

Aus der Klinik für Anästhesie-, Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin  
(Direktor Univ.- Prof. Dr. med. Klaus Hahnenkamp)  
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

Die Bedeutung eines positiven abdominellen bzw. intraabdominellen Enterokok-  
kennnachweises bei der Behandlung von Patienten mit abdomineller schwerer Sepsis  
und septischem Schock

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin

(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

2023

vorgelegt von:

Pola Lilly Maren Sonnwald

geb. am: 18.06.1986

in: Berlin

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. Matthias Gründling

2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. Stefan Hagel

Tag der Disputation: 22.02.2023

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>7</b>
1.1	Sepsis . . . . .	7
1.1.1	Definition der Sepsis . . . . .	7
1.1.2	Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) . . . . .	9
1.1.3	Sepsis . . . . .	9
1.1.4	Schwere Sepsis . . . . .	10
1.1.5	Septischer Schock . . . . .	11
1.1.6	Epidemiologie . . . . .	11
1.1.7	Diagnose . . . . .	13
1.1.8	Therapie . . . . .	16
1.2	Enterokokken . . . . .	19
1.2.1	Allgemeine Eigenschaften . . . . .	19
1.2.2	Resistenzen . . . . .	21
1.2.3	Enterokokken als Erreger von Organinfektionen . . . . .	22
1.2.4	Enterokokken und abdominelle Sepsis . . . . .	25
<b>2</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>27</b>
<b>3</b>	<b>Datensatz und Methoden</b>	<b>28</b>
3.1	Studienlokalisierung . . . . .	28
3.2	Datenerhebung . . . . .	28
3.3	Zusammensetzung der Studienpopulation . . . . .	30
3.4	Verwendete Definitionen . . . . .	31
3.4.1	Gruppendefinition . . . . .	31
3.4.2	Definition der Abstriche . . . . .	32
3.4.3	Definition der 28- bzw. 90-Tage Letalität . . . . .	33
3.4.4	Definition der bauchchirurgischen Eingriffe . . . . .	34
3.5	Statistische Auswertung . . . . .	34
3.5.1	Kontrollvariablen . . . . .	35

<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>36</b>
4.1	Beschreibung und Vergleich der Gruppen 1 (EposABpos) und 2 (EposABneg) . . . . .	36
4.2	Vergleich der Gruppen 3 (EnegABpos) und 4 (EnegABneg) im Hinblick auf die 28- bzw. 90-Tage Letalität . . . . .	38
4.3	Ergebnisse zur Auswirkung eines positiven Abstrichs auf die Verabreichung von Antibiotika . . . . .	38
4.4	Zusammenhang zwischen enterokokkenspezifischen Antibiotika unter Berücksichtigung eines abdominalen bzw. intraabdominalen Abstrichs und der 28- und 90-Tage Letalität . . . . .	40
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>44</b>
5.1	Vergleichbarkeit der Studienpopulation . . . . .	44
5.2	Interpretation der Ergebnisse . . . . .	47
5.3	Limitationen und Ausblick . . . . .	49
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>51</b>
	<b>Literatur</b>	<b>53</b>
	<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>68</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AB	Antibiotika
ACCP	American College of Chest Physicians
APACHEII	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score
ATS	American Thoracic Society
°C	Grad Celsius
Ca	Karzinom
CNI	chronische Niereninsuffizienz
CRP	C-reaktive Protein
E	Enterokokken
E.coli	Escherichia coli
E.faecalis	Enterococcus faecalis
E.faecium	Enterococcus faecium
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
E.spp	Enterococcus species
FUO	Fieber unklarer Genese
GCS	Glasgow Coma Scale
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
G	Giga
HAI	Healthcare-Associated Infection
ICM	Integrated Care Manager-System
IL-2	Interleukin-2
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8

INSEP	Inzidenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks auf Intensivstationen in Deutschland
ITS	Intensivstation
KI	Konfidenzintervall
kPa	Kilopascal
MW	Mittelwert
n	Anzahl
neg	negativ
NHSN	National Healthcare Safety Network
OR	Odds ratio
PaCO <sub>2</sub>	arterieller Kohlendioxid-Partialdruck
PaO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoff-Partialdruck
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Horowitz-Quotient
PCT	Procalcitonin
pos	positiv
p-Wert	Signifikanzwert
SAPSII	Simplified Acute Physiology Score
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SD	Standardabweichung
SepNet	Kompetenznetz Sepsis
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SIS	Surgical Infection Society
SIQ	Sepsis Information System for Quality Assurance
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment Score
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
VAP	Ventilator-assoziierte Pneumonie

## Tabellenverzeichnis

1	Vorgehen bei Entnahme und Transport von Blutkulturen . . . . .	15
2	Laborblatt Enterokokken . . . . .	20
3	Gruppendefinition . . . . .	32
4	Definition der Abstriche . . . . .	33
5	Beschreibung und Vergleich der Gruppen 1 (EposABpos) und 2 (EposABneg) . . . . .	37
6	Vergleich der Gruppen 3 (EnegABpos) und 4 (EnegABneg) . . . . .	38
7	Zusammenhang eines positiven Abstrichs und der Verabreichung von Antibiotika . . . . .	39
8	Zusammenhang zwischen enterokokkenspezifischen Antibiotika un- ter Berücksichtigung eines abdominellen/intraabdominellen Abstrichs und der 28-Tage Letalität . . . . .	41
9	Zusammenhang zwischen enterokokkenspezifischen Antibiotika un- ter Berücksichtigung eines abdominellen/intraabdominellen Abstrichs und der 90-Tage Letalität . . . . .	43

## Abbildungsverzeichnis

1	Zusammensetzung der Studienpopulation . . . . .	31
2	Verteilung der Studienpopulation . . . . .	32



# 1 Einleitung

## 1.1 Sepsis

### 1.1.1 Definition der Sepsis

Hippokrates beschrieb ca. 400 v. Chr. „eine Krankheit, die 7-14 Tage nach der Verwundung als ein Fieber beginnt [...] und die häufig mit dem Tod endet“ (Kreymann und Wolf, 1996). Hierbei könnte es sich das erste Mal um die Beschreibung eines Krankheitsbilds handeln, das heute als Sepsis bzw. septischer Schock bezeichnet wird. Eine lokale Verletzung führt zu einer Immunreaktion des gesamten Organismus und endet eventuell tödlich. Hippokrates stellte damals die Vermutung auf, dass die Reaktion durch Mediatoren hervorgerufen wird, die durch die Fäulnis des Gewebes freigesetzt wurden. Diese Hypothese blieb bis weit ins 19. Jahrhundert bestehen (Kreymann und Wolf, 1996).

1914 hielt Hugo Schottmüller, ein deutscher Arzt und Bakteriologe, zur Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin einen Vortrag, in dem er eine Sepsis wie folgt definierte: „Wir definieren also: Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem aus konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen, derart, dass durch diese Invasion subjektiv oder objektiv Krankheitserscheinungen ausgelöst werden“ (Schottmüller, 1914). Seit diesem Zeitpunkt bis zum Jahre 1991 veränderte sich die Definition des Begriffs Sepsis mehrfach und wurde für verschiedene Erscheinungsformen der Krankheit verwendet. Dies führte dazu, dass es zu immer größeren Schwierigkeiten kam, den Terminus einheitlich anzuwenden und das Krankheitsbild einheitlich zu definieren (Kreymann und Wolf, 1996).

1991 kam die Konsensuskonferenz des American College of Chest Physicians (ACCP) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM) zusammen, um die bis dahin gebräuchlichen Definitionen nicht nur des Begriffes Sepsis, sondern auch die sich

bis dato entwickelten Termini Infektion, Bakteriämie, Septikämie, schwere Sepsis und septischer Schock zu vereinheitlichen und eventuell neu zu definieren. Das Ziel sollte sein, die Kommunikation, die frühzeitige Diagnose und die Behandlung dieses schweren Krankheitsbildes zu verbessern. Es wurden neben klaren Definitionen für vorher erwähnte Termini auch das Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) als neue Entität eingeführt und klar vom Terminus Sepsis abgegrenzt (Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine, 1992).

2001 erfolgte die erste Revision der Definitionen. Unter der Förderung der SCCM, der European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), des ACCP, der American Thoracic Society (ATS) und der Surgical Infection Society (SIS) schlossen sich im Dezember 2001 einige Mitglieder nordamerikanischer und europäischer Gesellschaften für Intensivmedizin erneut zu einer Konferenz zusammen, um die Begriffe SIRS, Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock zu überarbeiten und zu verbessern. Die Mitglieder erweiterten zwar die Diagnosekriterien für das Erkrankungsbild, kamen jedoch zu dem Ergebnis, dass es an Beweisen fehle, die Begriffe grundsätzlich zu verändern. Deshalb blieb die Definition für die Termini Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock bis ins Jahr 2016 weitgehend unverändert (Levy et al., 2003).

Anfang 2015 schlossen sich zum dritten Mal Experten zusammen, um die Begriffsbestimmung für Sepsis und septischen Schock zu überarbeiten. Diese Änderungen wurden im Februar 2016 veröffentlicht und haben bis heute Gültigkeit. Sie haben Einzug in die klinische Forschung und den klinischen Alltag genommen (Singer et al., 2016). Sepsis, schwere Sepsis und der septische Schock lassen sich demnach nicht durch einen einzelnen Parameter diagnostizieren. Die Erkrankungsbilder werden durch die Erfassung unterschiedlicher Werte wie Vitalparameter, Laborparameter, hämodynamische Gegebenheiten und Organfunktionen definiert. Im folgenden Abschnitt soll eine Zusammenfassung über die immer wieder geänderten und erweiterten Definitionen gegeben werden.

### 1.1.2 Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)

Bis zum Jahre 1992 wurde der Begriff Sepsis sehr uneinheitlich verwendet. Zum einen beschrieb er die Reaktion des Organismus auf eine Infektion, zum anderen kann genau die gleiche Reaktion erfolgen, auch wenn keine Infektion besteht. Die Mitglieder der Konferenz von 1991 machten den Vorschlag, für die systemische inflammatorische Antwort des Organismus auf infektiöse oder nicht-infektiöse Gegebenheiten, den Begriff SIRS einzuführen. Für die Diagnose eines SIRS muss mehr als eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- Körpertemperatur  $> 38\text{ °C}$  oder  $< 36\text{ °C}$
- Tachykardie  $> 90/\text{min.}$
- Tachypnoe  $> 20/\text{min.}$  oder Hyperventilation und  $\text{PaCO}_2 < 4,3\text{ kPa}$
- Leukozyten  $> 12000\text{ Zellen}/\text{mm}^3$  oder  $< 4000\text{ Zellen}/\text{mm}^3$  oder  $> 10\%$  neutrophile Granulozyten

(Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine, 1992)

Seit 2016 ist ein SIRS nicht mehr bindend für die Diagnose einer Sepsis, aber die Kenntnisse der Kriterien können bei der Diagnosestellung von Vorteil sein.

### 1.1.3 Sepsis

In der aktuell nicht mehr geltenden Definition einer Sepsis muss eine Infektion vermutet bzw. nachgewiesen werden und zusätzlich mindestens zwei Bedingungen für das SIRS erfüllt sein (Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine, 1992).

Seit Februar 2016 ist eine Sepsis definiert als „eine lebensbedrohliche Organdysfunktion verursacht durch eine dysregulierte Immunantwort des Wirts auf eine mutmaßliche Infektion“ (Singer et al., 2016). Eine Organdysfunktion wird durch

den Anstieg des Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA) um 2 Punkte definiert. In den SOFA-Score fließen die hepatische, renale, pulmonale und die hämodynamische Funktion ein, sowie die Beurteilung des zentralen Nervensystems mittels Glasgow Coma Scale (GCS) und die Anzahl der Thrombozyten im Blutbild. Wurde der SOFA-Score noch nicht erhoben, gilt als Referenzwert 0 Punkte (Vincent et al., 1996).

#### 1.1.4 Schwere Sepsis

Unter schwerer Sepsis versteht man im Rahmen einer Sepsis ein akut auftretendes Versagen eines oder mehrerer Organe. Momentan gelten für verschiedene Organsysteme folgende Grenzwerte:

- **Lunge:** arterielle Hypoxämie und ein arterieller Sauerstoff-Partialdruck ( $\text{PaO}_2$ )  $< 75$  mmHg unter Raumluftbedingungen und/oder ein  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$  mmHg, wobei eine pulmonale oder kardiale Ursache ausgeschlossen sein muss
- **Gerinnung:** Abfall der Thrombozyten  $< 100$  G/l oder  $> 30\%$  vom Ausgangswert
- **Niere:** länger als 2 Stunden eine Ausscheidung von  $< 0,5\text{ml/kgKG/h}$ , wobei eine prärenale Ursache ausgeschlossen sein muss und/oder Verdopplung des Serumkreatinins über den oberen Referenzwert des jeweiligen Labors
- **Säure- Basen- Haushalt:** Laktatazidose durch Anstieg des Serumlaktats auf  $> 1,5$ -Fache des oberen Referenzwerts des jeweiligen Labors
- **ZNS:** akute Enzephalopathie mit reduzierter Vigilanz, Unruhe, Desorientiertheit, Delir ohne Entzugssituation
- **Kreislauf:** Abfall des systolischen Blutdrucks  $< 90$  mmHg oder des arteriellen Mitteldruckes  $< 70$  mmHg über mindestens 1 h trotz adäquater Volumensubstitution bei Fehlen anderer Schockursachen (z. B. hämorrhagisch, kardiogen) oder Notwendigkeit für Vasopressor-Therapie (Noradrenalin, Vasopressin, Adrenalin, Dopamin)

(Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine, 1992; Lepper und Trautmann, 2009)

Seit Februar 2016 gilt der Terminus schwere Sepsis als überflüssig und sollte nicht mehr verwendet werden (Singer et al., 2016).<sup>1</sup>

### **1.1.5 Septischer Schock**

Der septische Schock ist eine erst reversible und später irreversible Komplikation der schweren Sepsis. Gekennzeichnet ist er durch das Vorliegen einer Infektion mit Zeichen der systemischen Entzündung, Funktionsstörungen mehrerer lebenswichtiger Organe und einer trotz adäquater Volumengabe therapierefraktären Hypotension (Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine, 1992; Lepper und Trautmann, 2009).

Seit Februar 2016 ist der septische Schock definiert als „eine untergeordnete Diagnose der Sepsis, bei dem vorliegende zirkulatorische und zelluläre metabolische Abnormalitäten ausreichen, die Mortalität zu erhöhen“. Zu den Kriterien zählen weiterhin eine erforderliche Katecholamingabe bei einem arteriellen Mitteldruck < 65 mmHg trotz ausreichender Volumengabe und zusätzlich ein Serumlaktat von > 2 mmol (Singer et al., 2016).

### **1.1.6 Epidemiologie**

In der im Januar 2020 veröffentlichte Studie „Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study“ wurden Daten von 195 Ländern analysiert. Daraus ergab sich eine weltweite Inzidenz von 677,5 Fällen pro 100.000 Einwohner. Weltweit starben im Jahr 2017 11 Millionen Menschen mit oder an den Folgen einer Sepsis. Das ergibt eine

---

<sup>1</sup>Sämtliche Patienten der hier durchgeführten Studie wurden unter der Diagnose der schweren Sepsis in den Jahren 2010 bis 2013 in klinischen Patienteninformationssystemen erfasst, weshalb in dieser Arbeit der Terminus „schwere Sepsis“ weiterhin verwendet wird und wie oben definiert gilt.

Anzahl von 148,1 Verstorbenen auf 100.000 Einwohner (Rudd et al., 2020).

In einer 2001 in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) veröffentlichten Studie von Angus et al. ergab sich für die Sepsis eine Inzidenz von 300 pro 100.000 Einwohnern und eine Anzahl von 215.000 Todesfällen pro Jahr. Daraus ergab sich eine Letalität von 28,6%. Inzidenz und Letalität nahmen dabei altersabhängig zu. Die Inzidenz einer Sepsis betrug bei Kindern (5 - 14 Jahre) 0,02% und bei den über 85-jährigen 2,62%. Für die Letalität ergaben sich Werte von 10% bei Kindern und bis zu 38,4% bei den > 85-jährigen (Angus et al., 2001). In den USA gehört der septische Schock zu den häufigsten Todesursachen auf nicht-kardiologischen Intensivstationen (Parrillo et al., 1990).

Obwohl das Erkrankungsbild Sepsis auch in Deutschland immer stärker in den Fokus der Forschung gerückt ist, liegt die Letalität immer noch zwischen 30-50% (Brun-Buisson, 2000; Engel et al., 2007; Sands et al., 1997). Laut einer 2007 veröffentlichten Studie des Kompetenznetz Sepsis (SepNet) der Deutschen Sepsis-Gesellschaft erkrankten in Deutschland pro Jahr ca. 150.000 Einwohner an einer Sepsis (Engel et al., 2007). Laut Datenerhebungen des statistischen Bundesamtes stiegen die Fallzahlen von Sepsis inklusive schwerer Sepsis und septischem Schock in Deutschland von 2007 bis 2013 durchschnittlich um 5,7% pro Jahr. Damit waren es 2007 200.535 Fälle und 2013 279.530 pro Jahr. Zwar sank die Krankenhaussterblichkeit in diesem Zeitraum von 27,0% auf 24,3%, trotzdem verstarben im Jahr 2013 67.894 Menschen an oder mit einer Sepsis, einer schweren Sepsis oder an einem septischen Schock. Eine im Jahr 2016 veröffentlichte Studie des SepNet ermittelte für Deutschland eine Krankenhaussterblichkeit von 40,4% bei Patienten mit einer schweren Sepsis und septischen Schock im Gegensatz zu Patienten, bei denen keine schwere Sepsis oder ein septischer Schock festgestellt worden war (9,6%). Die Sterblichkeit auf deutschen Intensivstationen lag in dieser Studie bei 34,3% für Patienten mit einer schweren Sepsis bzw. einem septischen Schock, im Gegensatz zu einer Sterblichkeit von 6% bei Patienten ohne eine solche Diagnose (SepNet Critical Care Trails Group, 2016). Mit ca. 60.000 Todesfällen pro Jahr stellen die septischen Erkrankungen die dritthäufigste Todesursache in Deutsch-

land dar. Die Sepsishäufigkeit steigt hierzulande mit dem Alter an. Dabei handelt es sich bei Kindern und Jugendlichen (10 - 14 Jahre) um 30 Fälle pro 100.000 Einwohnern bis zu einem Gipfel von 1.434 Fällen pro 100.000 Einwohnern bei den über 85-jährigen (Brunkhorst, 2006).

