterblichkeit von 46% im Vergleich zu 25% bei Patienten ohne Endokarditis. Die ärztliche Dokumentation im Bereich der Checkliste und der Antibiotikatherapie war verbesserungswürdig. Die Hypothesen konnten zum Teil bestätigt werden.

Schlussfolgerung: Ein Infektionskonsil bewirkte ein verbessertes Umsetzen der SOP-Maßnahmen. Die Konsildurchführung hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Sterblichkeit im Vergleich zu Patienten ohne Konsil. Im Vergleich mit anderen Studien, lagen die Sterblichkeitsraten eher niedrig und es kann eine bereits verbesserte Umsetzung der Qualitätsindikatoren (SOP) angenommen werden. Zur Überprüfung bedarf es einer Vergleichsstudie. Weitere Verbesserungen wären bei der ärztlichen Dokumentation, insbesondere der Checkliste zu erzielen (anzustreben).

6. Literaturverzeichnis

1. Borde JP, Batin N, Rieg S, et al. Adherence to an antibiotic stewardship bundle targeting *Staphylococcus aureus* blood stream infections at a 200-bed community hospital. *Infection* 2014;42:713-9.
2. Rieg S, Jonas D, Kaasch AJ, et al. Microarray-based genotyping and clinical outcomes of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: an exploratory study. *PLoS One* 2013;8:e71259.
3. Fowler VG, Jr., Olsen MK, Corey GR, et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 2003;163:2066-72.
4. Wilke K, Kern W. S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF-Registernummer 092–001, update 2018. 2018.
5. Rieg S, Kupper MF. Infectious diseases consultations can make the difference: a brief review and a plea for more infectious diseases specialists in Germany. *Infection* 2016;44:159-66.
6. Jenkins TC, Price CS, Sabel AL, Mehler PS, Burman WJ. Impact of routine infectious diseases service consultation on the evaluation, management, and outcomes of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008;46:1000-8.
7. Kaasch AJ, Rieg S, Kuetscher J, et al. Delay in the administration of appropriate antimicrobial therapy in *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a prospective multicenter hospital-based cohort study. *Infection* 2013;41:979-85.
8. Etter D, Corti S, Spirig S, Cernela N, Stephan R, Johler S. *Staphylococcus aureus* population structure and genomic profiles in asymptomatic carriers in Switzerland. *Frontiers in Microbiology* 2020;11:1289.
9. Smith G. Ogston the bacteriologist. *The Staphylococci*(Macdonald, A & Smith, G, Eds) 1981:9-21.
10. Rosenbach AF. Mikroorganismen bei den Wundinfektionskrankheiten des Menschen. Neuauflage 22.2.2020 Verlag Hanse ed: J.F. Bergmann, Wiesbaden; 1884.
11. Köck R, Mellmann A, Schaumburg F, Friedrich AW, Kipp F, Becker K. Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* in Deutschland. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:761-7.
12. van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, Espedido BA, Paterson DL, Gosbell IB. Predictors of mortality in *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:362-86.
13. Orent W. A Brief History of Staph. *Proto Magazine* 2006.
14. Barrett FF, McGehee RF, Jr., Finland M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at Boston City Hospital. *Bacteriologic and epidemiologic observations*. *N Engl J Med* 1968;279:441-8.
15. Petti CA, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis. *Infectious Disease Clinics* 2002;16:413-35.
16. Layer F, Strommenger B, Cuny C, Werner G. Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von MRSA in Deutschland–Zur Situation 2019/2020. *Robert Koch Institut Epidemiologisches Bulletin* 2021 2021;40:10.
17. RKI. Eigenschaften,Häufigkeit und Verbreitung von MRSA in Deutschland/ Update 2015/2016. *Epidemiologisches Bulletin RKI* 2018;5.
18. Yahav D, Shaked H, Goldberg E, et al. Time trends in *Staphylococcus aureus* bacteremia, 1988-2010, in a tertiary center with high methicillin resistance rates. *Infection* 2016.
19. Jung N, Rieg S, Lehmann C. *Klinikleitfaden Infektiologie eBook*. München: Elsevier Health Sciences; 2021.
20. Bai A, Agarwal A, Steinberg M, et al. Clinical predictors and clinical prediction rules to estimate initial patient risk for infective endocarditis in *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection* 2017;23:900-6.
21. Brunkhorst FM. S3-Leitlinie Sepsis 2018: ausgewählte Empfehlungen. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2020;145:453-7.

22. Durack DT, Lukes AS, Bright DK, Service DE. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *The American journal of medicine* 1994;96:200-9.
23. Thornhill MH, Dayer MJ, Cahill TJ. Infective Endocarditis After Invasive Medical and Surgical Procedures. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2753-5.
24. Kardiologie DGf. 2015 ESC Guidelines for the Management of Infective Endocarditis*. *European Heart Journal* 2016:1-41.
25. Thwaites GE, Edgeworth JD, Gkrania-Klotsas E, et al. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Lancet Infect Dis* 2011;11:208-22.
26. Forsblom E, Ruotsalainen E, Ollgren J, Järvinen A. Telephone consultation cannot replace bedside infectious disease consultation in the management of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clinical infectious diseases* 2013;56:527-35.
27. Weis S, Kimmig A, Hagel S, Pletz MW. [Antibiotic stewardship and *Staphylococcus aureus* Bacteremia]. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2017;112:192-8.
28. 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. *Annals of internal medicine* 2002;137:791-7.
29. Kuehl R, Morata L, Boeing C, et al. Defining persistent *Staphylococcus aureus* bacteraemia: secondary analysis of a prospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases* 2020;20:1409-17.
30. Bai AD, Showler A, Burry L, et al. Impact of infectious disease consultation on quality of care, mortality, and length of stay in *Staphylococcus aureus* bacteremia: results from a large multicenter cohort study. *Clinical Infectious Diseases* 2015;60:1451-61.
31. 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;57:1225-33.
32. Paulsen J, Solligard E, Damas JK, DeWan A, Asvold BO, Bracken MB. The Impact of Infectious Disease Specialist Consultation for *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections: A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis* 2016;3:ofw048.
33. Kimmig A, Weis S, Hagel S, Forstner C, Kesselmeier M, Pletz MW. Infektiologische Konsile bei Patienten mit *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie—eine retrospektive Beobachtungsstudie am Universitätsklinikum Jena. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2018;143:e179-e87.
34. Huttunen R, Laine J, Lumio J, Vuento R, Syrjänen J. Obesity and smoking are factors associated with poor prognosis in patients with bacteraemia. *BMC infectious diseases* 2007;7:1-8.
35. Laupland KB, Ross T, Gregson DB. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: risk factors, outcomes, and the influence of methicillin resistance in Calgary, Canada, 2000–2006. *The Journal of infectious diseases* 2008;198:336-43.
36. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004;39:309-17.
37. 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;59:232-9.
38. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, et al. Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis. *New England Journal of Medicine* 2019;380:415-24.
39. Rieg S, Kern WV. Die nosokomiale *Staphylococcus aureus*-Bakteriämie. *Krankenhaushygiene up2date* 2011;6:261-74.