Die Sepsis stellt auch ökonomisch eine Herausforderung dar. Die durchschnittlichen Leistungsausgaben pro Sepsisfall wurden 2013 vom Bundesversicherungsamt mit ca. 27.500 Euro erhoben. Das ergab eine Summe von ca. 7,7 Milliarden Euro pro Jahr an Gesamtkosten für die stationäre und nachfolgende Behandlung der Sepsisfolgen. (Fleischmann et al., 2016). Bei der schweren Sepsis wird mit mittleren Tageskosten von 1.318 Euro pro Patient gerechnet. Bei einer mittleren Liegedauer von ca. 17 Tagen ergaben sich dabei Kosten von mehr als 20.000 Euro pro Patient und Fall. (Moerer et al., 2002). Daraus entstehen wiederum direkte Kosten von 1,77 Mrd. Euro pro Jahr für Intensivstationen in Deutschland. Das macht einen Anteil von 30% des Gesamtbudgets für Intensivmedizin aus. An diesen Zahlen wird deutlich, dass das Erkrankungsbild und die Behandlung der Sepsis sowie die schwere Sepsis und der septische Schock nach wie vor eine sehr große Herausforderung in der Intensivmedizin ist (Moerer und Burchardi, 2006).

### **1.1.7 Diagnose**

Wie auch schon bei den Definitionen der Sepsis, der schweren Sepsis und des septischen Schocks erwähnt, ist die Diagnose dieser Erkrankungsbilder mit Problemen behaftet. Dabei hat der Zeitpunkt der Diagnose die größte Bedeutung für die hohe Letalität. Im Klinikverlauf vergehen häufig mehrere Stunden bis Tage, bis eine Diagnose festgelegt wird und die entsprechenden Therapiemaßnahmen eingeleitet werden können (Brunkhorst und Reinhart, 2009). 2020 hat die Deutsche Gesellschaft für Sepsis e. V. deswegen eine Leitlinie zur Diagnostik und Therapie herausgegeben (Brunkhorst et al., 2018). Generell wird die Diagnose erst klinisch anhand der oben aufgeführten Vital- und Laborparameter sowie Organfunktionen gestellt. Es wird empfohlen bei Vorliegen einer Sepsis, einer schweren Sepsis oder

eines septischen Schocks Blutkulturen zu entnehmen (Aronson und Bor, 1987; Mylotte und Tayara, 2000; Shafazand und Weinacker, 2002). Kann die Diagnose nicht eindeutig gestellt werden, aber der dringende Verdacht auf eine Infektion besteht, ist die Abnahme von Blutkulturen ebenfalls indiziert (Bates et al., 1990; Leibovici et al., 1991; Smith-Elekes und Weinstein, 1993). Eine weitere Indikation stellt Fieber unklarer Genese (FUO), der Verdacht auf eine Bakteriämie oder Fungämie im Rahmen einer Endokarditis und der Verdacht auf eine Infektionskrankheit (z. B. Typhus oder Brucellose) dar (Seifert et al., 2007). Eine Blutkultur, auch Blutkulturset oder Blutkulturpärchen genannt, besteht dabei aus einem Paar Blutkulturflaschen mit jeweils einer aeroben und einer anaeroben Flasche, die jeweils mit 10 ml Blut befüllt werden (Weinstein et al., 1997; Reimer et al., 1997). Die Abnahme der Blutkulturen sollte stets vor Gabe einer antiinfektiven Therapie erfolgen. Ist eine Abnahme bei einer laufenden Therapie nötig, sollte ein kurzes Pausieren der Gabe erwogen werden, bzw. die Entnahme der Sets kurz vor der nächsten Gabe erfolgen (Dellinger et al., 2012; Seifert et al., 2007). Ein kontaminationsfreies, gewissenhaftes und an den entsprechenden Stellen steriles Vorgehen bei der Entnahme und Beimpfung der Flaschen ist absolut notwendig und die Voraussetzung für ein unverfälschtes Ergebnis (Siehe Tabelle 1).

Je nach Verdacht auf den Fokus gibt es weitere Empfehlungen zum Vorgehen. Bei chirurgischen Infektionen oder intraabdominellem Sepsisfokus wird angeraten, neben den Blutkulturen auch Gewebe zu entnehmen und/oder einen Wundabstrich durchzuführen. Diese Entnahmen werden dann ebenfalls mikrobiologisch untersucht (Llewelyn und Cohen, 2001; Brook und Frazier, 1998). Bei Katheter- oder Fremdkörper-assoziiierter Sepsis empfiehlt die Leitlinie erst die Entnahme von Blutkulturen mit anschließender Entfernung des verdächtigen Katheters (Dobbins et al., 1999; Sherertz, 1996). Weitere Empfehlungen gibt es zur Diagnostik von Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock und Ventilator-assoziierte Pneumonie (VAP), invasiven Candidainfektionen oder akuter bakterieller Meningitis (Reinhart et al., 2010).



Tabelle 1: Vorgehen bei Entnahme und Transport von Blutkulturen

<b>Entnahmezeitpunkt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- vor Beginn einer antimikrobiellen Therapie</li> <li>- ggf. nach Therapiepause</li> <li>- ggf. direkt vor Gabe der nächsten Dosis</li> <li>- Zeitpunkt auf Begleitschein vermerken</li> </ul>
<b>Aseptik</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hygienische Händedesinfektion</li> <li>- Einmalhandschuhe</li> <li>- Hautdesinfektion</li> <li>- Desinfektion des Durchstichseptums der Flasche</li> <li>- Flaschen nie gekühlt beimpfen</li> <li>- erst anaerob, dann aerob beimpfen</li> </ul>
<b>Entnahmeort</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Punktion einer peripheren Vene</li> <li>- nur in Verdachtsfällen Entnahme aus eventuell infizierten intravenösen Kathetern</li> </ul>
<b>Anzahl und Volumen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2-4 Blutkulturen</li> <li>- 8-10 ml Blut</li> </ul>
<b>Transport</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- schnellstmöglich, in jedem Fall aber &lt; 16 h</li> <li>- Lagerung nur über Nacht bei <math>36^{\circ} \pm 1^{\circ} \text{C}</math> oder bei Raumtemperatur</li> <li>- lange Lagerungs- und Transportzeiten unbedingt vermeiden</li> </ul>

modifiziert nach (Seifert et al., 2007)

Im klinischen Alltag haben sich neben der Abnahme von Blutkulturen auch noch die sogenannten Sepsismarker zur Diagnostik bewährt. Auch wenn die diagnostische Sicherheit durch unzureichende Studienergebnisse eingeschränkt ist, sollte die Indikatorfunktion dieser Marker insbesondere als Verlaufsparemeter nicht unterschätzt werden. Besonders relevant und häufig in der klinischen Diagnostik eingesetzt sind Interleukin-6 (IL-6) und Interleukin-8 (IL-8), das Procalcitonin (PCT) und mit Einschränkungen das C-reaktive Protein (CRP). Dabei erweist sich PCT als äußerst guter Indikator zur Detektion einer Sepsis oder zur Unterscheidung einer Sepsis von einem SIRS (Harbarth et al., 2001). Es kann im Rahmen der septischen Inflammation von fast allen extrathyreoidalen Geweben gebildet werden und ist im Blutplasma schon bei einer Konzentration < 0,1 ng/ml nachweisbar. Die Endotoxine von gramnegativen Bakterien sind ein starker Reiz für die Produktion von Procalcitonin, aber auch grampositive Bakterien bewirken einen Anstieg

über die Nachweisgrenze. Bei Konzentrationen im Plasma von  $< 0,5$  ng/ml gilt eine schwere Sepsis als ausgeschlossen, bei Werten  $> 10,0$  ng/ml PCT besteht ein fortgeschrittenes, infektionsortfernes Organversagen (Brunkhorst und Reinhart, 2009). Ergänzend zu den klinischen Parametern, kann sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität der Sepsisdiagnose durch die Messung von PCT erhöht werden (Harbarth et al., 2001). Ob mit Procalcitoninwerten eventuell die antimikrobielle Therapie besser gesteuert werden kann, unterliegt momentan noch der Durchführung weiterer Studien (Brunkhorst und Reinhart, 2009). Weitere zur Diagnostik und Verlauf eingesetzte Marker sind unter anderem der Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-2 (IL-2) und der Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF). Diese Parameter korrelieren ebenfalls mit der Stärke der Inflammation und können deswegen bei der Diagnostik hilfreich sein (Brunkhorst und Reinhart, 2009).

### 1.1.8 Therapie

Die Therapie der Sepsis, der schweren Sepsis und des septischen Schocks gestaltet sich nach wie vor schwierig (Brunkhorst und Reinhart, 2009). Auf Grund der Komplexität der Erkrankung gibt auch hier die Leitlinie der Deutschen Sepsis Gesellschaft e. V. eine generelle Empfehlung für das Vorgehen (Brunkhorst et al., 2018). Dabei wird nicht nur auf die kausale Therapie, sondern auch auf die Prävention, die supportive, die adjunktive Therapie und die Rehabilitation und Nachsorge Bezug genommen. Um eine möglichst adäquate Therapie zu gewährleisten ist die erste Stunde nach Diagnosestellung einer Sepsis absolut entscheidend. Die fünf Grundsätze dieser Therapiestrategie fassten Levy et al. 2018 in einem „hour-1 bundle“ zusammen (Levy et al., 2018):

- Messung des Laktat, wiederholte Kontrolle bis das Laktat  $< 2$  mmol/l sinkt
- Abnahme von Blutkulturen vor antibiotischer Therapie
- kalkulierte Antibiotikatherapie
- Volumensubstitution mit kristalloiden Infusionen

- Verabreichung von Katecholaminen, wenn mittlerer arterieller Druck  $< 65$  mmHg trotz adäquater Flüssigkeitssubstitution

Der dritte Grundsatz wird in der so genannten „Taragona-Strategie“ näher erläutert. Auch diese Strategie umfasst fünf Grundsätze bzw. Thesen (Engelmann und Schmitt, 2014):

- „*look at your patient*“
- „*listen to your hospital*“
- „*hit hard (and early)*“
- „*get to the point*“
- „*focus, focus, focus*“

Unter dem ersten Grundsatz „*look at your patient*“ ist die Fokussuche zu verstehen. Der Sepsisfokus bestimmt maßgeblich die primäre Auswahl des Antibiotikums (Engelmann und Schmitt, 2014).<sup>2</sup>

Der zweite Grundsatz der „Taragona-Strategie“ umfasst die genaue Betrachtung der Patientenumgebung im Hinblick auf die Epidemiologie der Erreger (Engelmann und Schmitt, 2014). Dabei muss darauf geachtet werden, dass die Erregerepidemiologie großen Unterschieden unterliegt, nicht nur zwischen verschiedenen Ländern, sondern auch zwischen verschiedenen Krankenhäusern einer Region und sogar Intensivstationen desselben Hauses (Brunkhorst und Reinhart, 2009).

Die dritte These „*hit hard (and early)*“ dreht sich um den frühzeitigen Einsatz einer adäquaten Antibiotikatherapie (Engelmann und Schmitt, 2014). Kumar et

---

<sup>2</sup>Neben der Fokussuche und antimikrobiellen Sanierung steht die chirurgische Fokussanierung. Eine operative Sanierung kann mit Hilfe von verschiedenen Maßnahmen vorgenommen werden, beispielsweise die Peritoneallavage, Drainage oder Enterostomie bei Peritonitis, Anastomoseninsuffizienz und Ileus oder die Inzision bzw. computertomographisch gestützte Drainage von Abszessen, weiterhin die Wunderöffnung und Nephrektomie oder Amputation und Fasziotomie und natürlich die Entfernung von Implantaten, wie Katheter, Gelenkersatz und Osteosynthesematerial (Brunkhorst und Reinhart, 2009).

al. fanden in einer von 1989-2004 retrospektiv durchgeführten Studie in den Vereinigten Staaten und Kanada einen engen Zusammenhang zwischen der verzögerten Einleitung einer effektiven antiinfektiven Therapie und einer erhöhten Letalität bei Patienten mit septischem Schock. Dabei sank die Überlebensrate nach Diagnosestellung nach jeder Stunde Verzögerung um 7,6%. In den ersten dreißig Minuten nach der Diagnose des septischen Schocks lag die Überlebensrate noch bei 82,7%, in der zweiten Hälfte der ersten Stunde bei 77,2% und in der sechsten nur noch bei 42,0%, wenn erst dann eine Therapie eingeleitet wurde. Auf Grund dessen wird die erste Stunde nach Diagnosestellung auch als „*golden hour*“ bezeichnet (Kumar et al., 2006). Die frühzeitige adäquate Antibiotikatherapie ist also mit einer geringeren Sterblichkeit assoziiert (Luna et al., 1997; Meehan et al., 1997). Zu den bei der Behandlung verwendeten Substanzen gehören alle gängigen Antibiotikaklassen. Dazu zählen unter anderem Penicilline, Amino- und Acylaminopenicilline, Cephalosporine, Carbapeneme, hier vor allem Imipenem und Meropenem, Fluorchinolone, Aminoglykoside, Glykopeptide, Makrolide und Streptogramine. Zu den neueren Antibiotika, die empfohlen werden, gehören Glycylcycline wie Tigecyclin und das Lipopeptid Daptomycin. Ein Patient mit Sepsis wird als schwer kranker Patient angesehen und die Dosierung nach Körpergewicht und Organfunktion angepasst (Bodmann et al., 2001).

Beim Grundsatz „*get to the point*“ gilt die genaue Betrachtung der Pharmakokinetik bzw. Pharmakodynamik des verabreichten Antibiotikums. Damit soll eine eventuelle Unterdosierung vermieden werden (Engelmann und Schmitt, 2014).

Die letzte These der „Taragona-Strategie“ befasst sich mit der Deeskalation der Antibiotikatherapie sowie einer damit verbundenen ständigen Reevaluierung (Engelmann und Schmitt, 2014). Beim „*hit hard (and early)*“-Prinzip wird ein möglichst breites antibiotisches Therapieregime gewählt, nicht nur um Resistenzbildungen zu verhindern, sondern auch um möglichst ein großes Spektrum an Erregern zu erfassen, da ein verlässliches mikrobiologisches Ergebnis meist erst nach 24 -

48 Stunden vorliegt (Brunkhorst und Reinhart, 2009). Nach Gabe des geeigneten Antibiotikums sollte das Therapieregime alle 48 - 72 Stunden nach klinischen und mikrobiologischen Kriterien überprüft und gegebenenfalls deeskaliert oder modifiziert werden. Nach Expertenempfehlung sollte die gesamte antiinfektive Therapie sich nach dem Erregerspektrum, dem Fokus und dem klinischen Ansprechen des Patienten richten. Sie sollte dabei so kurz wie möglich gehalten werden. Wird unter Umständen keine Infektion nachgewiesen, sollte die Therapie entsprechend beendet werden. Mit diesen Empfehlungen sollen die Toxizität des Antibiotikums, die Resistenzbildungen und die Kosten in Grenzen gehalten werden (Reinhart et al., 2010).

## 1.2 Enterokokken

### 1.2.1 Allgemeine Eigenschaften

Enterokokken sind grampositive, fakultativ anaerobe Bakterien, die in Paaren, Ketten oder als einzelne Zellen angeordnet sein können (Thiercelin und Jouhaud, 1899; Sherman, 1938). Sie sind katalase-negativ und generell nicht motil (Murray, 1990). Selten sind sie durch die Ausbildung einer Geißel beweglich (Holt et al., 1994). Enterokokken sind im Allgemeinen nicht in der Lage, Sporen zu bilden und besitzen keine Kapsel, sind aber unempfindlich gegenüber einer 40%igen Gallensalzkonzentration. Ihr Temperaturoptimum liegt bei 35°C, sie können jedoch zwischen 10°C-40°C wachsen und überleben bei 60°C für 30 Minuten (Sherman, 1937; Fisher und Phillips, 2009; Waar et al., 2002). Das Wachstum bei 10°C und in einer 6,5%igen NaCl- Lösung sowie bei einem pH- Wert von 9,6 sind wesentliche Unterscheidungsmerkmale zu den Streptokokken (Schleifer und Klipper-Bälz, 1984). Enterokokken spalten Glucose zu Äskulin und fermentieren sie hauptsächlich zu L(+)-Milchsäure. Die unterschiedlichen Fermentationseigenschaften innerhalb der Gattung werden zur Unterscheidung herangezogen (Holt et al., 1994). Biochemisch besitzen die beiden Hauptvertreter *Enterococcus faecalis* (*E.faecalis*)

und *Enterococcus faecium* (*E.faecium*) einen anderen Aufbau in der Aminosäuresequenz. Dabei besteht die Interpeptidbrücke im Zellwandaufbau bei *E.faecalis* aus zwei L-Alaninen, bei *E.faecium* aus einem D-Aspartat (Schleifer und Klipper-Bälz, 1984). Außerdem besitzen beide unterschiedliche reduktive Eigenschaften in Bezug auf Metalle und zeigen unterschiedliches Wachstum auf künstlichen Nährmedien. Beispielsweise wächst *E.faecalis* im Gegensatz zu *E.faecium* auf einem Nährmedium mit 0,04% Tellurit und reduziert Triphenyltetrazoliumchlorid zu Formazan (Schleifer und Klipper-Bälz, 1984; Collins et al., 1986; Collins et al., 1984).

Tabelle 2: Laborblatt Enterokokken

<b>GRAM</b>	negativ
<b>O<sub>2</sub>-Toleranz</b>	fakultativ anaerob
<b>Kapsel</b>	nein
<b>Katalase</b>	negativ
<b>Beweglichkeit</b>	generell nein, selten Geißel
<b>Bemerkungen</b>	pathogene Eigenschaften - Biofilm - $\alpha$ -Hämolysin - Gelatinase

modifiziert nach (Groß, 2009)

Im Gegensatz zu Staphylokokken und Streptokokken produzieren Enterokokken keine Toxine, sind dafür aber mit anderen pathogenen Eigenschaften ausgestattet (Arias und Murray, 2012). Enterokokken besitzen beispielsweise sogenannte Surface-Proteine, die ihnen ermöglichen einen Biofilm zu bilden (Bonten und Willems, 2007). Viele Enterokokkenstämme produzieren plasmid-vermitteltes Hämolysin und Cytolysin, welche wiederum in der Lage sind andere Bakterien und eukaryotische Erythrozyten zu lysieren (Robert C. Moellering, 1992). Besonders von *E.faecalis* und *E.faecium* produziertes  $\alpha$ -Hämolysin ist mit einer höheren Letalität bei Mäusen assoziiert. Diese erhöhte Letalität ließ sich für  $\beta$ -Lysin nicht zeigen, so dass die Produktion von  $\alpha$ -Hämolysin in Verdacht steht, unter anderem für die Pathogenität von Enterokokken beim Menschen verantwortlich zu sein (Batish et al.,

1984). Zu den weiteren pathogenen sekretierten Stoffen zählt die Gelatinase. Sie spielt eine Rolle bei Entwicklung einer Endocarditits (Thurlow et al., 2010; Singh et al., 2005) und einer Peritonitis (Singh et al., 1998).

### 1.2.2 Resistenzen

Generell haben Enterokokken-Spezies eine natürliche Resistenz gegen Penicilline (z.B. Oxacillin und Flucloxacillin), alle Cephalosporine, Polymyxine und Lincosamide. Hinzukommend besteht eine natürliche *low-level*-Resistenz gegen Aminoglykoside und Vancomycin. Enterokokken besitzen ähnlich wie Streptokokken die Eigenschaft, schnell Antibiotikaresistenzen zu bilden (Klare et al., 2012). Zu diesen erworbenen Resistenzen gehören Ampicillin (verbreiteter bei *E.faecium*), Makrolide, *high-level*-Resistenzen gegen Aminoglykoside und Fluorchinolone, Chloramphenicol, Tetracycline, Glykopeptide und Oxazolidinone (Linezolid). Üblicherweise werden Enterokokkeninfektionen nach wie vor mit Ampicillin, Amoxycillin oder Acylureidopenicillinen behandelt. Aminoglykoside sind bei alleiniger Gabe meist wirkungslos. Gibt man sie in Kombination, wird nicht nur die Vermehrung des Erregers gestoppt, es wird sogar ein bakterizider Effekt erzielt. Der Mechanismus hierfür ist bis heute nicht vollkommen geklärt. Auf Grund dieses Effekts wird die Kombinationstherapie aber vor allem bei schweren Infektionen eingesetzt. Ist der Erreger aber bereits gegen einen der Kombinationspartner resistent, wird der bakterizide Effekt nicht erzielt und es muss auf Vancomycin oder Teicoplanin zurückgegriffen werden. Wird dann aber eine Resistenz gegen diese Glykopeptide erworben, gestaltet sich das Management immer schwieriger. In dieser Situation kämen dann noch Linezolid, Tigecyclin und Daptomycin in Frage. Momentan sind die Streptogramine Dalfopristin und Quinopristin als Mittel der letzten Wahl noch am besten geeignet, resistente Stämme von *E.faecium* zu therapieren, aber auch in dieser Antibiotikaklasse gibt es bereits erworbene Resistenzen (Kristich und Arias, 2014; Klare et al., 2012).

Mehr als die Hälfte aller Isolate von *E.faecium* sind resistent gegen Vancomycin,

Ampicillin und Aminoglykoside während ca. 90% von *E.faecalis* sensibel gegen Vancomycin und Ampicillin bleiben (Hidron et al., 2008). Umgekehrt sind einige Stämme von *E.faecalis* bereits resistent gegen Dalfopristin und Quinopristin, wohingegen *E.faecium* noch sensibel ist (Kristich und Arias, 2014). In einer Studie von 1991-1992 fanden Noskin et al. heraus, dass nach vorangegangener Gabe von Aminoglykosiden oder Vancomycin jeweils mehr *E.faecalis* oder *E.faecium* isoliert werden konnten (Aminoglykoside: 75% *E.faecium* vs. 25% *E.faecalis*, Vancomycin: 50% *E.faecium* vs. 14% *E.faecalis*). Da *E.faecium* im Allgemeinen als virulenter gilt, wurden deutlich mehr Antibiotika eingesetzt, als bei Kolonisation mit *E.faecalis* (Noskin et al., 1994).

### **1.2.3 Enterokokken als Erreger von Organinfektionen**

Enterokokken sind Kommensale der normalen gastrointestinalen Flora des Menschen. Sie kommen des Weiteren physiologisch z.B. in der Mundhöhle (Nord und Wadström, 1973) und im weiblichen und männlichen Genitaltrakt vor. Mit einer Anzahl von ca.  $10^6$  Mikroorganismen pro Gramm sind sie im menschlichen Fäzes nachzuweisen (Levison und Kaye, 1969). Mit einem Anteil von knapp einem Prozent an der gesamten bakteriellen Flora im menschlichen Gastrointestinaltrakt gehören sie aber eher zu den selteneren Vertretern (Higuity und Huycke, 2014).

In den 80er Jahren war man der Annahme, dass Infektionen durch Enterokokken ausschließlich durch die eigene endogene Flora des Patienten hervorgerufen werden, da sie dort physiologisch vorkommen (Higuity und Huycke, 2014). In den 90er Jahren konnten dann einige Studien zeigen, dass eine Infektion auch exogen entstehen kann, da die Bakterien zwischen den Patienten übertragen werden können (Boyce et al., 1994; Huycke et al., 1991). Dabei sind die häufigsten Übertragungswege die Hände des Personals (Hayden, 2000). Enterokokken sind in der Lage bis zu 60 Minuten auf der Haut und bis zu 4 Monaten auf einer unbelebten Fläche ohne regelmäßige Desinfektion zu überleben (Kramer et al., 2006). Die Erreger werden dann entweder durch direkten Händekontakt mit beispielsweise einem Bla-



senkatheter oder einem intravenösen Katheter übertragen oder durch indirekten Kontakt zum Beispiel über ein Thermometer. Durch den indirekten Kontakt kann es passieren, dass ein neuer Stamm Enterokokken Teil der endogenen Flora eines immungeschwächten Patienten wird und durch die schlechte Abwehrlage des Organismus in seiner Anzahl so wächst, dass eine Infektion entsteht (Donskey et al., 2000; Ubeda et al., 2010).

Bis vor einigen Jahren wurde in 80-90% der Fälle einer Infektion mit Enterokokken *E.faecalis* isoliert (Reiner et al., 1976; Shlaes et al., 1981; Ruoff et al., 1990). In der Zwischenzeit hat die Isolation von *E.faecium* eine mindestens genauso große Relevanz, besonders weil dieser Erreger eine viel höhere Antibiotikaresistenz aufweist und in einigen Studien mit einer höheren Mortalität assoziiert ist (Noskin et al., 1994). Die Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie fand heraus, dass in Deutschland der Anteil an Isolaten von *E.faecium* im Jahr 1998 bei 15,7% lag, 2004 bei 33,9% und im Jahr 2007 auf einen Anteil von 41,4% angestiegen ist (Kresken et al., 2007).

Obwohl sich die beiden Spezies sehr ähnlich sind, besitzen sie relevante Unterschiede in ihrer Resistenzlage und teilweise auch in ihrem Vorkommen im menschlichen Organismus. Während *E.faecalis* mit einem Anteil von 21% an allen Isolaten am häufigsten bei Infektionen im Urogenitaltrakt (16% abdominell, 13% intravenöse Katheter, 14% bei Mischinfektionen) nachgewiesen wird, wird *E.faecium* mit 19% besonders häufig bei abdominellem Fokus (13% intravenöse Katheter, 6% urogenital und 13% bei Mischinfektionen) isoliert (Kresken et al., 2007).

Enterokokken besitzen eine eingeschränkte Pathogenität, können aber besonders bei hospitalisierten Patienten Organinfektionen hervorrufen, weswegen sie auch als opportunistische Erreger bezeichnet werden (Higuita und Huycke, 2014). Mittlerweile sind Enterokokken die dritthäufigsten Erreger, die bei einer Infektion des Urogenitaltrakts, der Haut, des Gewebes oder der Blutbahn isoliert werden können (Hidron et al., 2008). Sehr seltene Infektionsorte mit Enterokokken können zum

Beispiel Meningitis, Pneumonie, hämatogene Osteomyelitis (Higuita und Huycke, 2014) oder die paranasalen Sinusitiden sein (Doyle und Woodham, 1991).

In einer Studie des National Healthcare Safety Network (NHSN), bei der Krankenhaus-assoziierte Infektionen untersucht wurden, wurden bei Infektionen der Blutbahn insgesamt 11.428 Erreger isoliert. Dabei handelte es sich in 637 Fällen (5,5%) um *E.faecalis* und 942 (8,2%) um *E.faecium*. Bei den postoperativen Wundinfektionen, zu denen Wundinfektionen im Bereich der Herzchirurgie, abdominelle Operationswunden, neurologische Operationswunden (darunter Kraniotomien, Spondylodesen, Laminektomien, Ventrikulo-peritoneale Shunts) und orthopädische Operationswunden zählten, wurde von insgesamt 7.025 isolierten Erregern in 345 Fällen *E.faecalis* und in 194 Fällen *E.faecium* isoliert. Alleine bei postoperativen abdominalen Wundinfektionen waren es in 165 Fällen *E.faecalis* und in 121 Fällen *E.faecium* (Hidron et al., 2008). Weiterhin konnten Enterokokken häufig bei infizierten vaskulären Kathetern (Graninger und Ragette, 1992) und als Ursache einer Endokarditis nachgewiesen werden (Eliopoulos, 1992).

Enterokokken können außerdem zusammen mit obligaten Anaerobiern intraabdominelle sowie Beckenabszesse verursachen (Onderdonk et al., 1976). Dabei ist häufig unklar, ob sie der auslösende Faktor sind oder nur eine untergeordnete Rolle spielen. Da sie aber häufig bei diesen Infektionen isoliert werden, setzen viele Kliniker neben Drainagen auch enterokokkenspezifische Antibiotika ein, obwohl der Einsatz dieser Antibiotika bis heute stark debattiert wird (Higuita und Huycke, 2014). Auf der einen Seite versagt eine Therapie bei einer polybakteriellen Infektion mit Enterokokken ohne enterokokkenspezifisches Antibiotikum und die Patienten entwickeln eine Infektion. Auf der anderen Seite kann das Wachstum des Erregers teilweise gestoppt werden, obwohl ein Therapieschema mit Clindamycin und/oder Metronidazol angewandt wurde, gegen welches Enterokokken eine natürliche Resistenz besitzen. Diese Tatsache und die bekannte eingeschränkte Pathogenität werfen unter anderem immer wieder die Frage auf, wie oder ob gegen eine abdomi-

nelle Infektion mit Enterokokken vorgegangen werden soll (Robert C. Moellering, 1992; Higuitya und Huycke, 2014). Unumstritten ist aber, dass Enterokokken als Auslöser einer Endocarditis oder bei einem Nachweis in der Blutbahn zu lebensgefährlichen Erkrankungen führen können und somit dringend behandelt werden müssen (Hoge et al., 1991).

#### 1.2.4 Enterokokken und abdominelle Sepsis

Laut Brun-Buisson et al. waren die vier häufigsten Sepsisfoci bei Patienten mit schwerer Sepsis 1995 der Atemtrakt, das Abdomen, urogenital und die primäre Bakteriämie (Brun-Buisson et al., 1995; Sands et al., 1997). Bis heute sind die beiden häufigsten Ursachen von Infektionen bei einer Sepsis mit 62,9% die Atemwege und mit 25,3% das Abdomen (Engel et al., 2007).

Die abdominelle Sepsis ist mit einer höheren Letalität assoziiert, da dieses Krankheitsbild häufiger mit schweren Verläufen und Organversagen einhergeht (Engel et al., 2007). Unter einer abdominalen Sepsis versteht man eine intraabdominelle Infektion mit einer extraperitonealen Begleitreaktion (Maier et al., 2005). Aus der intraabdominellen Infektion entwickelt sich meist eine sekundäre Peritonitis. Die Peritonitis entsteht auf Grund einer Hohlorganperforation, einer Mesenterialischämie, eines Ileus oder postoperativ, zum Beispiel durch eine Anastomosensuffizienz. Dabei wird die sterile Peritonealhöhle mit endogenen Erregern besiedelt, weswegen es sich beim Erregerspektrum hauptsächlich um das der endogenen Darmflora handelt. Dabei sind die gramnegativen *Enterobacteriaceae* mit ca. 50% am häufigsten vertreten, außerdem *Escherichia coli* (*E.coli*) (ca. 20%) und *Klebsiella pneumoniae* (ca. 6%). *Enterococcus species* (*E.spp*) sind mit 32-36% die zweithäufigsten Vertreter, doch wie schon im vorherigen Text erwähnt, ist ihre Rolle und ihre Therapiebedürftigkeit bei einer abdominalen Sepsis nach wie vor sehr umstritten (Schneck et al., 2014).

Es existieren bereits verschiedene Studien, die sich mit der Therapiebedürftig-

keit von Enterokokken bei abdomineller Sepsis beschäftigen. Die Ergebnisse und die daraus resultierenden Empfehlungen bleiben aber kontrovers diskutiert. Onderdonk et al. führten schon 1976 eine Studie an Ratten durch. Dabei infizierten sie die Peritonealhöhle der Ratten mit einem solitären Enterokokkenstamm oder mit einer Kombination aus einem Stamm Enterokokken und *E.coli*, *Bacterioides fragilis* oder *Fusobacterium varium*. Bei einer Monoinfektion mit Enterokokken erhöhte sich weder die Mortalität noch traten Abszedierungen auf. Nur bei der Mischinfektion mit *E.coli* fand Onderdonk eine erhöhte Mortalität. Bei anderen Mischinfektionen bildeten die Ratten lediglich mehr Abszesse (Onderdonk et al., 1976).

Nathens et al. verglichen verschiedene Erreger der intraabdominellen Infektionen unter adäquater Therapie miteinander. Dabei zeigte sich bei der Behandlung von Enterokokken keine Verbesserung des Outcomes der Patienten, die mit wirksamen Antibiotika gegen diese behandelt wurden (Nathens et al., 1998).

Wacha et al. fanden in ihrer Studienpopulation zwar eine erhöhte Morbidität und eine erhöhte Rate an postoperativen Infektionen bei Patienten mit einem Enterokokkennachweis, die Mortalität und die Rate an Relaparotomien unterschied sich jedoch bei der gesamten Studienpopulation nicht, unabhängig ob diese mit enterokokkenspezifischen Antibiotika behandelt wurden (Wacha et al., 1999).

Teppler et al. verglichen die Therapie mit Piperacillin/Tazobactam mit Ertapenem bei Patienten mit intraabdominellen Infektionen und Haut- und Beckeninfektionen. Piperacillin/Tazobactam ist in vitro wirksamer gegen Enterokokken als Ertapenem. Auch hier wurden keine Unterschiede in der Heilungsrate in den zwei Studiengruppen gefunden (Teppler et al., 2002).

Im Gegensatz dazu existieren auch die Empfehlungen besonders bei Hochrisikopatienten mit intraabdomineller Sepsis ein Therapieregime anzuwenden, das Enterokokken abdeckt, da bei dieser Patientengruppe die Behandlungsversuche häufiger scheitern (Dougherty, 1984; Barie et al., 1990). Dabei ist die Frage nach den Kriterien für einen Hochrisikopatienten bis heute nicht abschließend geklärt und

wird ebenfalls immer wieder diskutiert. Ein Vorschlag einen Hochrisikopatienten zu definieren liegt in der Tatsache, dass bei Abstrichen Bakterien-Spezies nachgewiesen werden, die bereits gegen ein breites Spektrum von Antibiotika resistent sind (Swenson et al., 2009).

Burnett et al. fanden einen intraabdominellen Nachweis von Enterokokken assoziiert mit einem Scheitern der Behandlung bei Patienten mit intraabdominellen Infektionen. Des Weiteren entdeckten sie, dass Enterokokken viel häufiger nachgewiesen werden, wenn sich der Infektfokus im Colon, im Dünndarm oder in den Gallengängen befindet, als wenn die Infektion vom Pankreas, vom Magen oder vom Appendix ausgeht (Burnett et al., 1995).

Sitges-Serra et al. wiesen nach, dass ca. 40% ihrer Studienpopulation, bei denen *E.faecalis* nachgewiesen worden war und die nicht adäquat gegen Enterokokken behandelt wurden, postoperativ intraabdominelle, septische Komplikationen auftraten und resultierten daraus, dass diese Erreger in den zukünftigen Therapieregimes unbedingt mit abgedeckt werden müssten (Sitges-Serra et al., 2002).

Auch Harbarth et al. sehen in den Enterokokken behandlungsbedürftige Erreger, räumen aber ein, dass ein ideales Therapieschema noch Gegenstand von weiterführenden Studien ist (Harbarth und Uckay, 2004).

Wie vorher beschrieben bleibt die Behandlung von intraabdominell nachgewiesenen Enterokokken besonders bei intraabdominellen Infektionen auf Grund der diversen Studienlage kontrovers diskutiert (Burnett et al., 1995; Schneck et al., 2014).

## 2 Fragestellung

Im Hinblick auf die vorher erwähnten unterschiedlichen Meinungen und Überlegungen soll in dieser Arbeit untersucht werden, wie sich die Gabe von ausgewählten enterokokkenspezifischen Antibiotika auf die Letalität von Patienten mit abdominaler schwerer Sepsis bzw. septischem Schock und einem positiven abdominal-

lem/intraabdominellen Enterokokkennachweis auswirkt.