7. Anhang

7.1. Tabellen (1,6,14) und Abbildungen (3,4,9-11,13-17)

Tabelle 1: Epidemiologie der SAB, MRSA, MSSA, verschiedene Länder im Zeitraum 2008-2020.

Land; Quelle (Jahr)	SAB allgemein	MSSA	MRSA
Deutschland Jung, Rieg et al.(2021) ¹⁹	Inzidenz: 15-35/100.00 Pers./J. (19-44%)		Prävalenz für Deutschland: ca. 10% (2020)
Deutschland Layer F. et al.(2021) ¹⁶ RKI (2018) ¹⁷			Prävalenz in Blutkulturen rückläufig: 12,1% (2015) - 10,6% (2016); MRSA-Rate auf ICU*: 27,2% (2011) - 14,3% (2019) ; Anteil an allen Isolaten rückläufig: 12,8% (2013) - 6,7% (2019)
Europa Jung, Rieg et al. (2021) ¹⁹ Layer F. et al.(2021) ¹⁶	Inzidenz leicht steigend: 20-30/100.000 Pers./J.; Pro 1000 Klinikaufenthalte etwa 1,2 SAB-Episoden.		Resistenzrate bei Blutkulturen rückläufig: 12,9% (2014), 11,2% (2015), 10,3% (2016). Prävalenz rückläufig: 18,8% (2012) - 17,5% (2014) - 13,7% (2016) Anteil an allen Isolaten rückläufig: 18% (2013) - 15,5% (2019);
Nord-Europa: Niederlande, Skandinavien (2015) RKI (2018) ¹⁷		Inzidenz: 26/100.000 Pers./J.	MRSA-Rate rückläufig: 11,2% (2015)
Südost-Europa: Malta, Griechenland, Rumänien (2015) EARS-Net, RKI (2018) ¹⁷ Layer F. et al.(2021) ¹⁶			MRSA-Rate (2015) und (2019): höher im Vergleich, 35-50% Südosteuropa vs. 11,2% Nordeuropa
Canada van Hal et al. (2012) ¹² Rieg, Kern (2011) ³⁹	Inzidenz (2011): 20-40/100.000 Pers./J.	Inzidenz (2008): 19,7/100.000 Pers./J.	
USA van Hal et al. (2012) ¹² Yahav et al. (2016) ¹⁸ Rieg, Kern (2011) ³⁹	Inzidenz 2012-2014: 4-38/100.000 Pers./J; Inzidenz (2011): 20-40/100.000/Pers./J		Inzidenz: 50/100.000 Pers./J.
Weltweit (2008-2012) van Hal et al. (2012) ¹²		Inzidenz: 20-50/100.00 Pers./J.	Inzidenz: 35-39/100.000 Pers./J.

*ICU Intensiv Care Unit, Intensivstation

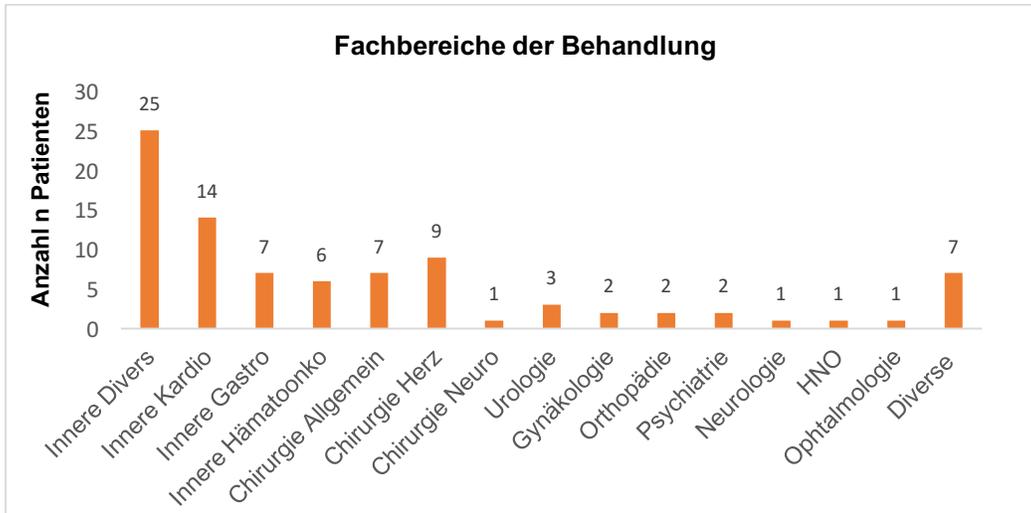


Abbildung 3: Fachbereiche der Behandlung. Verteilung der Patienten mit SAB im Erfassungszeitraum nach behandelnder Station im LMU Klinikum nach Anzahl

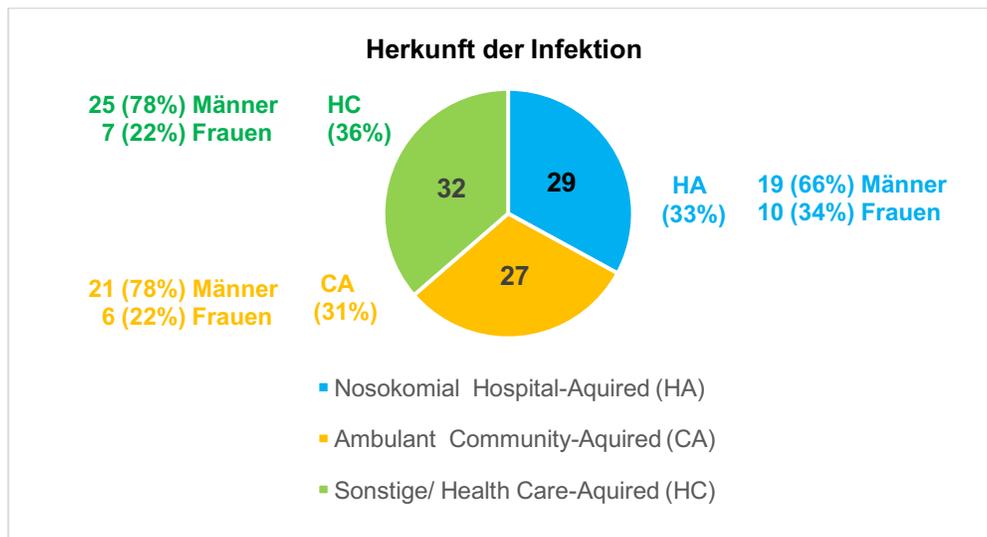


Abbildung 4: Herkunft der Infektion. Zeigt die 3 Kategorien des Infektions-Erwerbs der SAB mit Anzahl, Anteil und Geschlechterverteilung der Patienten

Tabelle 6: Verlauf der klinischen Parameter, differenziert nach Tagen ab BK1 bis Tag 10. Anzahl n und Anteil (%) der Patienten sind kumuliert gerechnet

Klinische Parameter	Patient n (%)	Mittelwert (Range)	Median
CRP Wert (mg/dl) am Tag BK1	88 (100%)	14,6 (0,63-41,3)	11,8
- Maximalwert	---	21,2 (0,10-47,6)	19,8
CRP 50% Reduktion – insgesamt erreicht	83 (94%)	8,6 (0,37-21,6)	8,0
- im Zeitraum(d) ab BK1		6 (2-20 d)	5
- in 1 d halbiert	1/83 (1%)	---	---
- in 2 d	2/83 (2%)	---	---
- in 3 d	10/83 (12%)	---	---
- in 4 d	29/83 (35%)	---	---
- in 5 d	42/83 (51%)	---	---
- in 6 d	59/83 (71%)	---	---
- in 10	76/83(92%)	---	---
- nach 11-20 d	7/83 (8%)	---	---
Nicht beurteilbar	5/88 (6%)		
Temperatur(°C) bei Aufnahme	76/88 (86%)	39 (36,8-41,0)	39
- Verlaufswerte vorhanden	55/88 (63%)	36,9 (36,2-37,5)	36,8
- Normwerte(37,5°C) erreicht (d)		5 (1-40 d)	3
- in 1d Normalwert	10/55(18%)	---	---
- in 2d	21/55(38%)	---	---
- in 3d	28/55(51%)	---	---
- in 4d	39/55(71%)	---	---
- in 5d	43/55(78%)	---	---
- in 6d	45/55(82%)	---	---
- in 10 d	51/55(93%)	---	---
- erst nach 11-40 d	4/55 (7%)	---	---
Nicht beurteilbar	33/88(38%)		
Blutkultur negativ – erreicht	65/88(74%)	5,3 (1-20)	4
- im Zeitraum(d) ab BK1			
- Nach 1 d negativ	3/65 (5%)	---	---
- Nach 2 d	9/65 (14%)	---	---
- nach 3 d	25/65 (38%)	---	---
- nach 4 d	40/65 (62%)	---	---
- nach 5 d	45/65 (69%)	---	---
- nach 6 d	47/65 (72%)	---	---
- nach 10 d	59/65(91%)	---	---
- erst nach 7-20 d	18/65 (28%)	---	---
Nicht beurteilbar	23/88 (26%)		
Leukozyten (G/l) am Tag BK1	88 (100%)	13 (0,03- 40,0)	10,7
Normwertig	39 (44%)		
Leukopenie (<4,0 G/l)	5 (6%)	---- (0,03- 3,70)	---
Leukozytose (>10,4 G/l)	44 (50%)	---- (10,7- 40,0)	---
Thrombozyten (G/l) am Tag BK1	88 (100%)	188 (8-726)	162,5
Normwertig	37 (42%)		
Thrombopenie (<176)	46 (52%)	----- (8-175)	---
Thrombozytose (>391)	5 (6%)	----- (398-726)	---

Die % Angaben beziehen sich auf die jeweils relevante Grundgesamtheit.