Es wäre denkbar, dass durch die Uneinigkeit im Bezug auf die Therapierelevanz bei einem abdominellen Nachweis von Enterokokken Patienten, die einen positiven Enterokokkenabstrich hatten, mit höherer Wahrscheinlichkeit ein enterokokkenspezifisches Antibiotikum erhalten haben als solche, bei denen keine Enterokokken abdominell nachgewiesen wurden.

Zuletzt sollte berücksichtigt werden, dass auch andere Eigenschaften von Patienten eine Auswirkung auf deren Überlebenswahrscheinlichkeit haben könnten, zum Beispiel das Alter. Zudem könnte ein positiver Enterokokkenbefund mit diesen Eigenschaften assoziiert sein. Auf Grund dieser Annahme soll untersucht werden, ob die Verabreichung von Antibiotika auch unter Berücksichtigung von weiteren Eigenschaften wie Alter, Vorerkrankungen und einem positiven Abstrich mit einer erniedrigten Letalität assoziiert ist.

## **3 Datensatz und Methoden**

### **3.1 Studienlokalisierung**

Sämtliche Patientendaten wurden aus den Krankenhaus-Informationssystemen (Sepsis Information System for Quality Assurance (SIQ) (G.punkt Medical Services, Magdeburg, Germany), Integrated Care Manager-System (ICM) (Dräger Medical Deutschland GmbH, Lübeck, Germany), Lorenzo Patient Record Systems (i-Solutions Health GmbH, Mannheim, Germany)) der anästhesiologisch-operativen Intensivstation (ITS) des Universitätsklinikum Greifswald entnommen, ein Klinikum der Maximalversorgung mit 21 Kliniken/Polikliniken und 958 Betten. Die anästhesiologisch geführte interdisziplinäre ITS ist mit 27 Betten ausgestattet.

### **3.2 Datenerhebung**

Die Datenerhebung dieser retrospektiven, monozentrischen Studie erfolgte pseudonymisiert, weshalb die Ethikkommission der Universitätsmedizin Greifswald auf

die Einholung einer informierten Einwilligung verzichtete.<sup>3</sup> Die primären Patientendaten wurden auf Basis der elektronischen Patientendokumentation und auf Basis von vorhandenen schriftlichen Vorbefunden der Universitätsmedizin Greifswald und anderen Kliniken erhoben. Zusätzliche Daten wurden aus Befund- sowie Operationsberichten, Pflegeberichten mit Medikation, ärztlichen Anweisungen und mikrobiologischen Befunden sowie Laborbefunden erhoben.

Aus den Daten jedes einzelnen Patienten wurden für die retrospektive Analyse vorher festgelegte Charakteristika extrahiert. Darunter das Geschlecht, der Sepsisfokus und der Ort der Sepsisentstehung, die Liegedauer auf der anästhesiologisch-operativen ITS und ob ein bauchchirurgischer Eingriff während des intensivstationären Aufenthalts durchgeführt wurde. Des Weiteren wurde erfasst, ob und welche abdominellen/intraabdominellen Drainagen gelegt wurden oder bei Aufnahme bereits vorhanden waren und wie viele abdominelle/intraabdominelle Abstriche bei den Patienten durchgeführt worden sind. Im Hinblick auf die abdominellen/intraabdominellen Abstriche und die Abstriche aus abdominellen/intraabdominellen Drainagen wurde bei positiven Befunden zwischen *E.faecalis*, *E.faecalis* und *E.spp* (im nachfolgenden Text als „Enterokokken“ bezeichnet) unterschieden. Unter *E.spp* sind *Enterococcus avium* und *Enterococcus durans* zu verstehen. Andere Enterokokkenspezies wurden in der hier untersuchten Studienpopulation nicht nachgewiesen.

Zusätzlich wurden Informationen über die Anwendung und über die Dauer der Anwendung von Vancomycin, Teicoplanin, Linezolid, Tigecyclin, Daptomycin und Aminoglykosiden (darunter Gentamycin, Amikacin, Tobramycin, Streptomycin, Neomycin, Paromomycin, Kanamycin, Framycetin) zusammengetragen. Unter diesen sechs Antibiotikapräparaten sind in dieser Arbeit „enterokokkenspezifische Antibiotika“ zu verstehen. Im folgenden Text werden diese teilweise vereinfacht als „Antibiotika“ bezeichnet.

Weiterhin wurde erfasst, ob bei den Patienten während des intensivmedizinischen Aufenthaltes eine selektive Darmdekontamination durchgeführt wurde. Zusätzlich

---

<sup>3</sup>Registriernummer der Berufsberatung der Ethikkommission: BB133/10

wurde erfasst, ob die Patienten unter einer vorbestehenden chronischen Niereninsuffizienz litten, ein metastasiertes oder hämatologisches Karzinom, eine Leberinsuffizienz oder eine Immunsuppression bekannt war. Des Weiteren wurde für jeden Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer schweren Sepsis bzw. eines septischen Schocks der Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score (APACHEII) sowie der Simplified Acute Physiology Score (SAPSII) erfasst.

### 3.3 Zusammensetzung der Studienpopulation

Eingeschlossen wurden zunächst alle Patienten über 18 Jahre auf der anästhesiologisch-operativen ITS der Universitätsmedizin Greifswald mit schwerer Sepsis und septischem Schock in der Zeit von Januar 2010 bis Dezember 2013. Von diesen Patienten wurden weiterhin nur diejenigen eingeschlossen, bei denen während des Aufenthaltes auf der anästhesiologisch-operativen ITS ein abdomineller, ein intraabdomineller Abstrich und/oder ein Abstrich aus einer abdominalen bzw. intraabdominellen Drainage durchgeführt worden ist und/oder eine Blutkultur positiv auf *E.faecalis*, *E.faecium* bzw. *E.spp* getestet wurde (336 Beobachtungen). Weiterhin wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen ein abdomineller Sepsisfokus festgestellt wurde (201 Beobachtungen). Wie bereits oben erwähnt, besteht an der Therapiebedürftigkeit von Enterokokken beim Nachweis in der Blutbahn kein Zweifel (Hoge et al., 1991). Auf Grund dessen wurden Patienten, die während ihres Aufenthaltes auf der anästhesiologisch-operativen ITS eine auf Enterokokken positiv getestete Blutkultur ausgeschlossen. Daraus ergab sich eine Studienpopulation von 179 Beobachtungen. Patienten bei denen abdominelle/intraabdominelle Abstriche bzw. Abstriche aus abdominalen/intraabdominellen Drainagen und die Entnahme von Blutkulturen ausschließlich außerhalb der angegebenen Liegezeit auf der anästhesiologisch-operativen ITS oder gar nicht durchgeführt worden sind, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Innerhalb des Untersuchungszeitraums wurden einige Patienten mehrmals aufgenommen. Da bei jeder Aufnahme eine neue Fallnummer vergeben wurde, galt jede Aufnahme als neuer Fall. In Abbildung 1 wird die Zusammensetzung der Studienpopulation dargestellt.



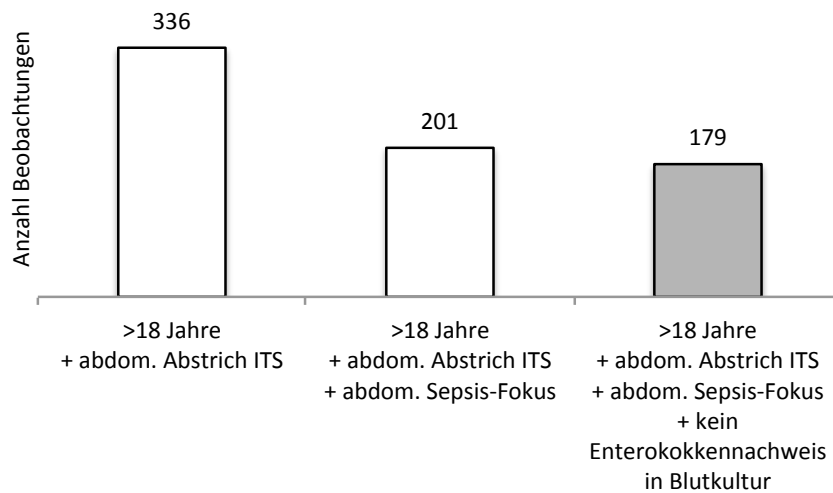


Abbildung 1: Zusammensetzung der Studienpopulation

### 3.4 Verwendete Definitionen

#### 3.4.1 Gruppendefinition

Für die weitere Auswertung wurde die Gesamtstudienpopulation in verschiedene Gruppen eingeteilt (siehe Tabelle 3). Gruppe 1 besteht aus allen Patienten mit einem positiven Abstrich, die enterokokkenspezifische Antibiotika erhalten haben. Gruppe 2 besteht aus allen Patienten, die einen positiven Abstrich hatten und keine enterokokkenspezifischen Antibiotika erhalten haben. Gruppe 3 und 4 bestehen aus allen Beobachtungen, die keinen positiven Abstrich hatten und enterokokkenspezifische Antibiotika verabreicht bzw. nicht verabreicht bekommen haben.

Abbildung 2 zeigt die Verteilung der Studienpopulation (179 Beobachtungen) auf die definierten Gruppen.

Tabelle 3: Gruppendefinition

Gruppe	Beschreibung	Abk.
<b>Gruppe 0</b>	Studienpopulation	(Alle)
<b>Gruppe 1</b>	Enterokokken positiv, enterokokkenspezifisches Antibiotikum erhalten	(EposABpos)
<b>Gruppe 2</b>	Enterokokken positiv, kein enterokokkenspezifisches Antibiotikum erhalten	(EposABneg)
<b>Gruppe 3</b>	Enterokokken negativ, enterokokkenspezifisches Antibiotikum erhalten	(EnegABpos)
<b>Gruppe 4</b>	Enterokokken negativ, kein enterokokkenspezifisches Antibiotikum erhalten	(EnegABneg)

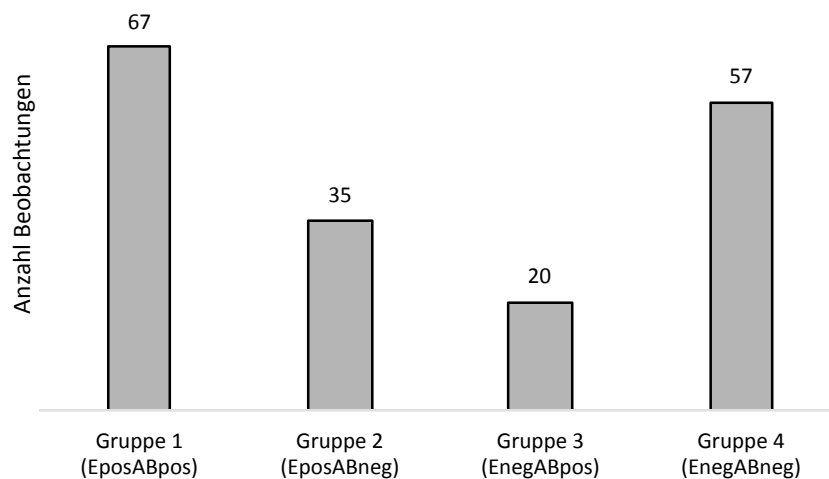


Abbildung 2: Verteilung der Studienpopulation

### 3.4.2 Definition der Abstriche

In Tabelle 4 soll erläutert werden, wie in dieser Arbeit ein abdominaler/intraabdomineller Abstrich und ein Abstrich aus einer abdominalen/intraabdominellen Drainage definiert ist. Zu den abdominalen/intraabdominellen Drainagen zählen ebenfalls Drainagen der Gallenblase und der Gallengänge sowie sämtliche abdominale Pigtaildrainagen bzw. Katheter. Ein abdominaler Pigtailkatheter hat auf einer Seite ein gewundenes Ende, das als Fixierung im umliegenden Gewebe dient. Er wird therapeutisch zum Beispiel zur Drainage von abdominalen Abszessen, Fisteln

oder Pankreaspseudozysten eingesetzt (Wiggermann und Hunold, 2013). Entnommen wurden die Ergebnisse der Abstriche den mikrobiologischen Befunden des Friedrich Loeffler Instituts für medizinische Mikrobiologie, Greifswald.

Im Sinne dieser Arbeit ist unter einem positiven Abstrich mindestens ein auf Enterokokken positiv getesteter abdomineller/intraabdomineller Abstrich oder mindestens ein auf Enterokokken positiv getesteter Abstrich einer abdominellen/intraabdominellen Drainage zu verstehen. Eine positive Blutkultur bedeutet mindestens eine auf Enterokokken positiv getestete Blutkultur. Berücksichtigt wurden nur Abstriche und Blutkulturen, die während der Aufenthaltszeit auf der anästhesiologisch-operativen ITS entnommen wurden.

Tabelle 4: Definition der Abstriche

<b>abdomineller/intraabdomineller Abstrich</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Abstrich Unterbauch/Oberbauch</li> <li>- Abstrich Bauchnaht</li> <li>- Abstrich OP- Naht Abdomen</li> <li>- Abstrich Wundblase Abdomen</li> <li>- Abstrich Bauchhöhle</li> <li>- Abstrich subhepatisch</li> <li>- Abstrich abdominelles Peritoneum</li> <li>- Abstrich ligamentum hepatoduodenale</li> <li>- Abstrich Abszess Leber</li> <li>- Abstrich Milzloge</li> <li>- Abstrich Sigma</li> <li>- Abstrich Darmflora</li> </ul>
<b>Abstrich abdominelle/ intraabdominelle Drainage</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Abstrich perkutane endoskopische Gastrostomie</li> <li>- Abstrich Aszitesdrain</li> <li>- Abstrich Blakedrainage</li> <li>- Abstrich Robinsondrainage</li> <li>- Abstrich Drainflüssigkeit abdominell</li> <li>- Abstrich Drainflüssigkeit abdominelles Peritoneum</li> <li>- Abstrich Drainflüssigkeit Milzloge</li> </ul>

### 3.4.3 Definition der 28- bzw. 90-Tage Letalität

Als Letalität wird die „Tödlichkeit einer bestimmten Erkrankung“ bezeichnet (Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, 259. Auflage, 2002). Im Sinne dieser Untersuchung wird mit der 28- bzw. 90-Tage Letalität die Anzahl der Personen bezeichnet, die

zu diesem Zeitpunkt verstorben sind.

#### **3.4.4 Definition der bauchchirurgischen Eingriffe**

Zu einem bauchchirurgischen Eingriff zählen sämtliche abdominalchirurgische Eingriffe, abdominelle Laparotomien sowie abdominelle Laparoskopien während der Aufenthaltszeit auf der anästhesiologisch-operativen ITS. Bauchchirurgische Eingriffe vor dem Zeitpunkt der Aufnahme auf die anästhesiologisch-operativen ITS oder nach Verlegung wurden nicht berücksichtigt. In den folgenden Tabellen ist mit „Bauchchirurgie“ ein bauchchirurgischer Eingriff, wie hier definiert, gemeint.

### **3.5 Statistische Auswertung**

Alle Berechnungen wurden mit Hilfe des Programms Stata<sup>®</sup> (Statistics/Data Analysis, StataCorp, 4905 Lakeway Drive, College Station, Texas 77845 USA) durchgeführt. Da Gruppe 1 (EposABpos) und Gruppe 2 (EposABneg) für die Untersuchung der Fragestellung in dieser Arbeit am relevantesten erschienen, wurde ein Vergleich mit allen wichtigen Basisvariablen vorgenommen. Dabei wurde für kategorische Variablen mit zwei Ausprägungen der exakte Fisher-Test durchgeführt. Für numerische Variablen wurde der *t*-Test verwendet.

Die Auswirkung eines positiven Abstrichs auf die Gabe von enterokokkenspezifischen Antibiotika wurde mit Hilfe einer binären logistischen Regression durchgeführt. Zudem wurde der Zusammenhang zwischen den hier gewählten enterokokkenspezifischen Antibiotika auf die 28- und 90-Tage Letalität unter Berücksichtigung eines abdominellen/intraabdominellen Abstrichs untersucht. Hierfür wurde mittels logistischer Regressionen die 28- bzw. 90-Tage Letalität durch die Interaktion von Abstrichergebnis und Antibiotikaverabreichung erklärt. Dies entspricht einem Vergleich der Gruppen unter Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren, die sich neben einem positiven Abstrich auf die Verabreichung von Antibiotika und auf die Letalität auswirken können. Um die Schätzung mit einer möglichst großen Anzahl an Beobachtungen durchzuführen wurde zunächst für drei wesentliche Einflussfaktoren kontrolliert. Im Anschluss wurden die Ergebnisse durch Hinzunahme

weiterer potentieller Einflussfaktoren erweitert und validiert. Die genaue Beschreibung der ausgewählten Kontrollvariablen folgt im nächsten Abschnitt.

Beim exakten Fisher-Test und  $t$ -Test sowie bei sämtlichen logistischen Regressionen wurden  $p$ -Wert-Werte  $< 0,05$  als signifikant definiert.

### 3.5.1 Kontrollvariablen

Die Schätzung mit drei Kontrollvariablen enthielt das Alter, das Geschlecht und ob beim Patienten während des Aufenthalts ein bauchchirurgischer Eingriff vorgenommen wurde. Gerade abdominell chirurgische Eingriffe haben ein hohes Risiko für eine sekundäre Peritonitis und daraufhin eine Verschleppung der Bakterien in die Blutbahn, weshalb häufig perioperativ Antibiotika gegeben werden, die besonders grampositive Keime abdecken (Harbarth und Uckay, 2004; Swenson et al., 2009). Zudem ist die abdominelle Sepsis, wie schon im vorherigen Text erwähnt, mit einer höheren Letalität behaftet (Engel et al., 2007). Die Schätzungen mit erweiterten Kontrollvariablen wurden um potentiell beeinflussende Aspekte ergänzt, die sich nachgewiesen auf die Letalität und eine Antibiotikagabe auswirken. Dazu zählen die Leberinsuffizienz (Kredel et al., 2008), eine Immunsuppression (Feldkamp und Witzke, 2015), eine vorbestehende chronische Niereninsuffizienz (CNI) (Go et al., 2004; Sarnak und Jaber, 2000) und ein hämatologisches oder metastasiertes Karzinom (Williams et al., 2004). Außerdem wurde der APACHEII-Score und der SAPSII-Score zur Kontrolle verwendet. Der APACHEII-Score gibt Auskunft über die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten auf der Intensivstation. Dabei setzt er sich zusammen aus dem „Acute Physiology Score“ (Körpertemperatur, arterieller Mitteldruck, Herzfrequenz und Atemfrequenz), „Age Points“ (festgelegte Punkte je Alter) und sogenannten „Chronic Health Points“ (ermittelt aus dem operativen Status). Über die so erreichte Punktzahl wird die Sterblichkeitsrate ermittelt (Knaus et al., 1985). Der SAPSII-Score legt den Krankheitszustand des Patienten in Zahlen dar. Er wird durch den „Acute Physiology Score“, verschiedene Vital- (Herzfrequenz, systolischer Blutdruck und Körpertemperatur) und Laborparameter (Kalium, Natrium, Bicarbonat und Bilirubin) sowie das Alter des

Patienten berechnet (Gall et al., 1993). Sowohl der SAPSII-Score als auch der APACHEII-Score wurden hier metrisch dargestellt.<sup>4</sup>

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Beschreibung und Vergleich der Gruppen 1 (EposABpos) und 2 (EposABneg)

In Tabelle 5 wurde ein Vergleich der Gruppen 1 (EposABpos) und 2 (EposABneg) im Hinblick auf die 28- bzw. 90-Tage Letalität vorgenommen. Die Patienten in Gruppe 1 waren signifikant jünger als Patienten der Gruppe 2 (p-Wert:  $< 0,05$ ). Betrachtet man die Krankheitsschwere der beiden Gruppen mittels APACHEII-Score (p-Wert: 0,08) und SAPSII-Score (p-Wert: 0,17), bestand zwischen beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Gruppe 1 war signifikant mit einer längeren Aufenthaltsdauer auf der ITS assoziiert (p-Wert: 0,00). Im Hinblick auf den Ort der Sepsisentstehung gab es einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (p-Wert  $< 0,05$ ). Bei Patienten der Gruppe 1 wurde signifikant häufiger *E.faecium* nachgewiesen (p-Wert  $< 0,05$ ). Beim Nachweis von *E.faecalis* (p-Wert: 0,68) und *E.spp* (p-Wert: 0,71) gab es zwischen den beiden Gruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied. Betrachtet man die Vorerkrankungen vorbestehende chronische Niereninsuffizienz (p-Wert: 1,00), metastasiertes Karzinom (p-Wert: 1,00), haematologisches Karzinom (p-Wert: 1,00), Immunsuppression (p-Wert: 1,00) sowie die Leberinsuffizienz (p-Wert: 0,12), zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied. Bei Patienten der Gruppe 1 wurde signifikant häufiger eine selektive Darmdekontamination vorgenommen (p-Wert  $< 0,0001$ ). Für die 28- und 90-Tage Letalität ergab sich im Hinblick auf die 28-Tage Letalität ein signifikanter Unterschied. Die Behandlung mit enterokokkenspezifischen Antibiotika war signifikant mit einer höheren Überlebenschance

---

<sup>4</sup>Hierdurch wird angenommen, dass eine Änderung der Scores um einen Punkt unabhängig vom Betrachtungspunkt den gleichen Effekt hat, z.B. dass die Erhöhung von 21 auf 22 Punkte den gleichen Effekt wie eine Erhöhung der Punktzahl von 40 auf 41 Punkte hat.

Tabelle 5: Beschreibung und Vergleich der Gruppen 1 (EposABpos) und 2 (EposABneg)

(MW=Mittelwert, SD= Standardabweichung, 95%KI=95%-Konfidenzintervall, n=Anzahl, %=relative Häufigkeit)

Basisvariablen	Ausprägungen	Gruppe 1 (EposABpos) n=67			Gruppe 2 (EposABneg) n=35			p-Wert
		MW	SD	95%KI	MW	SD	95%KI	
<b>Alter (Jahre)</b>		65,66	13,94	62,26-69,06	71,51	10,58	67,88-75,15	0,02
<b>APACHEII<sup>a</sup></b>		18,30	5,87	16,82-19,78	20,20	6,82	17,86-22,54	0,08
<b>SAPSII<sup>a</sup></b>		43,31	12,23	40,09-46,53	46,09	15,47	40,60-51,58	0,17
<b>Aufenthalt ITS (Tage)<sup>b</sup></b>		32,67	24,94	26,59-38,76	10,29	10,97	6,52-14,05	0,00
		<b>n</b>	<b>%</b>		<b>n</b>	<b>%</b>		
<b>Geschlecht</b>	weiblich	27	40,3		15	42,9		0,84
<b>Schwere der Sepsis</b>	schwere Sepsis	12	17,9		5	14,3		
	Septischer Schock	55	82,1		30	85,7		0,78
<b>Ort der Sepsis- entstehung</b>	ITS	14	20,9		3	8,6		
	Normalstation	36	53,7		13	37,1		
	HAI	1	1,49		2	5,71		
	Ambulant	16	23,9		17	48,6		0,02
<b>vorbest. CNI<sup>c</sup></b>	ja	9	14,8		4	12,1		1,00
<b>Metastasiertes Ca<sup>d</sup></b>	ja	10	16,4		6	18,2		1,00
<b>Hämatologisches Ca<sup>d</sup></b>	ja	3	4,91		1	3,03		1,00
<b>Immunsuppression</b>	ja	5	8,20		3	9,09		1,00
<b>Leberinsuffizienz</b>	ja	1	1,64		3	9,09		0,12
<b>Enterokokken positiv</b>	E.faecalis	29	43,3		17	48,6		0,68
	E.faecium	56	83,6		22	62,9		0,03
	E.spp <sup>e</sup>	6	9,06		2	5,71		0,71
<b>Bauchchirurgie<sup>f</sup></b>	ja	62	92,5		33	94,2		1,00
<b>SDD</b>	ja	56	83,6		18	52,9		0,00
<b>28-Tage Letalität</b>		12	17,9		14	40,0		0,02
<b>90-Tage Letalität</b>		23	34,3		17	48,6		0,20

<sup>a</sup> Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

<sup>b</sup> gesamte Aufenthaltsdauer auf der chirurgischen Intensivstation

<sup>c</sup> vorbestehende chronische Niereninsuffizienz

<sup>d</sup> Karzinom

<sup>e</sup> E.durans bzw. E.avium

<sup>f</sup> Unter Bauchchirurgie sind sämtliche abdominalchirurgische Eingriffe, abdominelle Laparotomien, sowie abdominelle Laparoskopien während des Aufenthalts auf der chirurgischen Intensivstation zu verstehen.

assoziiert (p-Wert < 0,05). In Betrachtung der 90-Tage Letalität ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen (p-Wert: 0,20).

## 4.2 Vergleich der Gruppen 3 (E<sub>neg</sub>AB<sub>pos</sub>) und 4 (E<sub>neg</sub>AB<sub>neg</sub>) im Hinblick auf die 28- bzw. 90-Tage Letalität

Für die 28- und 90-Tage Letalität wurde ebenfalls ein Vergleich zwischen den Gruppen 3 und 4 vorgenommen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Vergleich der Gruppen 3 (E<sub>neg</sub>AB<sub>pos</sub>) und 4 (E<sub>neg</sub>AB<sub>neg</sub>) (n=Anzahl, %=relative Häufigkeit)

	Gruppe 3 (E <sub>neg</sub> AB <sub>pos</sub> ) n=20		Gruppe 4 (E <sub>neg</sub> AB <sub>neg</sub> ) n=57		p-Wert
	n	%	n	%	
<b>28-Tage Letalität</b>	7	35,0	18	31,6	0,79
<b>90-Tage Letalität</b>	10	50,0	21	36,8	0,43

Es ließ sich zwischen den Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf die 28- bzw. 90-Tage Letalität feststellen.

## 4.3 Ergebnisse zur Auswirkung eines positiven Abstrichs auf die Verabreichung von Antibiotika

Die Ergebnisse der logistischen Regression zur Untersuchung des Zusammenhangs eines positiven Abstrichs und der Verabreichung von Antibiotika sind in Tabelle 7 dargestellt. Nach Kontrolle der Einflussfaktoren Alter, Geschlecht und Bauchchirurgie, war ein auf Enterokokken positiv getesteter Abstrich signifikant mit der Verabreichung eines Antibiotikums assoziiert (Odds ratio (OR): 6,71; p-Wert < 0,001). Der Einfluss von Alter war hier statistisch signifikant negativ (OR: 0,96; p-Wert < 0,05), d.h. die Wahrscheinlichkeit ein enterokokkenspezifisches Antibiotikum zu erhalten, war bei jüngeren Menschen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit assoziiert als bei älteren Menschen. Der Einfluss eines bauchchirurgischen Eingriffs und des Geschlechts auf die Gabe eines Antibiotikums war für sich gesehen in dieser Schätzung nicht statistisch signifikant.

Im Anschluss wurden die Ergebnisse unter Hinzunahme der weiteren Kontrollvariablen überprüft. Unter Kontrolle des SAPSII-Scores und den weiteren ausgewähl-



Tabelle 7: Zusammenhang eines positiven Abstrichs und der Verabreichung von Antibiotika (Logistische Regression) (n=Gesamtanzahl der Gruppe, OR=Odds ratio, 95%KI=95%-Konfidenzintervall)

	Schätzung mit drei Kontrollvariablen (n=179)			Schätzung mit erweiterten Kontrollvariablen + SAPSII (n=153)			Schätzung mit erweiterten Kontrollvariablen + APACHEII (n=151)		
	OR	95%KI	p-Wert	OR	95%KI	p-Wert	OR	95%KI	p-Wert
<b>Abstrich positiv</b>	6,71	3,30-13,64	0,00	7,18	3,23-15,93	0,00	6,82	3,06-15,19	0,00
<u>Kontrollvariable:</u>									
<b>Bauchchirurgie<sup>a</sup></b>	0,90	0,31-2,64	0,85	2,21	0,47-10,39	0,31	2,28	0,48-10,79	0,30
<b>Alter</b>	0,96	0,93-0,99	0,01	0,96	0,93-0,99	0,02	0,96	0,92-0,99	0,02
<b>Weiblich</b>	0,66	0,33-1,33	0,25	0,70	0,33-1,52	0,37	0,67	0,31-1,44	0,30
<b>Vorbest. CNI<sup>b</sup></b>				1,30	0,41-4,14	0,65	1,43	0,40-5,11	0,58
<b>Metast. Ca<sup>c</sup></b>				1,11	0,40-3,10	0,84	1,14	0,41-3,11	0,81
<b>Hämat. Ca<sup>d</sup></b>				3,06	0,38-24,81	0,29	3,12	0,38-25,41	0,29
<b>Immunsuppression</b>				0,67	0,20-2,28	0,52	0,68	0,19-2,41	0,55
<b>Leberinsuffizienz</b>				0,37	0,06-2,33	0,29	0,38	0,06-2,50	0,32
<b>SAPSII</b>				1,00	0,97-1,03	0,84			
<b>APACHEII</b>							1,00	0,93-1,07	0,90

<sup>a</sup> Unter Bauchchirurgie sind sämtliche abdominalchirurgische Eingriffe, abdominelle Laparotomien, sowie abdominelle Laparoskopien während des Aufenthalts auf der chirurgischen Intensivstation zu verstehen.

<sup>b</sup> vorbestehende chronische Niereninsuffizienz

<sup>c</sup> metastasiertes Karzinom

<sup>d</sup> haematologisches Karzinom

· In allen Regressionen wird als zu erklärende Variable eine Dummy-Variable verwendet, die den Wert eins annimmt, wenn die Person Antibiotika verabreicht bekommen hat und Null wenn nicht.

· die Regressionen enthalten eine Konstante

ten potentiell beeinflussenden Faktoren wurden die bisherigen Ergebnisse bei 153 Beobachtungen bestätigt. Ein positiver Abstrich blieb nach wie vor statistisch signifikant mit der Verabreichung eines Antibiotikums assoziiert (OR: 7,18; p-Wert < 0,001).

Auch unter Kontrolle des APACHEII-Scores und den weiteren potentiell beeinflussenden Faktoren blieb ein positiv auf Enterokokken getesteter Abstrich signifikant assoziiert mit der Gabe eines Antibiotikums (OR: 6,82; p-Wert < 0,001). Das bedeutet, unabhängig welchen Wert der APACHEII-Score angenommen hat, war ein positiver Abstrich mit der Verabreichung eines enterokokkenspezifischen Antibiotikums assoziiert. Die Anzahl der Beobachtungen lag hier bei 151.

In den hier durchgeführten Schätzungen war das ermittelte Chancenverhältnis (OR) ein enterokokkenspezifisches Antibiotikum zu erhalten etwa sechs bis sieben

mal höher bei einem positiven Abstrich als bei einem negativ getesteten Abstrich.

#### **4.4 Zusammenhang zwischen enterokokkenspezifischen Antibiotika unter Berücksichtigung eines abdominalen bzw. intraabdominalen Abstrichs und der 28- und 90-Tage Letalität**

In der folgenden logistischen Regression wurde die Verabreichung von enterokokkenspezifischen Antibiotika bei Patienten mit abdominalem Sepsisfokus auf die 28- und 90-Tage Letalität unter Berücksichtigung eines positiven bzw. negativen Enterokokkennachweises untersucht. Hierfür wurde die Antibiotikaverabreichung mit dem Ergebnis des Enterokokkenbefunds interagiert, was einem paarweisen Vergleich der Gruppen mit einer festgelegten Referenzgruppe (hier 2 bzw. 4) entspricht. Wie oben festgelegt, hatten alle hier eingeschlossenen Beobachtungen keinen Nachweis von Enterokokken in der Blutkultur. Die Ergebnisse zur Untersuchung der 28-Tage Letalität sind in Tabelle 8 dargestellt.

Der obere Abschnitt der Tabelle zeigt die Schätzung mit Bezug zur Referenzgruppe 2 (EposABneg). Unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und bauchchirurgischem Eingriff zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit von Gruppe 1 (EposABpos) zu Gruppe 2 (OR: 0,36; p-Wert < 0,05). Unter Hinzunahme der weiteren Kontrollvariablen inklusive des SAPSII-Scores (OR: 0,45; p-Wert 0,17) und des APACHEII-Scores (OR: 0,52; p-Wert 0,24) zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang. Im mittleren Teil liegt der Vergleich zwischen Gruppe 3 (EnegABpos) und 4 (EnegABneg) im Fokus. Die Ergebnisse zeigen keine statistisch signifikante Assoziation, wenn für die Kontrollvariablen Alter, Geschlecht und Bauchchirurgie kontrolliert wurde (OR: 1,61; p-Wert 0,14). Ebenso unter Hinzunahme der weiteren Kontrollvariablen sowie des SAPSII-Scores (OR: 1,01; p-Wert 0,99) und des APACHEII-Scores (OR: 0,96; p-Wert 0,96) blieb der statistische Zusammenhang

Tabelle 8: Zusammenhang zwischen enterokokkenspezifischen Antibiotika unter Berücksichtigung eines abdominalen/intraabdominellen Abstrichs und der 28-Tage Letalität (Logistische Regressionen) (n=Gesamtanzahl der Gruppe, OR=Odds ratio, 95%KI=95%-Konfidenzintervall)

	Schätzung mit drei Kontrollvariablen (n=179)			Schätzung mit erweiterten Kontrollvariablen + SAPSII (n=153)			Schätzung mit erweiterten Kontrollvariablen + APACHEII (n=151)		
	OR	95%KI	p-Wert	OR	95%KI	p-Wert	OR	95%KI	p-Wert
<b>Referenzgruppe 2:</b> (EnegABpos)									
<b>Gruppe 1</b> (EposABpos)	<b>0,36</b>	<b>0,14-0,93</b>	<b>0,04</b>	<b>0,45</b>	<b>0,14-1,43</b>	<b>0,17</b>	<b>0,52</b>	<b>0,17-1,54</b>	<b>0,24</b>
Gruppe 3 (EnegABpos)	1,11	0,33-3,72	0,86	0,95	0,16-5,69	0,95	0,83	0,15-4,58	0,83
Gruppe 4 (EnegABneg)	0,69	0,28-1,70	0,42	0,93	0,30-2,90	0,91	0,87	0,29-2,58	0,80
<b>Referenzgruppe 4:</b> (EnegABneg)									
Gruppe 1 EposABpos)	0,53	0,22-1,25	0,14	0,48	0,17-1,36	0,17	0,60	0,22-1,64	0,32
Gruppe 2 (EposABneg)	1,45	0,59-3,58	0,42	1,07	0,34-3,33	0,91	1,15	0,39-3,43	0,80
<b>Gruppe 3</b> (EnegABpos)	<b>1,61</b>	<b>0,52-5,02</b>	<b>0,41</b>	<b>1,01</b>	<b>0,18-5,72</b>	<b>0,99</b>	<b>0,96</b>	<b>0,18-5,07</b>	<b>0,96</b>
Kontrollvariable:									
<b>Bauchchirurgie<sup>a</sup></b>	0,53	0,19-1,53	0,24	0,41	0,09-1,86	0,25	0,51	0,12-2,13	0,36
<b>Alter</b>	1,03	1,00-1,06	0,08	1,00	0,96-1,04	0,94	1,01	0,97-1,05	0,62
<b>Weiblich</b>	1,55	0,75-3,17	0,23	1,76	0,71-4,36	0,22	1,65	0,69-3,96	0,26
<b>Vorbest. CNI<sup>b</sup></b>				1,17	0,33-4,19	0,81	0,65	0,18-2,42	0,53
<b>Metast. Ca<sup>c</sup></b>				2,04	0,66-6,29	0,21	2,94	1,00-8,62	0,05
<b>Hämat. Ca<sup>d</sup></b>				0,29	0,03-2,89	0,29	0,54	0,05-5,63	0,61
<b>Immunsuppression</b>				0,53	0,12-2,26	0,39	0,28	0,06-1,35	0,11
<b>Leberinsuffizienz</b>				21,33	1,91-237,91	0,01	8,35	0,79-88,38	0,08
<b>SAPSII</b>				1,10	1,05-1,14	0,00			
<b>APACHEII</b>							1,18	1,08-1,29	0,00

<sup>a</sup> Unter Bauchchirurgie sind sämtliche abdominalchirurgische Eingriffe, abdominelle Laparotomien, sowie abdominelle Laparoskopien während des Aufenthalts auf der chirurgischen Intensivstation zu verstehen.