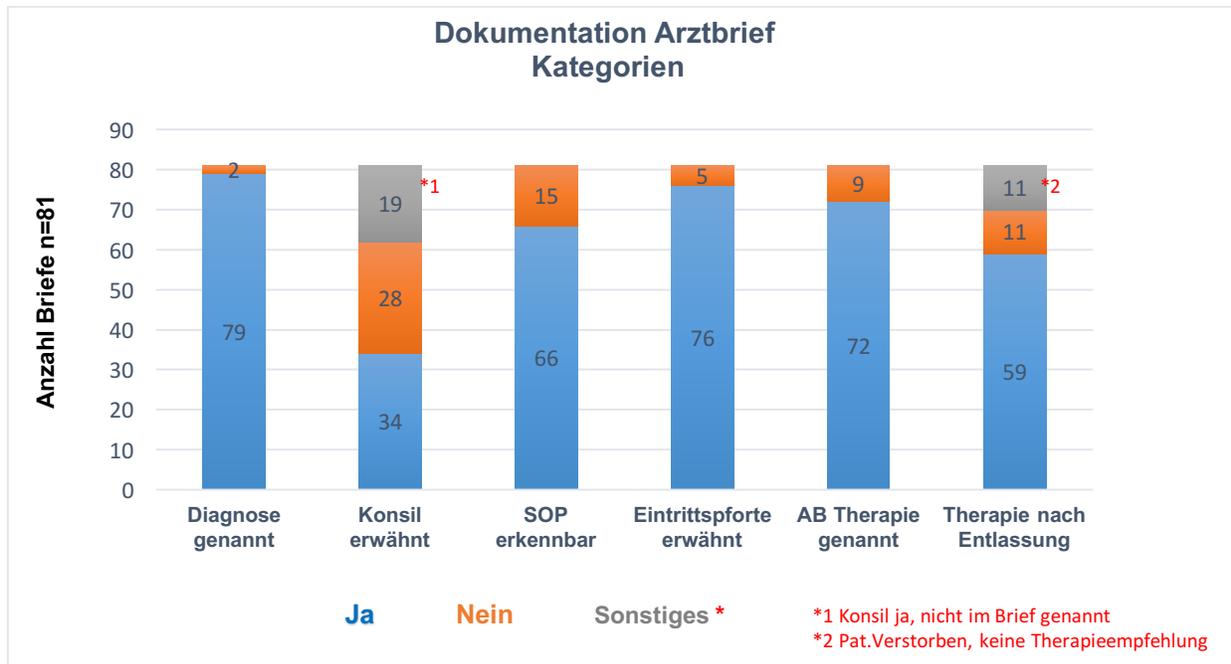


Abbildung 9: Auswertung der Arztbrief-Dokumentation in 6 Kategorien und Anzahl

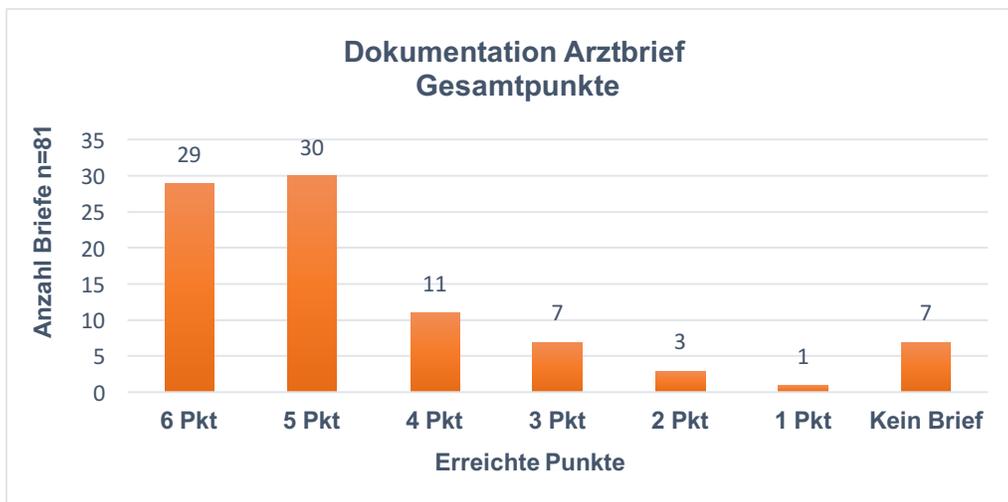


Abbildung 10: Auswertung der ärztlichen Dokumentation mit Gesamtpunkten

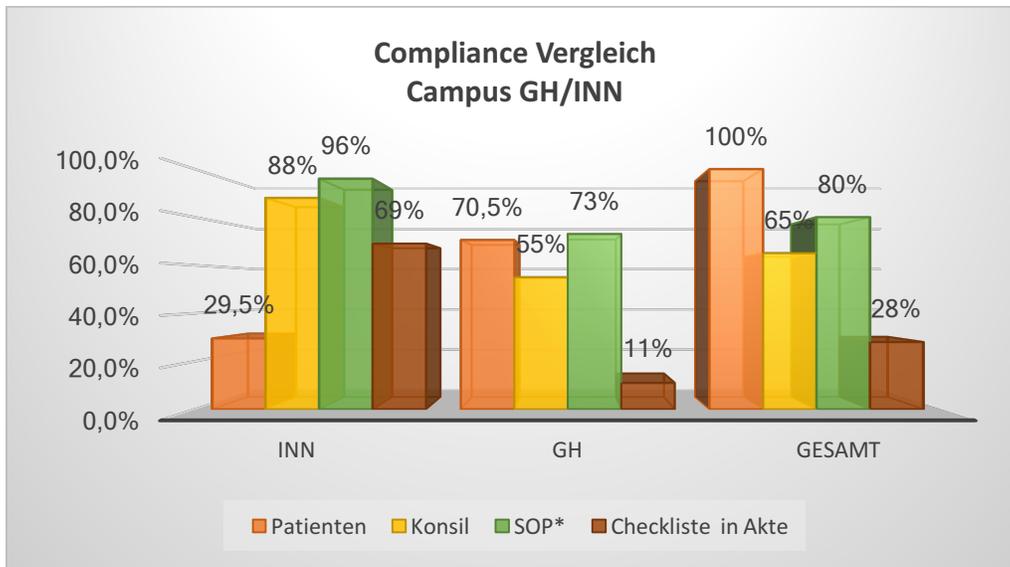


Abbildung 11: Deskriptiver Vergleich der Compliance Campus INN, Campus GH und LMU Klinikum gesamt. Anteilig ist die INN im Vergleich numerisch bei Konsilen und SOP-Compliance höher vertreten: 88% Konsile, 69% Checklisten, 96% SOP-Compliance. GH Compliance: 55% Konsil, 11% Checkliste, 73% SOP-Compliance (SOP* min. 3 von 5 Kriterien erfüllt)

Tabelle 14: Vergleich der Patienten-Charakteristika Verstorbene vs. Überlebende (V/Ü) zu ausgewählten Zeitpunkten (obere Zahlenreihe pro Zeile = Verstorbene; untere = Überlebende). Die Zahlen für Männlich, Weiblich, IE, Kompl. SAB und Konsil berechnen sich prozentual durch die Anzahl an Patienten, die dieses Merkmal besitzen, geteilt durch die Gesamtanzahl an Patienten in ihrer zugehörigen Gruppe, also Verstorbene oder Überlebende. MW bei Alter, BMI, CCI. Unbekannte nicht mitberechnet

V/Ü	Gesamt n[%]	Alter [Jahre]	BMI [kg/m ²]	CCI [Punkte]	Männlich n[%]	Weiblich n[%]	IE [%]	Kompl. SAB [%]	Konsil [%]
In der Klinik	11(12,5) / 77(87,5)	69,3 / 65,2	30,1 / 27,0	5,1 / 3,6	8(72,7) / 57(74,0)	3(27,3) / 20(26,0)	18,2 / 14,3	100 / 83,2	72,7 / 63,6
30 d	11(12,5) / 74(84,1)	69,8 / 65,8	26,0 / 27,2	5,0 / 3,6	8(72,7) / 74,3	27,3 / 25,7	27,3 / 13,5	100 / 83,8	72,7 / 63,5
90 d	17(19,3) / 66(75,0)	73,0 / 64,5	28,8 / 26,9	4,9 / 3,5	82,4 / 72,7	17,6 / 27,3	17,6 / 13,6	94,1 / 84,8	58,8 / 65,2

180 d	22(25,0) / 59(67,1)	73,9 / 63,0	28,9 / 26,7	5,3 / 3,1	86,4 / 71,2	13,6 / 28,8	18,2 / 13,6	86,4 / 85,7	63,6 / 62,7
270 d	24(27,3) / 55(63,6)	73,1 / 63,4	28,0 / 26,8	5,4 / 3,0	83,4 / 71,4	16,7 / 28,6	20,8 / 12,5	87,5 / 85,7	66,6 / 58,9
365 d	27(30,7) / 50(56,8)	72,3 / 63,5	29,0 / 26,5	5,3 / 3,0	85,2 / 70,0	14,8 / 30,0	22,2 / 12,0	85,2 / 88,0	62,9 / 62,0

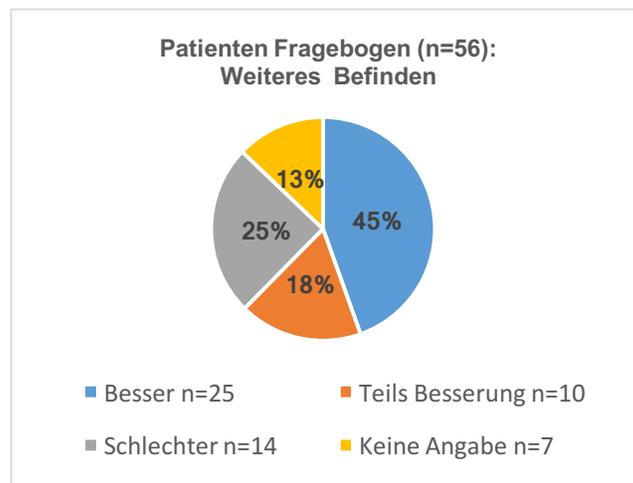


Abbildung 13: Patienten-Fragebogen: Weiteres Befinden, Begleiterkrankungen nach 6-12 Monaten