<sup>a</sup> vorbestehende chronische Niereninsuffizienz

<sup>b</sup> metastasiertes Karzinom

<sup>c</sup> hämatologisches Karzinom

· In jeder Spalte sind zwei Schätzungen zusammengefasst, bei denen jeweils unterschiedliche Gruppen als Referenzgruppe herangezogen wurden.

· Die fett dargestellten Ergebnisse stehen im Fokus der Auswertung.

· In allen Regressionen wird als erklärende Variable eine Dummy-Variable verwendet, die den Wert eins annimmt, wenn die Person Antibiotika verabreicht bekommen hat und Null wenn nicht.

· die Regressionen enthalten eine Konstante

nicht signifikant.

In der Schätzung inklusive des SAPSII-Scores als Kontrollvariable war zusätzlich eine Leberinsuffizienz statistisch signifikant mit einem Effekt auf die Letalität assoziiert (OR: 21,33; p-Wert  $< 0,05$ ). In der logistischen Regression inklusive des APACHEII-Scores als Kontrollvariable war hingegen ein metastasiertes Karzinom statistisch signifikant mit einem Effekt auf die 28-Tage Letalität assoziiert (OR: 2,94; p-Wert  $0,05$ ). Sowohl der SAPSII-Score (OR: 1,10; p-Wert  $< 0,001$ ) als auch der APACHEII-Score (OR: 1,18; p-Wert  $< 0,001$ ) waren für sich genommen mit einer statistisch signifikanten niedrigeren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert.

Die Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen enterokokkenspezifischen Antibiotika unter Berücksichtigung eines abdominellen/intraabdominellen Abstrichs und der 90-Tage Letalität sind in Tabelle 9 dargestellt. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Assoziation zwischen einer Verabreichung von Antibiotika und der 90-Tage Letalität unter Berücksichtigung eines abdominellen/intraabdominellen Abstrichs.

Tabelle 9: Zusammenhang zwischen enterokokkenspezifischen Antibiotika unter Berücksichtigung eines abdominalen/intraabdominellen Abstrichs und der 90-Tage Letalität (Logistische Regressionen) (n=Gesamtanzahl der Gruppe, OR=Odds ratio, 95%KI=95%-Konfidenzintervall)

	Schätzung mit drei Kontrollvariablen (n=179)			Schätzung mit erweiterten Kontrollvariablen + SAPSII (n=153)			Schätzung mit erweiterten Kontrollvariablen + APACHEII (n=151)		
	OR	95%KI	p-Wert	OR	95%KI	p-Wert	OR	95%KI	p-Wert
<b>Referenzgruppe 2:</b> (EposABneg)									
<b>Gruppe 1</b> (EposABpos)	<b>0,65</b>	<b>0,28-1,54</b>	<b>0,33</b>	<b>0,83</b>	<b>0,30-2,34</b>	<b>0,73</b>	<b>0,91</b>	<b>0,34-2,46</b>	<b>0,85</b>
Gruppe 3 (EnegABpos)	1,65	0,51-5,31	0,40	1,43	0,29-6,99	0,66	1,36	0,29-6,42	0,70
Gruppe 4 (EnegABneg)	0,65	0,27-1,57	0,34	0,71	0,25-2,05	0,53	0,70	0,25-1,97	0,50
<b>Referenzgruppe 4:</b> (EnegABneg)									
Gruppe 1 (EposABpos)	1,00	0,47-2,14	1,00	1,16	0,47-2,90	0,74	1,30	0,53-3,21	0,57
Gruppe 2 (EposABneg)	1,54	0,64-3,71	0,34	1,40	0,49-4,02	0,53	1,43	0,51-4,03	0,50
<b>Gruppe 3</b> (EnegABpos)	<b>2,54</b>	<b>0,85-7,57</b>	<b>0,09</b>	<b>2,01</b>	<b>0,44-9,08</b>	<b>0,37</b>	<b>1,94</b>	<b>0,43-8,71</b>	<b>0,39</b>
Kontrollvariable:									
<b>Bauchchirurgie<sup>a</sup></b>	0,94	0,34-2,63	0,91	0,71	0,18-2,89	0,63	0,83	0,21-3,27	0,79
<b>Alter</b>	1,03	1,00-1,06	0,02	1,02	0,98-1,06	0,28	1,03	0,99-1,06	0,15
<b>Weiblich</b>	1,56	0,81-3,01	0,18	1,40	0,64-3,06	0,39	1,49	0,68-3,22	0,32
<b>Vorbest. CNI<sup>b</sup></b>				1,13	0,35-3,61	0,84	0,64	0,19-2,20	0,48
<b>Metast. Ca<sup>c</sup></b>				2,12	0,76-5,89	0,15	2,86	1,05-7,78	0,04
<b>Hämat. Ca<sup>d</sup></b>				0,27	0,04-1,85	0,18	0,50	0,08-3,16	0,46
<b>Immunsuppression</b>				1,27	0,39-4,16	0,69	0,82	0,24-2,75	0,75
<b>Leberinsuffizienz</b>				11,55	1,07-124,54	0,04	5,85	0,55-61,95	0,14
<b>SAPSII</b>				1,07	1,04-1,11	0,00			
<b>APACHEII</b>							1,15	1,06-1,24	0,00

<sup>a</sup> Unter Bauchchirurgie sind sämtliche abdominalchirurgische Eingriffe, abdominelle Laparotomien, sowie abdominelle Laparoskopien während des Aufenthalts auf der chirurgischen Intensivstation zu verstehen.

<sup>a</sup> vorbestehende chronische Niereninsuffizienz

<sup>b</sup> metastasiertes Karzinom

<sup>c</sup> hämatologisches Karzinom

· In jeder Spalte sind zwei Schätzungen zusammengefasst, bei denen jeweils unterschiedliche Gruppen als Referenzgruppe herangezogen wurden.

· Die fett dargestellten Ergebnisse stehen im Fokus der Auswertung.

· In allen Regressionen wird als zu erklärende Variable eine Dummy-Variable verwendet, die den Wert eins annimmt, wenn die Person Antibiotika verabreicht bekommen hat und Null wenn nicht.

· die Regressionen enthalten eine Konstante

## 5 Diskussion

Die Rolle und Therapiebedürftigkeit von Enterokokken, besonders im Zusammenhang mit einem abdominellen Sepsisfokus, ist nach wie vor Gegenstand kontroverser Diskussionen. Auf der einen Seite existiert die Meinung, es gäbe keinen Effekt auf das Überleben und keine Verbesserung des Krankheitszustandes bei Patienten mit abdominellen Infektionen, die mit Antibiotika behandelt werden, die auch gegen Enterokokken wirksam sind (Nathens et al., 1998; Wacha et al., 1999; Tepler et al., 2002). Auf der anderen Seite werden Enterokokken als eine Erregerspezies gesehen, die in zukünftigen Therapieregimes unbedingt mit abgedeckt werden müssen (Dougherty, 1984; Burnett et al., 1995; Sitges-Serra et al., 2002). Einigkeit in der Behandlung herrscht nur bei der durch Enterokokken ausgelösten Endokarditis und bei einem Nachweis des Erregers in der Blutbahn. In diesem Fall sollte die Therapie mit einem Antibiotikum, das gegen Enterokokken wirksam ist, begonnen oder durch ein solches erweitert werden (Hoge et al., 1991). Im Hinblick auf die vorher und in der Einleitung erwähnten unterschiedlichen Meinungen und Überlegungen sollte in dieser Arbeit untersucht werden, wie sich die Gabe von ausgewählten enterokokkenspezifischen Antibiotika auf die Letalität von Patienten mit abdomineller schwerer Sepsis und septischem Schock bei negativer Blutkultur auswirkt. Ferner sollte der Zusammenhang in Abhängigkeit eines positiven bzw. negativen abdominellen Enterokokkenbefunds betrachtet werden.

### 5.1 Vergleichbarkeit der Studienpopulation

Für die Untersuchung ergab sich eine Gesamtstudienpopulation (Alle) von 179 Patienten (100%). 146 (82%) Patienten erlitten einen septischen Schock, bei 33 (18%) wurde eine schwere Sepsis festgestellt. In einer spanischen Studie von 2008 wurde eine vergleichbar hohe Prävalenz des septischen Schocks beobachtet. Dabei entwickelten mehr als die Hälfte der Patienten im Laufe einer stationären Behandlung eine schwere Sepsis und mehr als ein Viertel der Patienten erlitten einen septischen

Schock (Blanco et al., 2008). Auch in einer 1998 durchgeführten Studie in sechs europäischen Ländern (Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Spanien, Portugal) sowie in Kanada und Israel fanden Alberti et al. unter allen Intensivpatienten bei 23,9% eine schwere Sepsis und bei 29,9% einen septischen Schock (Alberti et al., 2002).

In dieser Untersuchung lag das Durchschnittsalter der Gesamtpopulation bei 67 Jahren, was dem Durchschnittsalter der durch das SepNet durchgeführten Studie 2007 in Deutschland entspricht (Engel et al., 2007). In unterschiedlichen international durchgeführten Studien lag das durchschnittliche Alter von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock ebenfalls vergleichbar bei 63 - 68 Jahren (Alberti et al., 2002; Angus et al., 2001; Blanco et al., 2008; Stoller et al., 2016). Lediglich in einer 1997 durchgeführten Studie von Sands et al. in den USA lag das Durchschnittsalter bei 59 Jahren (Sands et al., 1997). Das höhere Durchschnittsalter mag daran liegen, dass die Sepsishäufigkeit und somit auch das Risiko an einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock zu erkranken mit dem Alter ansteigt (Martin et al., 2006; Brun-Buisson et al., 1995; Banta et al., 2012; Engel et al., 2007).

Von den 179 Individuen haben in der vorliegenden Untersuchung Männer mit 60% einen größeren Anteil an Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock. Das entspricht etwa dem Prozentsatz, der in der Inzidenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks auf Intensivstationen in Deutschland (INSEP)-Studie des SepNet erhoben wurde (62,1%) (SepNet Critical Care Trails Group, 2016). In anderen internationalen Studien lag die Verteilung zwischen 49-70% (Adrei et al., 2005; Sands et al., 1997; Angus et al., 2001; Stoller et al., 2016; Blanco et al., 2008; Eachempati et al., 1999). Schon mehrere Studien konnten zeigen, dass Männer ein höheres Risiko haben an einer Sepsis zu erkranken. Unter anderem wird der teilweise unterschiedliche Lebensstil von Männern und Frauen dafür verantwortlich gemacht (Moss, 2005; Cohen et al., 2015; Fleischmann et al., 2016).

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, nimmt die Isolation von *E.faecium* bei bakteriellen Infektionen stetig zu (Kresken et al., 2007). Trotzdem bleibt *E.faecalis* in

nationalen und internationalen Studien nach wie vor der am häufigsten isolierte Enterokokkenerreger bei bakteriellen Infektionen (Sanders et al., 2017; Burnett et al., 1995; Fisher und Phillips, 2009). Sanders et al. führten 2017 eine Studie mit 518 Individuen mit intraabdominellen Infektionen durch. Bei 50 (9,7%) Patienten konnten Enterokokken isoliert werden. Davon konnten *E.faecalis* zu 40%, *E.faecium* zu 17% und *acespp* zu 37% festgestellt werden (Sanders et al., 2017). Burnett et al. kultivierten bei 330 Patienten insgesamt 965 mikrobiologische Isolate. Bei 73 Proben wurden Enterokokken isoliert, davon 13 Isolate mit *E.faecalis* und 5 Isolate mit *E.faecium*. Die restlichen Isolate konnten nicht spezifiziert werden (Burnett et al., 1995). Auch bei einer 2005 durchgeführten Studie in Großbritannien dominierte bei 7.066 Isolaten mit 63% *E.faecalis* (28% *E.faecium*) (Fisher und Phillips, 2009). Im Unterschied dazu überwiegt in dieser Arbeit die Isolation von *E.faecium* in den Untersuchungen der abdominellen/intraabdominellen Abstriche sowie bei den Abstrichen der abdominellen/intraabdominellen Drainagen. 102 (57%, SD: 0,50) der Beobachtungen in der Gesamtpopulation hatten einen positiven Enterokokkenabstrich. Davon wurde bei 46 (26%; SD: 0,44) Patienten *E.faecalis*, 78 (44%,SD: 0,50) *E.faecium* und bei 27 (15%, SD: 0,36) beide Spezies isoliert. Bei 8 (4%, SD: 0,21) Personen wurden *Enterococcus durans* bzw. *Enterococcus avium* nachgewiesen. Ebenso isolierten Hidron et al. in einer von 2006-2007 durchgeführten Studie in den USA mehr *E.faecium* (5,6%) als *E.faecalis* (3,5%) bei Patienten mit nosokomialen Infektionen, bei denen abdominell chirurgische Eingriffe durchgeführt wurden (Hidron et al., 2008). Auch wird laut der Paul-Ehrlich-Gesellschaft bei Patienten mit abdominellen Infektionen in Abstrichen häufiger *E.faecium* nachgewiesen (Kresken et al., 2007). Die Dominanz von *E.faecium* in dieser Studienpopulation resultiert also eventuell aus dem Aspekt, dass nur Patienten untersucht wurden, die einen abdominellen Sepsisfokus hatten. Ebenso wurden nur Abstriche aus dem abdominellen/intraabdominellen Bereich ausgewertet. Es könnte sich trotzdem die Frage stellen, ob *E.faecium* auch am Universitätsklinikum Greifswald zu einer zunehmenden Herausforderung werden könnte.



## 5.2 Interpretation der Ergebnisse

In der logistischen Regression zur Erklärung der Antibiotikagabe zeigte sich, dass ein positiver Bauchabstrich signifikant mit der Verabreichung der hier ausgewählten enterokokkenspezifischen Antibiotika assoziiert war. Nach wie vor gibt es aber keine eindeutige Empfehlung zur Behandlung bei einem Enterokokkennachweis im Abdomen oder in abdominellen/intraabdominellen Drainagen bei Patienten mit intraabdominellen Infektionen (Burnett et al., 1995; Swenson et al., 2009). Ferner besteht die Diskussion, ob diese Patienten überhaupt einen Abstrich erhalten sollten (Wilson und Huh, 1997; Dougherty, 1997). Swenson et al. beispielsweise sprechen sich gegen das routinemäßige Anzüchten von Kulturen von *Candida species* bei Patienten mit intraabdominellen Infektionen aus, da diese Information und die anschließende Behandlung sich nicht positiv auf das Überleben der Patienten auswirke (Swenson et al., 2009). Diese Überlegung ließe sich eventuell auch auf Enterokokken anwenden, da durch einen routinemäßig durchgeführten Abstrich lediglich eine Kolonisation, aber noch keine Infektion nachgewiesen werden kann. Behandelt man diese Kolonisation dann mit Antiinfektiva, könnten sich deren Nebenwirkungen eventuell auch auf die Sterblichkeit auswirken.

In dieser Arbeit zeigte sich zunächst beim Vergleich der Gruppen 1 (EposABpos) und 2 (EposABneg) mittels exaktem Fisher-Test, dass unter den Studienteilnehmern mit positivem Abstrich eine Behandlung mit Antibiotika mit einer signifikanten Senkung der 28-Tage Letalität assoziiert war (Gruppe 1: MW 17,9%; Gruppe 2: MW 40,0%; p-Wert < 0,05, siehe Tabelle 5). Hier wirft der Vergleich im Hinblick auf die 28-Tage Letalität die Frage auf, ob Enterokokken, trotz ihrer geringen Pathogenität, beim Nachweis im abdominellen Bereich eventuell behandelt werden sollten. Beim Vergleich der 90-Tage Letalität mittels exaktem Fisher-Test zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied. Dies könnte zu der Frage führen, ob nach längerer Zeit der Vorteil der enterokokkenspezifischen Antibiotika eventuell durch die Nebenwirkungen anderer Antiinfektiva aufgehoben wird. Ebenso zeigte der Vergleich der Gruppen 3 (EnegABpos) und 4 (EnegABneg) mittels

exaktem Fisher-Test keinen statistisch signifikanten Unterschied, sowohl im Hinblick auf die 28-Tage als auch auf die 90-Tage Letalität (siehe Tabelle 6). Da Gruppe 3 (EneqABpos) eine geringe Anzahl von Beobachtungen enthält, könnte auch dies der Grund für eine nicht nachweisbare Assoziation sein.

Beim Vergleich der Gruppen 1 (EposABpos) und 2 (EposABneg) im Hinblick auf das Alter mittels  $t$ -Test ließ sich feststellen, dass die Patienten in Gruppe 1 signifikant jünger waren, was mit einer niedrigeren Letalität assoziiert sein könnte. Deshalb wurden im Folgenden die Zusammenhänge zwischen Letalität und Antibiotikaverabreichung noch einmal unter Berücksichtigung weiterer Kontrollvariablen wie Alter untersucht. Die logistischen Regressionen zur Auswirkung der hier gewählten Antibiotika zeigten ebenfalls eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der 28-Tage Letalität und einer Antibiotikagabe unter Berücksichtigung des Ergebnisses des Abstrichs, des Alters, des Geschlechts und eines bauchchirurgischen Eingriffs (siehe Tabelle 8). Somit ließ sich das Alter der Patienten als der treibende Einflussfaktor hinter den Ergebnissen weitgehend ausschließen. Unter Hinzunahme weiterer Kontrollvariablen, insbesondere des SAPSII-Scores oder des APACHEII-Scores, verschwindet der statistische Zusammenhang. Bei der Untersuchung im Hinblick auf die 90-Tage Letalität mittels logistischer Regressionen fand sich ebenfalls erneut kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 9).

Zum Vergleich fanden Burnett et al. keine statistisch signifikante Auswirkung einer Gabe von zwei Antibiotikaregimes (Ciprofloxacin und Metronidazol versus Imipenem und Cilastin) auf das *Outcome* von Patienten mit intraabdominellen Infektionen, u.a. ausgelöst durch Enterokokken in einer prospektiven Doppelblindstudie. Unter *Outcome* sind in der Studie von Burnett et al. die Parameter der Tod zu jedem Zeitpunkt, eine nach der Behandlung fortbestehende Infektion oder postoperative Wundinfektionen zu verstehen (Burnett et al., 1995). Auch Harbarth und Uckay kamen nach einem Vergleich mehrerer Studien zu dem Entschluss, dass eine antibiotische Therapie von Enterokokken bei Patienten mit einer Peritonitis nicht routinemässig durchgeführt werden sollte (Harbarth und Uckay, 2004). Eben-

so sahen Sanders et al. eine intraabdominelle Infektion mit Enterokokken ebenfalls nicht als Grund, eine Antibiotikatherapie um Antibiotika, die gegen Enterokokken wirksam sind, zu erweitern, da es keinen Effekt auf das Überleben der Patienten hatte (Sanders et al., 2017). Interessant ist, dass Burnett et al. in ihrer Studie von 1995 einen positiven Enterokokkenabstrich als unabhängigen Faktor identifizierten, der einen Effekt auf das oben definierte *Outcome* von Patienten hatte (Chi<sup>2</sup>-Test: 4,91, p-Wert < 0,03) (Burnett et al., 1995). Die teils unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Studien können zunächst an den verschiedenen Studiendesigns (prospektiv vs. retrospektiv) und an der teilweise uneinheitlichen Auswahl der Patienten liegen. Ebenso unterscheidet sich deutlich die Anzahl der Beobachtungen (330 vs. 179).

Zusammenfassend weisen in dieser Untersuchung einzelne Ergebnisse auf eine statistisch signifikante Assoziation zwischen einer Verabreichung von enterokokken-spezifischen Antibiotika und der 28-Tage Letalität unter Berücksichtigung des Abstrichs hin. Auf Grund der Uneindeutigkeit der Ergebnisse und dem nachgewiesenen starken statistischen Zusammenhang zwischen positivem Abstrich und einer Verabreichung von Antibiotika sind weitere Untersuchungen anzustreben.

### **5.3 Limitationen und Ausblick**

Da es sich in dieser Arbeit um eine retrospektive Analyse handelt, kann bei der Interpretation der Ergebnisse unter den hier eingesetzten Methoden nicht zwangsläufig auf Kausalitäten geschlossen werden. Bei einer retrospektiven Analyse können einzelne Faktoren nicht unabhängig von potentiellen Störvariablen untersucht werden, die sich im vorliegenden Fall sowohl auf die Antibiotikagabe als auch die Letalität bzw. auf einen positiven Abstrich und die Antibiotikagabe ausgewirkt haben können. Eine weitere Limitation ist die monozentrische Analyse in dieser Untersuchung. Zum Patientenkollektiv zählten ausnahmslos nur Patienten des Universitätsklinikum Greifswald. Um ein anschaulicheres Patientenkollektiv zu erhalten, wäre es sinnvoll auch Daten aus anderen Kliniken zu sammeln und

diese eventuell zu vergleichen. Des Weiteren würde so auch ein größerer Datensatz entstehen. Die Anzahl der Beobachtungen in der vorliegenden Untersuchung limitiert erheblich die Aussagekraft der Ergebnisse. Wenn beispielsweise eine Referenzgruppe zu wenige Beobachtungen enthielt, kann dies dazu geführt haben, dass sich keine statistisch signifikante Aussage treffen ließ.

Auf Grund dieser Limitationen sollten weitere Studien angeregt werden. Falls sich ein ethisch vertretbares Design konzipieren ließe, könnten durch prospektiv randomisierte Studien eventuell bestehende kausale Zusammenhänge nachgewiesen werden.

## 6 Zusammenfassung

Obwohl das Erkrankungsbild Sepsis auch in Deutschland immer stärker in den Fokus der Forschung gerückt ist, liegt die Mortalität noch immer zwischen 30-50%. Besonders die abdominelle Sepsis ist mit einer höheren Letalität assoziiert, da dieses Krankheitsbild häufiger mit schweren Verläufen und Organversagen einhergeht. Unter einer abdominalen Sepsis versteht man eine intraabdominelle Infektion mit einer extraperitonealen Begleitreaktion. Eine Peritonitis ist das Resultat einer intraabdominellen Infektion. Grampositive *Enterococcus species* sind mit 32-36% nach den gramnegativen *Enterobacteriaceae* die zweithäufigsten Erreger, die bei sekundären Peritonitiden isoliert werden können. Zu den am häufigsten isolierten *Enterococcus species* zählen *Enterococcus faecalis* und *faecium*. Ihre Rolle und Therapiebedürftigkeit bei einer abdominalen Sepsis ohne einen Nachweis in der Blutkultur ist nach wie vor sehr umstritten. Es existieren bereits zahlreiche Studien, die sich mit der Therapiebedürftigkeit von Enterokokken bei abdominaler Sepsis beschäftigen. Die Ergebnisse und die daraus resultierenden Empfehlungen bleiben aber kontrovers diskutiert. In dieser Arbeit soll die Auswirkung eines abdominalen bzw. intraabdominellen positiven Enterokokkenabstrichs auf die Behandlung von Patienten mit abdominaler schwerer Sepsis und septischem Schock untersucht werden. Weiterhin soll der Effekt einer Behandlung mit enterokokkenspezifischen Antibiotika auf die 28- und 90-Tage Letalität geprüft werden. Dafür wurden in einem Zeitraum von drei Jahren 179 Patienten mit abdominaler Sepsisfokus einbezogen, bei denen ein abdominaler/intraabdomineller Abstrich oder ein Abstrich aus einer abdominalen/intraabdominellen Drainage durchgeführt worden ist. Patienten mit einem Nachweis von Enterokokken in einer Blutkultur wurden ausgeschlossen. Durch die Berechnung von logistischen Regressionen zeigte sich, dass ein positiver abdominaler bzw. intraabdomineller Enterokokkenabstrich signifikant mit der Verabreichung von enterokokkenspezifischen Antibiotika assoziiert war. Die Chance, ein enterokokkenspezifisches Antibiotikum zu erhalten, stieg dabei um das Sechsfache. Beim Vergleich zweier Gruppen war die Behandlung mit

enterokokkenspezifischen Antibiotika mit einer statistisch signifikanten Reduktion der 28-Tage Letalität assoziiert. Dabei hatte die eine Gruppe enterokokkenspezifische Antibiotika erhalten, die andere nicht. Dieses Ergebnis konnte mittels logistischer Regressionen für die 28-Tage Letalität bestätigt werden. Es zeigte sich aber kein statistisch signifikanter Effekt auf die 90-Tage Letalität. Es sollten deswegen weitere, größer angelegte Studien angeregt werden, die den Effekt eines positiven Enterokokkenabstrichs und den Effekt einer Gabe von enterokokkenspezifischen Antibiotika auf die Letalität bei Patienten mit abdominalem Sepsisfokus untersuchen.

## Literatur

- Adrei, C., Alberti, C., Chaix-Couturier, C., Azoulay, E., de Lassence, A., Cohen, Y., Meshaka, P., Cheval, C., and Gilles Troché, M. T., Garrouste-Orgeas, M., und Timsit, J.-F. (2005). Epidemiology and economic evaluation of severe sepsis in France: age, severity, infection site, and place of acquisition (community, hospital, or intensive care unit) as determinants of workload and cost. Journal of Critical Care, 20(1):46–58.
- Alberti, C., Brun-Buisson, C., Burchardi, H., Martin, C., Goodman, S., Artigas, A., Sicignano, A., Palazzo, M., Moreno, R., Boulmé, R., Lepage, E., und Gall, J. R. L. (2002). Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. Intensive Care Medicine, 28(2):108–121.
- Angus, D. C., Linde-Zwirble, W. T., Lidicker, J., Clermont, G., Carcillo, J., und Pinsky, M. R. (2001). Epidemiology of Severe Sepsis in The United States: Analysis of Incidence, Outcome, And Associted Costs of Care. Critical Care Medicine, 29(7):1303–1310.
- Arias, C. A. und Murray, B. E. (2012). The Rise of The Enterococcus: Beyond Vancomycin Resistance. Nature Reviews Microbiology, 10(4):266–278.
- Aronson, M. D. und Bor, D. H. (1987). Diagnostic Decision: Blood Cultures. Annals of Internal Medicine, 106(2):246–253.
- Banta, J. E., Joshi, K. P., Beeson, L., und Nguyen, H. B. (2012). Patient and hospital characteristics associated with inpatient severe sepsis mortality in California, 2005-2010. Critical Care Medicine, 40(11):2960–2966.
- Barie, P. S., Christou, N. V., Dellinger, E. P., Rout, W. R., Stone, H. H., und Waymack, J. P. (1990). Pathogenicity of the Enterococcus in Surgical Infections. Annals of Surgery, 212(2):155–159.

- Bates, D. W., Cook, E. F., Goldman, L., und Lee, T. H. (1990). Predicting Bacteremia in Hospitalized Patients: A Prospectively Validated Model. Annals of Internal Medicine, 113(7):495–500.
- Batish, V. K., Chander, H., und Ranganathan, B. (1984). Prevalence of Enterococci in Frozen Dairy Products And their Pathogenicity. Food Microbiology, 1:269–276.
- Blanco, J., Muriel-Bombin, A., Sagredo, V., Taboada, F., Gandia, F., Tamayo, L., Collado, J., Garcia-Labattut, A., Carriedo, D., Valledor, M., Frutos, M. D., Lopez, M.-J., Caballero, A., Guerra, J., Alvarez, B., Mayo, A., und Villar, J. (2008). Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. Critical Care, 12(6).
- Bodmann, K.-F., Vogel, F., Graninger, W., Kresken, M., Paar, W. D., Peters, G., Rietschel, E., Seifert, H., Shah, P., Sörgel, F., Stille, W., Tauchnitz, C., Trautmann, M., Ullmann, U., Wacha, H., und Wiedemann, B. (2001). Antimikrobielle Therapie der Sepsis - Empfehlungen einer Arbeitsgruppe der Paul- Ehrlich- Gesellschaft für Chemotherapie e. V. Chemotherapie Journal, 10(2):43–56.
- Bonten, E. H. M. J. M. und Willems, R. J. L. (2007). Enterococcal Surface Protein Esp Is Important for Biofilm Formation of *Enterococcus faecium* E1162. Journal of Bacteriology, 189(22):8233–8240.
- Boyce, J. M., Opal, S. M., Chow, J. W., Zervos, M. J., Potter-Byone, G., Sherman, C. B., Romulo, R. L., Fortna, S., und Medeiros, A. A. (1994). Outbreak of Multidrug-resistant *Enterococcus faecium* With Transferable VanB Class Vancomycin Resistance. Journal of Clinical Microbiology, 32(5):1148–1153.
- Brook, I. und Frazier, E. H. (1998). Aerobic and Anaerobic Microbiology of Retroperitoneal Abscesses. Clinical Infectious Diseases, 26(4):938–941.



- Brun-Buisson, C. (2000). The epidemiology of the systemic inflammatory response. Intensive Care Medicine, 26:64–74.
- Brun-Buisson, C., Doyon, F., Carlet, J., Dellamonica, P., Gouin, F., Lepoutre, A., Mercier, J.-C., Offenstadt, G., und Régnier, B. (1995). Incidence, Risk Factors, and Outcome of Severe Sepsis and Septic Shock in Adults. The Journal of the American Medical Association, 274(12):968–974.
- Brunkhorst, F. M. (2006). Epidemiology, Economy and Practice - Results of the German Study on Prevalence by The Competence Network Sepsis (SepNet). In Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie, volume 41, pages 43–44. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart New York.
- Brunkhorst, F. M. und Reinhart, K. (2009). Diagnose und Kausale Therapie der Sepsis. Der Internist, 50(7):810–816.
- Brunkhorst, F. M., Weigand, M. A., Pletz, M., Gastmeier, P., Lemmen, S. W., Meier-Hellmann, A., Ragaller, M., Weyland, A., Marx, G., Bucher, M., Gerlach, H., Salzberger, B., Grabein, B., Welte, T., Werdan, K., Kluge, S., Bone, H. G., Putensen, C., Rossaint, R., Quintel, M., Spies, C., Weiß, B., John, S., Oppert, M., Jörres, A., Brenner, T., Elke, G., Gründling, M., Mayer, K., Weimann, A., Felbinger, T. W., Axer, H., Heller, T., und Gagelmann, N. (2018). S3-Leitlinie Sepsis - Praevention, Diagnose, Therapie und Nachsorge. Technical report, Deutsche Sepsis Gesellschaft e.V.
- Burnett, R. J., Haverstock, D. C., Dellinger, P., Reinhart, H. H., Bohnen, J. M., Rotstein, O. D., Vogel, S. B., und Solomkin, J. S. (1995). Definition of the Role of Enterococcus in Intraabdominal Infection: Analysis of a prospective Randomized Trial. Surgery, 118(4):716–723.
- Cohen, J., Vincent, J. L., Adhikari, N. K., Machado, F. R., Anhus, D. C., Calandra, T., Jaton, K., Giulleri, S., Delaloye, J., Opal, S., Tracey, K., van der Poll, T., und Pelfrene, E. (2015). Sepsis: a roadmap for future research. Lancet Infectious Diseases, 15(5):581–614.

- Collins, M. D., Farrow, J. A. E., und Jones, D. (1986). *Enterococcus mundtii* sp. nov. International Journal of Sytematic and Revolutionary Microbiology, 36:8–12.
- Collins, M. D., Jones, D., Farrow, J. A. E., und Klipper-Bälz, R. (1984). *Enterococcus Avium* Nom. Rev., Comb. Nov.; *E. Casseliflavus* Nom. Rev., Comb. Nov.; *E. Durans* Nom. Rev., Comb. Nov.; *E. Gallinarum* Comb. Nov.; And *E. Malodoratus* Sp. Nov. International Journal of Sytematic and Revolutionary Microbiology, 34:220–223.
- Dellinger, R. P., Levy, M. M., Rhodes, A., andHerwig Gerlach, D. A., Opal, S. M., Sevransky, J. E., Sprung, C. L., Douglas, I. S., Jaeschke, R., Osborn, T. M., Nunnally, M. E., Townsend, S. R., Reinhart, K., Kleinpell, R. M., Angus, D. C., Deutschman, C. S., Machado, F. R., Rubenfeld, G. D., Webb, S. A., Beale, R. J., Vincent, J.-L., und Moreno, R. (2012). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. Critical Care Medicine, 41(2):580–637.
- Dobbins, B. M., Kite, P., und Wilcox, M. H. (1999). Diagnosis of Central Venous Catheter Related Sepsis - A Critical Look Inside. Journal of Clinical Pathology, 52(3):165–172.
- Donskey, C. J., Chowdhry, T. K., Hecker, M. T., Hoyen, C. K., Hanrahan, J. A., Hujer, A. M., Hutton-Thomas, R. A., Whalen, C. C., Bonomo, R. A., und Rice, L. B. (2000). Effect of Antibiotic Therapy on The Densitiy of Vancomycin-resistant Enterococci in The Stool of Colonized Patients. The New England Journal of Medicine, 343(26):1925–1932.
- Dougherty, S. H. (1984). Role of *Enterococcus* in Intraabdominal Sepsis. The American Journal of Surgery, 148(3):308–312.
- Dougherty, S. H. (1997). Antimicrobial Culture and Susceptibility Testing Has Little Value for Routine Management of Secondary Bacterial Peritonitis. Clinical Infectious Diseases, 25(2):258–261.

- Doyle, P. W. und Woodham, J. D. (1991). Evaluation of the Microbiology of Chronic Ethmoid Sinusitis. Journal of Clinical Microbiology, 29:2396–2400.
- Eachempati, S., Hydo, L., und Barie, P. (1999). Gender-Based Differences in Outcome in Patients With Sepsis. Archives of Surgery, 134(12):1342–1347.
- Eliopoulos, G. M. (1992). Enterococcal Endocarditis. In In D. Kaye (ed.), Infective endocarditis. Raven Press, New York, pages 209–223.
- Engel, C., Brunkhorst, F. M., Bone, H.-G., Brunkhorst, R., Gerlach, H., Grond, S., Gruendling, M., Huhle, G., Jaschinski, U., John, S., Mayer, K., Oppert, M., Olthoff, D., Quintel, M., Ragaller, M., Rossaint, R., Stuber, F., Weiler, N., Welte, T., Bogatsch, H., Hartog, C., Loeffler, M., und Reinhart, K. (2007). Epidemiology of Sepsis in Germany: Results from a National Prospective Multicenter Study. Intensive Care Medicine, 33:606–618.
- Engelmann, L. und Schmitt, D. (2014). Taragona Strategie - adäquate Antibiotikatherapie auf der Intensivstation. Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin, 109(3):156–161.
- Feldkamp, T. und Witzke, O. (2015). Infektiöse Komplikationen der immunsuppressiven Therapie. Der Nephrologe, 10(1):38–45.
- Fisher, K. und Phillips, C. (2009). The Ecology, Epidemiology and Virulence of Enterococcus. Microbiology, 155(6):1749–1757.
- Fleischmann, C., Thomas-Rueddel, D. O., Hartmann, M., Hartog, C. S., Welte, T., Heublein, S., Dennler, U., und Reinhart, K. (2016). Fallzahlen und Sterblichkeitsraten von Sepsis-Patienten im Krankenhaus - Analyse der deutschlandweiten fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik von 2007 bis 2013. Deutsches Ärzteblatt, 113(10):159–166.
- Gall, J.-R. L., Lemeshow, S., und Saulnier, F. (1993). A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. Journal of the American Medical Association, 270(24):2957–2963.