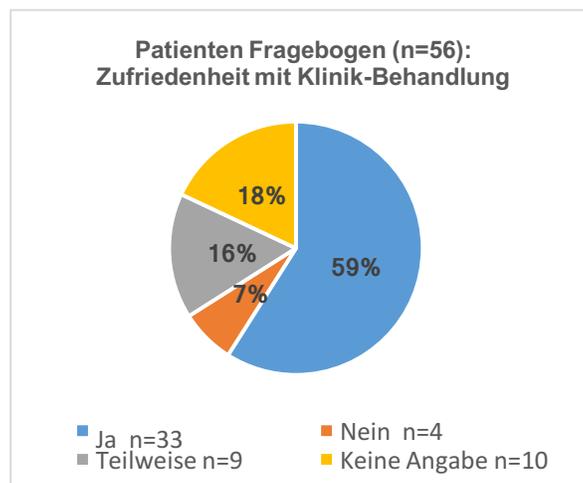


Abbildung 14: Patienten-Fragebogen: Zufriedenheit mit der Klinikbehandlung

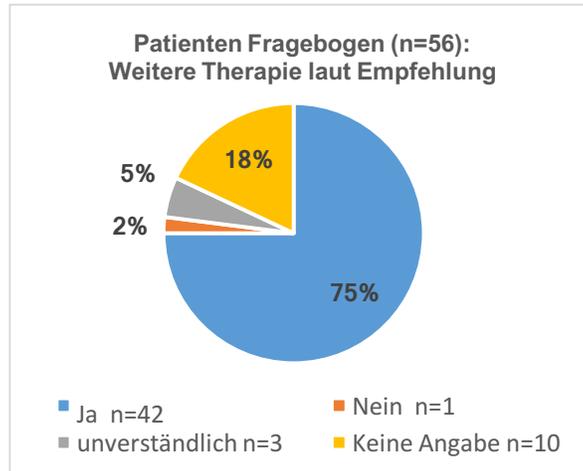


Abbildung 15: Patienten-Fragebogen: Weitere Therapie lt. Empfehlung

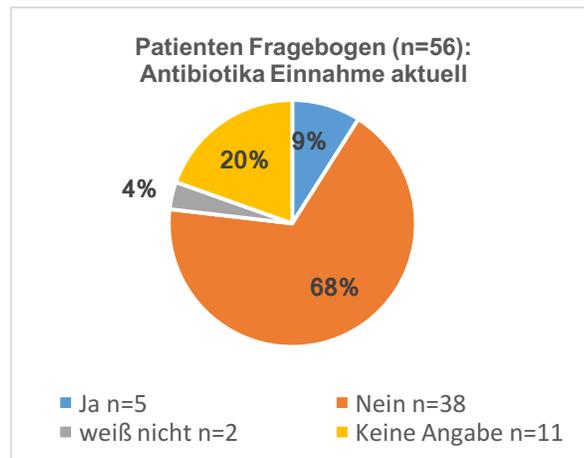


Abbildung 16: Patienten-Fragebogen: Weitere Antibiotika Einnahme

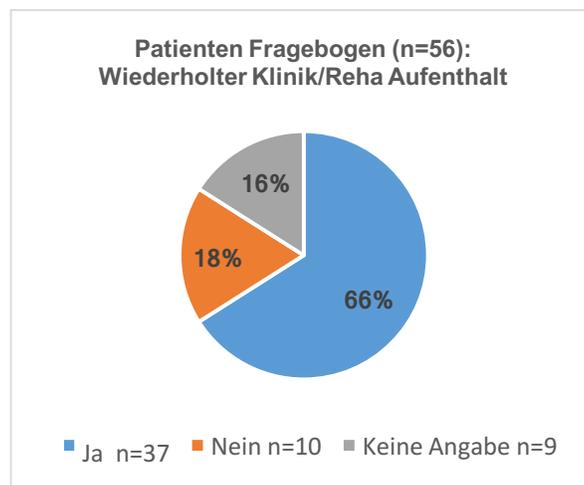


Abbildung 17: Patienten-Fragebogen: Wiederholter Klinik/ Reha Aufenthalt

7.2. SOP-Konsensus Empfehlung



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

MAX VON PETTENKOFER-INSTITUT
LEHRSTUHL BAKTERIOLOGIE



iKUM Konsensusempfehlungen zum Vorgehen bei *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie (StauB) Version 2.0

Definition

Wachstum von *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) in einer oder mehreren Blutkulturen (BK)

Bedeutung

Der Nachweis von *S. aureus* in einer Blutkultur ist in > 95% der Fälle als relevant und pathologisch zu werten. Die Letalität der StauB beträgt zwischen 20-30%

⇒ Bei Nachweis von *S. aureus* in einer BK besteht immer Handlungsbedarf!

Unterscheidung komplizierte vs. nicht komplizierte StauB

Eine komplizierte StauB erfordert eine Kombinationstherapie sowie eine verlängerte Therapiedauer.

Eine komplizierte StauB liegt vor sobald einer der folgenden Punkte zutrifft:

- Positive Kontroll-Blutkultur(en) innerhalb von 48-96 h nach Therapiebeginn
- Kein Rückgang des Fiebers und keine klinische Besserung innerhalb von 72 h nach Therapiebeginn
- Hinweise für Endokarditis
- Permanent implantiertes Fremdmaterial (Herzklappenersatz, Gefäßprothesen, Gelenkersatz, AICD, HSM, Ureterschienen etc.)
- Tiefliegende Gewebsabszesse (z.B. M. iliopsoas)
- hämatogene Streuung (z.B. Leber, Milz, Nieren, Gehirn)
- septische Thrombose
- Osteomyelitis, Spondylodiszitis, septische Arthritis

⇒ Eine unkomplizierte StauB besteht nur bei Abwesenheit aller dieser Punkte!

Diagnostik

S. aureus hat, wie kaum ein anderer Erreger die Fähigkeit, hämatogen zu streuen bzw. Fremdkörper zu infizieren. Die Unterscheidung zwischen Primärfokus und Streuherd kann schwierig sein. Eine rasche Sanierung verhindert eine weitere Streuung des Erregers und ist daher entscheidend für die Prognose.

1. Anamnese und klinische Untersuchung im Hinblick auf mögliche Foci/Risikofaktoren/Streuerde:

- Implantiertes Fremdmaterial z.B.:
 - Katheter
 - Schrittmacher, ICD, etc.
 - Gefäß-, Gelenkprothesen
 - Ureterschienen
- Endokarditisrisiko: vorbekannte Herzklappenerkrankung? Herzgeräusch? Embolien? Janeway Läsionen? Osler Knoten? Roth Spots? Konjunktivale Einblutung?
- Abszesse (Weichteil, Lunge, Muskel), Wunden/Hautläsionen, Pneumonie, septische Embolien
- Absiedelungen in den Knochen (Osteomyelitis, Spondylodiszitis, sept. Arthritis)

2. Bildgebung

- Ausschluss Endokarditis TEE oder TTE (TEE immer bei: schlechten Schallbedingungen, klinischem Endokarditisverdacht, künstlichen Herzklappen, kardialen Devices, Herzgeräusch, persistierender Bakteriämie). Höchste Sensitivität ab Tag 5 - 7 nach Erkrankungsbeginn (ggf. TEE wiederholen)
- Sonographie Leber, Milz, Niere
- Ggfs. CT, MRT, PET-CT

3. Labor

- **Follow-up Blutkulturen: 48 Stunden nach Therapiebeginn.** Optimal direkt VOR der nächsten Antibiotikagabe. Falls positiv, weitere BK bis negativ. (Eine über mehr als 48-72h nach Therapiebeginn persistierende Bakteriämie ist der stärkste Prädiktor für einen komplizierten Verlauf der StauB.)
- Ggf. Endokarditis-Labor (Minor-Kriterien nach Duke): Rheumafaktor, Kryoglobuline, U-Stix, Sediment z.A. Glomerulonephritis

Therapie

Allgemein: **Fokus-/Streuherdsanierung möglichst schnell**

- Entfernung (ggf. Wechsel) von intravaskulären Kathetern, Schienen, anderem Fremdmaterial
- Drainage von Abszessen/ Organmanifestationen
- Debridement von Wunden

Antimikrobiell

- **Flucloxacillin: Dosis 4-6 x 2 g i.v.**
Mögliche (u.U. verzögerte) Hepatotoxizität v.a. bei Patienten > 50J beachten
Ab einer Kreatinin-Clearance < 20 ml/min: Nierenadapirte Dosis (Rücksprache mit Apotheke möglich Tel: -76600)

oder

- **Cefazolin: Dosis 3(-4) x 2 g i.v.**
Cave: mangelnde ZNS Gängigkeit von Cefazolin beachten
Ab einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min: Nierenadapirte Dosis (Rücksprache mit Apotheke möglich Tel: -76600)

bei komplizierter StauB

- Kombinationstherapie aus β -Laktam + Rifampicin
Cave: ausgeprägte Arzneimittelinteraktionen zu erwarten, daher immer WW-Check (Apotheke Tel -76600)
Dosierung Rifampicin: 50-80kg:1x600mg p.o., 80-110 kg: 2x450mg p.o., >110kg: 2x600mg p.o.
Ist auf Grund der Wechselwirkungen eine Rifampicingabe nicht möglich, sollte ein infektiologisches Konsil erfolgen.

bei MRSA unbedingt infektiologisches Konsil

Penicillinallergie:

Bei anaphylaktischer oder anderer schwerwiegender Reaktion in der Anamnese: Gabe von Vancomycin. Bei leichter (verzögerter) Reaktion: Cefazolin

Therapiedauer:

- **unkomplizierte StauB: 14 Tage i.v. keine orale Sequenztherapie möglich**
- **komplizierte StauB: 4-6 Wochen i.v. je nach Komplikation/Fokus, keine orale Sequenztherapie möglich**

Infektiologische Beratung

In zahlreichen Studien konnte klar belegt werden, dass eine infektiologische Beratung die Komplikationsrate und die Sterblichkeit einer StauB reduzieren. **Daher sollte jeder Nachweis von *S. aureus* in BK zu einem infektiologischen Konsil führen.** Dies gilt umso mehr für den Nachweis von MRSA aus BK.

7.3. Checkliste zu SAB („StauB“ am Klinikum der Universität)

Checkliste *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie (StauB)

Patientenaufkleber

Nachweis *S. aureus*:

	Datum	Uhrzeit
Abnahme 1. BK		
Beginn kalkulierte Therapie		
Meldung <i>S. aureus</i>		
Antibiogramm vorhanden		
Umstellung auf definitive AB		

Klassifizierung *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie:

	JA	NEIN
Kontroll-Blutkulturen 48 h nach Therapiebeginn positiv		
Ausbleibende klinische Besserung/kein Fiebrückgang innerhalb von 72 h		
H.a. Endokarditis (Duke-Kriterien!)		
Implantiertes Fremdmaterial		
Hinweise für metastatische Herde		
Osteomyelitis oder Spondylodiszitis		
Septische Thrombose		

⇒ falls **alle** mit **NEIN** beantwortet: **unkomplizierte StauB**

⇒ falls mindestens **einmal JA**: **komplizierte StauB**

Maßnahmen:

	Datum
Zutreffendes abzeichnen:	
Infektiologisches Konsil	
Diagnostik	
TTE	
TEE (bei weiterbestehendem V.a. Endokarditis Wdh. nach 5-7 Tagen)	
Sonografie Nieren, Leber, Milz	
CT	
weitere Fokussuche:	
Therapie	
MSSA: Flucloxacillin 4-6 x 2g oder Cefazolin 3(-4) x 2g i.v.	
komplizierte StauB: Kombinationstherapie	
Therapiedauer unkomplizierte StauB 14 d	
Therapiedauer komplizierte StauB ≥ 4 Wochen	
ggf. intravasculäre Katheter entfernt	
ggf. operative Fokussanierung, Wunddebridement	
Kontroll-Blutkulturen nach 48h	

Wichtige sonstige Maßnahmen/Bemerkungen

7.4. Charlson-Comorbidity-Index Erfassungsbogen

(<https://www.onkopedia.com/de/wissensdatenbank/wissensdatenbank/geriatriche-onkologie/CharlsonKomorbidittsindex.pdf>)

Charlson Komorbiditäts-Index

Erkrankung	Bewertung	Punkte
Herzinfarkt ¹	1	
Herzinsuffizienz ²	1	
periphere arterielle Verschlusskrankheit ³	1	
cerebrovaskuläre Erkrankungen ⁴	1	
Demenz ⁵	1	
Chronische Lungenerkrankung ⁶	1	
Kollagenose ⁷	1	
Ulkuskrankheit ⁸	1	
Leichte Lebererkrankung ⁹	1	
Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden) ¹⁰	1	
Hemiplegie	2	
Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung ¹¹	2	
Diabetes mellitus mit Endorganschäden ¹²	2	
Tumorerkrankung ¹³	2	
Leukämie ¹⁴	2	
Lymphom ¹⁵	2	
Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung ¹⁶	3	
Metastasierter solider Tumor	6	
AIDS	6	
Summe		

¹ Patienten mit Hospitalisierung wegen elektrokardiographisch und/oder enzymatisch nachgewiesenem Herzinfarkt

² Patienten mit nächtlicher oder durch Anstrengung induzierte Dyspnoe mit Besserung der Symptomatik unter Therapie

³ Patienten mit claudicatio intermittens, nach peripherer Bypass-Versorgung, mit akutem arteriellem Verschluss oder Gangrän sowie nicht versorgtem abdominellen oder thorakalen Aortenaneurysma >6cm

⁴ Patienten mit TIA oder Apoplex ohne schwerwiegenden Residuen

⁵ Patienten mit chronischem kognitiven Defizit

⁶ Patienten mit pulmonal bedingter Dyspnoe bei leichter oder mäßig schwerer Belastung ohne Therapie oder Patienten mit anfallsweiser Dyspnoe (Asthma)

⁷ Polymyalgie rheumatica, Lupus erythematodes, schwere rheumatoide Arthritis, Polymyositis

⁸ Patienten die bereits einmal wegen Ulcera behandelt wurden

⁹ Leberzirrhose ohne portale Hypertonie

¹⁰ Patienten mit Diab. mell. und medikamentöser Therapie

¹¹ Dialysepflichtigkeit oder Kreatinin >3mg/dl

¹² oder zurückliegender Krankenhausaufnahmen wegen hyperosmolarem Koma oder Ketoazidose

¹³ Sämtliche solide Tumore ohne Metastasenachweis innerhalb der letzten fünf Jahre

¹⁴ Akute und chronische Leukosen

¹⁵ Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome, multiples Myelom

¹⁶ Leberzirrhose mit portaler Hypertonie ohne stattgehabte Blutung und Patienten mit Varizenblutung in der Anamnese

7.5. Follow-up Fragebogen

	KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN	CAMPUS INNENSTADT MEDIZINISCHE KLINIK UND POLIKLINIK IV DIREKTOR: PROF. DR. M. REINCKE	
---	--	--	---

Klinikum der Universität München · Sektion Klinische Infektiologie
 Pettenkoferstr. 8a · 80336 München · Prof. Dr. J. Bogner



Zentrale Telefonnummer für elektive
stationäre Neuweisungen
(089) 4100-55000
Fax: (089) 4100-54412 (Formularf)

Campus Innenstadt

Sektion Klinische Infektiologie
 Ansprechpartner:
 Prof. Dr. J. Bogner

Tel. +49 (0)89 44005 – 3598
 Fax +49 (0)89 44005 – 3598
 E-Mail jbogner@med.lmu.de
 med.uni-muenchen.de

Internet:
<http://mki.medinn.med.uni-muenchen.de>

Postanschrift:
 Pettenkoferstr. 8a
 80336 München

Ihr Zeichen: _____ Unser Zeichen: _____ München, 14.03.2017

Sehr geehrte(r) Frau, Herr

Sie waren als Patient(In) stationär vom bis..... in unserer Klinik der LMU München Campus Großhadern / Campus Innenstadt.

Wir führen im Rahmen unseres Qualitätsmanagements bei der Behandlung der **Infektion mit Staphylokokkus aureus**, wie sie bei Ihnen vorlag, eine Nacherhebung durch.
 Bitte helfen Sie mit und beantworten uns einige, kurze Fragen. Ihre Daten werden vertraulich behandelt und nach der Erfassung anonymisiert, sodass keine Rückschlüsse auf Sie möglich sind.
 Mit Ihrer Antwort helfen Sie uns besser zu werden, vielen Dank!

(Bitte Zutreffendes ankreuzen bzw. ergänzen)

1. Wie geht es Ihnen heute?

Es geht mir besser als nach der Entlassung aus der Klinik

Ich habe mich gut erholt

Es geht mir schlechter als nach der Entlassung

Ich habe mich schlecht erholt

Ich habe viele Nachwirkungen. Welche?.....

Ich habe zusätzliche neue Erkrankungen bekommen. Welche

Die Erkrankungen die ich vorher hatte sind heute schlechter geworden

Die Erkrankungen die ich vorher hatte sind heute besser geworden

Sonstiges:

2. Waren Sie mit der Behandlung in der Klinik zufrieden?
 Stationspflege: Ja/Nein Stationsarzt /Oberarzt: Ja/Nein Ablauf der Behandlung: Ja/Nein Zusätzliche zu Rate gezogene Ärzte: Ja/Nein/Keine da gewesen
 Sonstiges:

3. Wurden Sie nach der Entlassung aus der Klinik laut der Empfehlung im Arztbrief weiterbehandelt? Ja/Nein
 Bei Ja, Von wem? Hausarzt: Ja/Nein Rehaklinik: Ja/Nein Andere Klinik: Ja/Nein
 Sonstige Behandler:

Bei Nein, warum nicht:

4. War die Empfehlung klar verständlich? Ja/Nein

5. Nehmen Sie heute noch Antibiotika ein? Ja/Nein
 Wenn ja, welche?.....

Direktor/-in der Klinik: Prof. Dr. M. Reincke
 Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des Öffentlichen Rechts
 Vorstand: Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Karl-Walter Jauch (Vorsitz), Stv. Kaufmännischer Direktor: Philip Rieger
 Pflegedirektorin: Helle Dokken, Vertreter der Medizinischen Fakultät: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hinkel (Dekan)
 Institutionskennzeichen: 260 914 050, Umsatzsteuer-Identifikationsnummer gemäß §27a Umsatzsteuergesetz: DE815536017



CAMPUS INNENSTADT
MEDIZINISCHE KLINIK UND
POLIKLINIK IV
DIREKTOR: PROF. DR. M. REINCKE



Herzlichen Dank für Ihre Zeit!

Prof. Dr.med. J. Bogner
Sektion Klinische Infektiologie

Liane Klimmt-Oehmen
Doktorandin

P.S.

Falls Sie nicht die betroffene Person sind, sondern ein Angehöriger, Betreuer, Hausarzt, bitte teilen Sie uns mit was Sie zum weiteren Verlauf wissen (Betreffendes ankreuzen, bzw. ausfüllen)

- PatientIn kann nicht selbst antworten, weil
- Es gab weitere Komplikationen der Infektion:
- PatientIn lebt nicht mehr am Ort/ ist verzogen.
- Ich habe erfahren, dass der/die PatientIn nicht mehr am Leben ist.
Grund:

Bitte senden Sie uns das Formular baldmöglichst zurück.
Per Post oder per Fax oder per Mail unter folgender Adresse:
Medizinische Klinik und Poliklinik IV
Prof. Dr.med. Johannes Bogner, Pettenkofenstr. 8a, 80336 München
- Fax: 089-4400-53593
- Mail: johannes.bogner@med.uni-muenchen.de

Bei Rückfragen, bitte unter folgenden Telefonnummern anrufen:
(AB, bitte Nachricht hinterlassen) oder 089-4400 76586

Direktor/-in der Klinik: Prof. Dr. M. Reincke
Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des Öffentlichen Rechts
Vorstand: Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Karl-Walter Jauch (Vorsitz), Stv. Kaufmännischer Direktor: Philip Rieger
Pflegerdirektorin: Helle Döken, Vertreter der Medizinischen Fakultät: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hinkel (Dekan)
Institutionskennzeichen: 260 919 050, Umsatzsteuer-Identifikationsnummer gemäß §27a Umsatzsteuergesetz: DE813536017

8. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Flow Chart. Ein-und Ausschlusskriterien und Disposition der Patienten bis zur aktuellen Patientenzahl.
- Abbildung 2: Verteilung der errechneten CCI Punkte nach Patientenanzahl und Index zur Überlebensprognose
- Abbildung 3: Fachbereiche der Behandlung (Anhang)
- Abbildung 4: Herkunft der Infektion (Anhang)
- Abbildung 5: Verteilung der Infektionsfoci in 9 Kategorien. (Mehrfachnennungen)
- Abbildung 6: Klinische Zeichen der Besserung
- Abbildung 7: Häufig eingesetzte Substanzen in der empirischen Antibiotika Therapie (AB1)
- Abbildung 8: Übersicht der häufig eingesetzten Substanzen in der gezielten Therapie (AB2) in absoluter Patientenzahl
- Abbildung 9: Auswertung der Arztbrief-Dokumentation in 6 Kategorien und Anzahl (Anhang)
- Abbildung 10: Auswertung der ärztlichen Dokumentation mit Gesamtpunkten (Anhang)
- Abbildung 11: Vergleich der Compliance Campus INN, Campus GH, Gesamt (Anhang)
- Abbildung 12: Outcome Letalität innerhalb des 1 Jahres-Zeitraumes
- Abbildung 13: Patienten-Fragebogen: Weiteres Befinden, Begleiterkrankungen (Anhang)
- Abbildung 14: Patienten-Fragebogen: Zufriedenheit mit der Klinikbehandlung (Anhang)
- Abbildung 15: Patienten-Fragebogen: Weitere Therapie lt. Empfehlung (Anhang)
- Abbildung 16: Patienten-Fragebogen: Weitere Antibiotika Einnahme (Anhang)
- Abbildung 17: Patienten-Fragebogen: Wiederholter Klinik-, Reha-Aufenthalt (Anhang)

9. Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Epidemiologie der SAB, MRSA, MSSA verschiedener Länder, 2008-2020 (Anhang)
- Tabelle 2: Patientencharakteristika inklusive Aufnahme von zuhause oder anderer Institution und Entlassungsmerkmalen
- Tabelle 3: Charlson-Comorbidity-Index (CCI): Erkrankungen mit Anzahl (Mehrfachnennung) und Anteil % der Erkrankung im Gesamtkollektiv der Patienten
- Tabelle 4: SAB spezifische Merkmale, Charakteristika
- Tabelle 5: Implantiertes Fremdmaterial eingeteilt nach intra- und extravaskulär, mit Anzahl und prozentualem Anteil (Mehrfachnennungen)
- Tabelle 6: Verlauf der klinischen Parameter (der Entzündung), (Zeichen der Besserung)
- Tabelle 7: QI: Diagnostik - Blutkultur. Zeigt die Zeit in Tagen (d) von BK1 bis zur Diagnosestellung, sowie Anzahl und Anteil der Folgeblutkulturen mit Ergebnis
- Tabelle 8: Diagnostik der Endokarditis. TEE und TTE mit Ergebnis im Vergleich komplizierter vs. unkomplizierter SAB und Outcome nach 1 Jahr mit verstorbenen Patienten und Überlebenden
- Tabelle 9: QI Focus-Suche und Sanierung
- Tabelle 10: Beschreibung der Antibiotika-Therapie, mit kalkulierter Therapie AB1, Zeit der Umstellung und gezielter Therapie AB2, MRSA und Penicillinallergie
- Tabelle 11: Beschreibung der Antibiotika-Therapie bei Patienten mit IE. Gezeigt sind die SOP-Konformität in Substanz, Dosierung, Dauer und Outcome nach 1 Jahr mit Verstorbenen und Überlebenden sowie die eingesetzten Substanzen
- Tabelle 12: Beschreibung der Infektionskonsile. Die Tabelle zeigt die Durchführung der empfohlenen, klinikinternen SOP mit Unterscheidung zwischen Komplizierter versus Unkomplizierter SAB, sowie Letalität versus Überleben
- Tabelle 13: Darstellung von Anzahl, Anteil von Verstorbenen, Überlebenden, Patienten mit unbekanntem Status (lost to follow up) im Vergleich nach Zeiträumen ab Diagnosestellung
- Tabelle 14: Vergleich der Patienten-Charakteristika, Verstorbene vs. Überlebende (Anhang)
- Tabelle 15: Die Altersverteilung der Patienten in 4 Alterskategorien zeigt in einem numerischen Vergleich, die 30-d-Letalität versus 1-Jahr, in Anzahl und Anteil
- Tabelle 16: Deskription des Vergleichs mit und ohne Konsil in der Behandlung von Patienten gemessen an Qualitätsindikatoren, Dokumentation und Follow up. Numerisch mit Anzahl und Anteil

- Tabelle 17: 1-Jahres-Letalität: Darstellung von Überleben mit Konsil und ohne Konsil im numerischen Vergleich. Prozentuale Vergleichsergebnisse sind fett hervorgehoben
- Tabelle 18: Zeitpunkte (d) der Diagnose im numerischen Vergleich, in der 1-Jahres Letalität versus – Überleben, bei früher und später Diagnose
- Tabelle 19: Überprüfung der Hypothese 1 „Frühe Diagnose- besseres Outcome“. Vierfeldertafel mit Fisher- Exact-Test. Variante 1: Unbekannte zu Überlebenden gerechnet
- Tabelle 20: Überprüfung der Hypothese 1 „Frühe Diagnose- besseres Outcome“. Vierfeldertafel mit Fisher Exact Test. Variante 2: Unbekannte zu Verstorbenen gerechnet
- Tabelle 21: 1-Jahres- Letalität versus Überleben bei Focuserkennung- und Sanierung
- Tabelle 22: Überprüfung der Hypothese 2. „Focussanierung- besseres Outcome“. Vierfeldertafel mit Fisher-Exact-Test. Variante 1: Unbekannte zu Verstorbenen gerechnet
- Tabelle 23: Überprüfung der Hypothese 2 „Focussanierung-besseres Outcome“. Variante 2: Unbekannte zu Überlebenden gerechnet
- Tabelle 24: Das Timing der Antibiotikatherapie dargestellt nach Tagen (d), mit Differenzierung in passende Substanz, sowie Substanz und Dosierung
- Tabelle 25: Überleben in Abhängigkeit vom Timing der Therapieanpassung auf die passende Substanz
- Tabelle 26: Überleben in Abhängigkeit vom Timing der Therapieanpassung auf die passende Dosis und Therapiedauer (ohne Berücksichtigung von loss of follow up; mit Berücksichtigung keine Änderung des Ergebnisses (nicht gezeigt))
- Tabelle 27: Rezidive innerhalb 1 Jahres am LMU Klinikum. 3 Fallbeispiele
- Tabelle 28: Studienvergleich zwischen Yahav et al. und KUM-SAB-Projekt zu Alter, 30-Tage-Letalität, Sterberate
- Tabelle 29: Studienvergleich zur Herkunft der Infektion
- Tabelle 30: Vergleich MRSA, MSSA, Letalität