- Go, A. S., Chertow, G. M., Fan, D., McCulloch, C. E., und yuan Hsu, C. (2004). Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. The New England Journal of Medicine, 351(13):1296–1305.
- Graninger, W. und Ragette, R. (1992). Nosocomial Bacteremia Due to *Enterococcus Faecalis* Without Endocarditis. Clinical Infectious Diseases, 15:49–57.
- Groß, U. (2009). Kurzlehrbuch Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart New York.
- Harbarth, S., Holeckova, K., Froidevaux, C., Pittet, D., Ricou, B., Grau, G. E., Vadas, L., und Pugin, J. (2001). Diagnostic Value of Procalcitonin, Interleukin-6, and Interleukin-8 in Critically Ill Patients Admitted with Suspected Sepsis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 164(3):396–402.
- Harbarth, S. und Uckay, I. (2004). Are There Patients with Peritonitis Who Require Empiric Therapy for *Enterococcus*? European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 23(2):73–77.
- Hayden, M. K. (2000). Insights Into the Epidemiology And Control of Infection With Vancomycin-resistant *Enterococci*. Clinical Infectious Diseases, 31(4):1058–1065.
- Hidron, A. I., Edwards, J. R., Patel, J., Horan, T. C., Sievert, D. M., Pollock, D. A., und Fridkin, S. K. (2008). Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Annual Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007 . Infection Control And Hospital Epidemiology, 29(11):996–1011.
- Higueta, N. I. A. und Huycke, M. M. (2014). Enterococcal Disease, Epidemiology, And Implications for Treatment. In Gilmore, M. S., Clewell, D. B., Ike, Y., und Shankar, N., editors,

Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infektion, pages 65–99. Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Boston.

Hoge, C. W., Adams, J., Buchanan, B., und Sears, S. D. (1991). Enterococcal Bacteremia: To Treat or Not To Treat, A Reappraisal. Reviews of Infectious Diseases, 13(4):600–605.

Holt, J. G., Krieg, N. R., Sneath, P. H. A., Staley, J. T., und Williams, S. T. (1994). Determinative Bacteriology. Lippincott Williams and Wilkins.

Huycke, M. M., Spiegel, C. A., und Gilmore, M. S. (1991). Bacteremia Caused by Hemolytic, High-level Gentamicin-resistant *Enterococcus Faecalis*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 35(8):1626–1634.

Klare, I., Witte, W., Wendt, C., und Werner, G. (2012). Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE). Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 55:1387–1400.

Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., und Zimmerman, J. E. (1985). APACHE II: A Severity of Disease Classification System. Critical Care Medicine, 13(10):818–829.

Kramer, A., Schwebke, I., und Kampf, G. (2006). How Long Do Nosocomial Pathogens Persist on Inanimate Surfaces? A Systematic Review. BioMed Central Infectious Diseases, 6(130).

Kredel, M., Brederlau, J., Roewer, N., und Wunder, C. (2008). Choostase und Leberinsuffizienz beim Intensivpatienten. Der Anaesthesist, 57(12):1172–1182.

Kresken, M., Hafner, D., Schmitz, F. J., und Wichelhaus, T. A. (2007). Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum-Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen und Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemothera-

pie e.V. aus den Jahren 1998/2001/2004/2007. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.

Kreymann, G. und Wolf, M. (1996). Geschichte und Definition der Sepsis - Brauchen wir eine neue Terminologie? Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie, 31(9):9–14.

Kristich, C. J. und Arias, L. B. R. C. A. (2014). Enterococcal Infection— Treatment and Antibiotic Resistance. In Gilmore, M. S., Clewell, D. B., Ike, Y., und Shankar, N., editors, Enterococci From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection, pages 123–184. Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Boston.

Kumar, A., Roberts, D., Wood, K. E., Light, B., Parrillo, J. E., Sharma, S., Suppes, R., Feinstein, D., Zanotti, S., Taiberg, L., Gurka, D., Kumar, A., und Cheang, M. (2006). Duration of Hypotension Before Initiation of Effective Antimicrobial Therapy Is the Critical Determinant of Survival in Human Septic Shock. Critical Care Medicine, 34(6):1589–1596.

Leibovici, L., Greenshtain, S., Cohen, O., Mor, F., und Wysenbeek, A. J. (1991). Bacteremia in Febrile Patients- A Clinical Model for Diagnosis. Archives of Internal Medicine, 151(9):1801–1806.

Lepper, P. M. und Trautmann, M. (2009). Sepsis. Springer Berlin Heidelberg.

Levison, M. E. und Kaye, D. (1969). Fecal Flora in Man: Effect of Cathartic. The Journal of infectious Diseases, 119(6):591–596.

Levy, M. M., Evans, L. E., und Rhodes, A. (2018). The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. Critical Care Medicine, 46(6):997–1000.

Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., Cohen, J., Opal, S. M., Vincent, J.-L., und Ramsay, G. (2003). 2001 SCCM/ESCM/ACCPATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Critical Care Medicine, 31(4):1250–1256.

- Llewelyn, M. und Cohen, J. (2001). Blood Cultures: Principles and Techniques. Intensive Care Medicine, 27(1):10–32.
- Luna, C., Vujacich, P., Niederman, M., Vay, C., Gherardi, C., Matera, J., und Jolly, E. (1997). Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. Chest Journal, 111(3):676–685.
- Maier, S., Traeger, T., Westerholt, A., und Heidecke, C.-D. (2005). Besonderheiten der abdominellen Sepsis. Chirurg, 76(9):829–836.
- Martin, G. S., Mannino, D. M., und Moss, M. (2006). The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. Critical Care Medicine, 34(1):15–21.
- Meehan, T., Fine, M., Krumholz, H., Scinto, J., Glausha, D., Mocksails, J., Weber, G., Petrillo, M., Houck, P. M., und Fine, J. (1997). Quality of care, process, and outcome in elderly patients with pneumonia. Journal of the American Medical Association, 278(23):2080–2084.
- Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (1992). Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. Critical Care Medicine, 20(6):864–874.
- Moerer, O. und Burchardi, H. (2006). Kosten der Sepsis. Der Anaesthesist, 55(1):36–42.
- Moerer, O., Schmid, A., Hofmann, M., Herklotz, A., Reinhart, K., Werdan, K., Schneider, H., und Burchardi, H. (2002). Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use. Intensive Care Medicine, 28(10):1440–1446.
- Moss, M. (2005). Epidemiology of Sepsis: Race, Sex, and Chronic Alcohol Abuse. Clinical Infectious Diseases, 41(7):490–497.
- Murray, B. E. (1990). The Life And Times of The Enterococcus. Clinical Microbiology Reviews, 3(1):46–65.

- Mylotte, J. M. und Tayara, A. (2000). Blood cultures: Clinical Aspect and Controversies. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 19(3):157–163.
- Nathens, A. B., Rotstein, O. D., und Marshall, J. C. (1998). Tertiary Peritonitis: Clinical Features of a Complex Nosocomial Infection. World Journal of Surgery, 22(2):158–163.
- Nord, C.-E. und Wadström, T. (1973). Characterization of Hemolytic Enterococci Isolated from Oral Infections. Acta Odontologica Scandinavica, 31(6):287–393.
- Noskin, G. A., Peterson, L. R., und Warren, J. R. (1994). Enterococcus faecium and Enterococcus faecalis Bacteremia: Acquisition and Outcome. Clinical Infectious Diseases, 20(2):296–301.
- Onderdonk, A. B., Barlett, J. G., Louie, T., Sullivan-Seigler, N., und Gorbach, S. L. (1976). Microbial Synergy in Experimental Intra-Abdominal Abscess. Infection and Immunity, 13(1):22–26.
- Parrillo, J. E., Parker, M. M., Natanson, C., Suffredini, A. F., Danner, R. L., Cunnion, R. E., und Ognibene, F. P. (1990). Septic shock in humans: Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. Annals of Internal Medicine, 113(3):227–242.
- Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, 259. Auflage (2002). Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. Walter de Gruyter.
- Reimer, L. G., Wilson, M. L., und Weinstein, M. P. (1997). Update on Detection of Bacteremia and Fungemia. Clinical Microbiology Reviews, 10(3):444–465.
- Reiner, N. E., Gopalakrishna, K. V., und Lerner, P. I. (1976). Enterococcal Endocarditis in Heroin Addicts. The Journal of the American Medical Association, 235(17):1861–1863.



Reinhart, K., Brunkhorst, F., Bone, H.-G., Bardutzky, J., Dempfle, C.-E., Forst, H., Gastmeier, P., Gerlach, H., Gründling, M., John, S., Kern, W., Kreyman, G., Krüger, W., Kujath, P., Marggraf, G., Martin, J., Mayer, K., Meier-Hellmann, A., Oppert, M., Putensen, C., Quintel, M., Ragaller, M., Rossaint, R., Seifert, H., Spies, C., Stüber, F., Weiler, N., Weimann, A., Werdan, K., und Welte, T. (2010). Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis - 1. Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). Technical report, Deutsche Sepsis-Hilfe e.V. (DSH; [F.M.B.]).

Robert C. Moellering, J. (1992). Emerge of Enterococcus As A Significant Pathogen. Clinical Infectious Diseases, 14(6):1173–1176.

Rudd, K. E., Johnson, S. C., Agesa, K. M., an Derrick Tsoi, K. A. S., Kievlan, D. R., Colombara, D. V., Ikuta, K. S., Kissoon, N., Finfer, S., Fleischmann-Struzek, C., Machado, F. R., Reinhart, K. K., Rowan, K., Seymour, C. W., Watson, R. S., West, T. E., Marinho, F., Hay, S. I., Lozano, R., Lopez, A. D., Angus, D. C., Murray, C. J. L., und Naghavi, M. (2020). Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. The Lancet, 395:200–211.

Ruoff, K. L., de la Maza, L., Murtagh, M. J., Spargo, J. D., und Ferraro, M. J. (1990). Species Identities of Enterococci Isolated from Clinical Specimens. Journal of Clinical Microbiology, 28:435–437.

Sanders, J. M., Tessier, J. M., Sawyer, R., Dellinger, E. P., Miller, P. R., Namias, N., West, M. A., Cook, C. H., O’Neill, P. J., Napolitano, L., Rattan, R., Cuschieri, J., Claridge, J. A., Guidry, C. A., Askari, R., Banton, K., Rotstein, O., Moore, B. J., und Duane, T. M. (2017). Does Isolation of Enterococcus Affect Outcomes in Intra- Abdominal Infections? Surgical Infections, 18(8):879–885.

Sands, K. E., Bates, D. W., Lanke, P. N., Graman, P. S., Hibberd, P. L., Kahn,

K. L., Parsonnet, J., Panzer, R., Orav, E. J., Snyderman, D. R., Black, E., Schwartz, J. S., Moore, R., B. Lamar Johnson, J., und Platt, R. (1997). Epidemiology of Sepsis Syndrome in 8 Academic Medical Centers. The Journal of the American Medical Association, 278(3234-240).

Sarnak, M. J. und Jaber, B. L. (2000). Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. Kidney International, 58(4):1758–1764.

Schleifer, K. H. und Klipper-Bälz, R. (1984). Transfer of Streptococcus Faecalis And Streptococcus Faecium to The Genus Enterococcus Nom. Rev. as Enterococcus Faecalis Comb. Nov. And Enterococcus Faecium Comb. Nov. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 34:31–34.

Schneck, E., Schneck, F., Holler, J. P., Schwandner, T., Roller, F., Lichtenstern, C., Küllmar, M., Weigand, M. A., Padberg, W., und Hecker, A. (2014). Sepsis mit intraabdominellem Fokus - eine interdisziplinäre Herausforderung. Intensivmedizin up2date, 10(1):17–38.

Schottmüller, H. (1914). Wesen und Behandlung der Sepsis. In Verhandlungen des Deutschen Kongresses für Innere Medizin, volume 31, pages 257–280. Bergmann.

Seifert, H., Abele-Horn, M., Fätkenheuer, G., Glück, T., Jansen, B., Kern, W., Mack, D., Plum, G., Reinert, R. R., Roos, R., Salzberger, B., Shah, P. M., Ullmann, U., Weiß, M., Welte, T., und Wisplinghoff, H. (2007). Blutkulturdiagnostik - Sepsis, Endokarditis, Katheterinfektionen, Teil I. In Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards. Elsevier München.

SepNet Critical Care Trails Group (2016). Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. Intensive Care Medicine, 42(1):1980–1989.

- Shafazand, S. und Weinacker, A. B. (2002). Blood Cultures in the Clinical Care Unit: Improving Utilization and Yield. Chest, 122(5):1727–1736.
- Sherertz, R. J. (1996). Surveillance for Infections Associated with Vascular Catheters. Infection Control And Hospital Epidemiology, 17(11):746–752.
- Sherman, J. M. (1937). The Streptococci. Bacteriological Reviews, 1:3–97.
- Sherman, J. M. (1938). The Enterococci And Related Streptococci. Journal of Bacteriology, 35(2):81–93.
- Shlaes, D. M., Levy, J., und Wolinsky, E. (1981). Enterococcal bacteremia without endocarditis. Archives of Internal Medicine, 141(5):578–581.
- Singer, M., Deutschmann, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J.-D., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., C., J., Martin, G. S., Steven, Rubenfeld, G. D., van der Poll, T., Vincent, J.-L., und Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). The Journal of the American Medical Association, 315(8):801–810.
- Singh, K. V., Nallapareddy, S. R., Nannini, E. C., und Murray, B. E. (2005). Fsr-Independent Production of Protease(s) May Explain the Lack of Attenuation of an *Enterococcus faecalis* fsr Mutant Versus a gelE-sprE Mutant in Induction of Endocarditis. Infection and Immunity, 73(8):4888–4894.
- Singh, K. V., Qin, X., Weinstock, G. M., und Murray, B. E. (1998). Generation and Testing of Mutants of *Enterococcus Faecalis* in A Mouse Peritonitis Model. Journal of Infectious Diseases, 178(5):1416–1420.
- Sitges-Serra, A., López, M. J., Girvent, M., Almirall, S., und Sancho, J. J. (2002). Postoperative Enterococcal Infection After Treatment of Complicated Intra-abdominal Sepsis. British Journal of Surgery, 89(3):361–367.
- Smith-Elekes, S. und Weinstein, M. P. (1993). Blood Cultures. Infectious Disease Clinics, 7(2):221–234.

- Stoller, J., Halpin, L., Weis, M., Aplin, B., Qu, W., Georgescu, C., und Nazzal, M. (2016). Epidemiology of severe sepsis: 2008-2012. Journal of Critical Care, 31(1):58–62.
- Swenson, B. R., Metzger, R., Hedrick, T. L., McElearney, S. T., Evans, H. L., Smith, R. L., Chong, T. W., Popovsky, K. A., Pruett, T. L., und Sawyer, R. G. (2009). Choosing Antibiotics for Intra-Abdominal Infections: What Do We Mean by "High Risk"? Surgical Infections, 10(1):29–39.
- Tepler, H., McCarroll, K., Gessler, R. M., und Woods, G. L. (2002). Surgical Infections with Enterococcus: Outcome in Patients Treated with Ertapenem Versus Piperacillin-Tazobactam. Surgical Infections, 3(4):337–349.
- Thiercelin, M. E. und Jouhaud, L. (1899). Sur un Diplococque Saprophyte de l'intestin Susceptible de Devenir Pathogene. Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie et des ses Filiales, 11:551–553.
- Thurlow, L. R., Thomas, V. C., Narayanan, S., Olson, S., und Hancock, S. D. F. L. E. (2010). Gelatinase Contributes to the Pathogenesis of Endocarditis Caused by Enterococcus faecalis. Infection and Immunity, 78(11):4936–4943.
- Ubeda, C., Taur, Y., Jeng, R. R., Equinda, M. J., Son, T., und Samstein, M. (2010). Vancomycin-resistant Enterococcus Domination of Intestinal Microbiota Is Enabled By Antibiotic Treatment in Mice And Precedes Bloodstream Invasion in Humans. The Journal of Clinical Investigation, 120(12):4332–4341.
- Vincent, J.-L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., Mendocça, A. D., Bruining, H., Reinhart, C. K., Suter, P. M., und Thijs, L. G. (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Medicine, 22(7):707–710.
- Waar, K., van der Mei, H. C., Harmsen, H. J. M., Degener, J. E., und Busscher, H. J. (2002). Adhesion to Bile Drain Materials and Physicochemical Surface

Properties of *Enterococcus faecalis* Strains Grown in the Presence of Bile. Applied and Environmental Microbiology, 68(8):3855–3858.

Wacha, H., Hau, T., Dittmer, R., und Ohmann, C. (1999). Risk Factors Associated with Intraabdominal Infections: A Prospective Multicenter Study. Langenbeck's Archives of Surgery, 348(1):24–32.

Weinstein, M. P., Towns, M. L., Quartey, S. M., Mirrett, S., Reimer, L. G., Parmigiani, G., und Reller, L. B. (1997). The Clinical Significance of Positive Blood Cultures in the 1990s: A Prospective Comprehensive Evaluation of the Microbiology, Epidemiology, and Outcome of Bacteremia and Fungemia in Adults. Clinical Infectious Diseases, 24(4):584–602.

Wiggermann, A. und Hunold, P. (2013). Radiologisch-interventionelle Drainage bei abdomineller Sepsis. Viszeralmedizin Gastrointestinal Medicine and Syurgery, 29:14–20.

Williams, M. D., Braun, L. A., Cooper, L. M., Johnston, J., Weiss, R. V., Qualy, R. L., und Linde-Zwirble, W. (2004). Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. Critical Care, 8(5).

Wilson, S. E. und Huh, J. (1997). In Defense of Routine Antimicrobial Susceptibility Testing of Operative Site Flora in Patients with Peritonitis. Clinical Infectious Diseases, 25(2):254–257.

## Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Unterschrift: