

Martin Philipp Lenz

Dr. med.

## **Klinische Relevanz einer Vancomycinresistenz bei Bakteriämien mit *Enterococcus faecium* bei Patienten nach orthotoper Lebertransplantation**

Fach/Einrichtung: Anaesthesiologie

Doktorvater: Herr Univ.-Prof. Dr. med. Thorsten Brenner

Die bakterielle Gattung der Enterokokken gehört seit Jahrzehnten zu den bedeutendsten Erregern nosokomialer Infektionen weltweit. Gleichzeitig zeigt die Resistenzrate von Enterokokken gegenüber Vancomycin eine steigende Tendenz. Dies gilt insbesondere für die Spezies *Enterococcus faecium*. Die klinische Bedeutung der Vancomycinresistenz unterliegt anhaltenden Diskussionen. Die Rolle verschiedener Störgrößen ist dabei vermehrt in den Fokus gerückt.

Ziel dieser retrospektiven Monocenterstudie war es, den Einfluss einer Vancomycinresistenz auf die klinischen Auswirkungen einer Bakteriämie mit *Enterococcus faecium* zu untersuchen. Neben der Vancomycinresistenz sollte zudem der Einfluss verschiedener Störgrößen ermittelt werden – in erster Linie der Zeitraum bis zum Beginn einer adäquaten antibiotischen Therapie sowie der Grad der Morbidität vor Eintritt der Bakteriämie. Als Studienkollektiv wurden Patienten mit Zustand nach orthotoper Lebertransplantation gewählt, welche sowohl eine Prädisposition für Bakteriämien mit Vancomycin-resistenten Enterokokken, als auch ein hohes Risiko für komplizierte klinische Verläufe aufweisen. Primäre Endpunkte waren die Mortalität bis Tag 30 und bis Tag 90 nach der Bakteriämie. Sekundäre Endpunkte waren ein negativer Patientenstatus an den gleichen Stichtagen. Hierzu wurde neben dem bereits eingetretenen Tod auch eine intensivstationäre Behandlung gezählt.

Im Beobachtungszeitraum zwischen dem 01.01.2006 und dem 31.12.2016 wurden insgesamt 177 Patienten mit einer *Enterococcus faecium*-Bakteriämie bei Zustand nach orthotoper Lebertransplantation identifiziert und in die Studie eingeschlossen. Bei 39 Patienten lag eine Vancomycinresistenz vor, gegenüber 138 Patienten mit einer Vancomycinsensibilität. Die Grundcharakteristika der beiden Gruppen waren im Wesentlichen homogen verteilt.

Im Ergebnis zeigte das Vorliegen einer Vancomycinresistenz weder in den univariaten Analysen, noch in den multivariaten Modellen einen signifikanten Einfluss auf die primären Endpunkte. Dahingegen konnte die Höhe des durchschnittlichen non-cerebral-SOFA-Scores in den 7 Tagen vor der Bakteriämie, welche vergleichbar zwischen den beiden Gruppen war, als stärkster Prädiktor für eine erhöhte Mortalität bis Tag 30 und bis Tag 90 nach der Bakteriämie identifiziert werden. Die Anzahl der intensivstationären Behandlungstage im gleichen 7-Tages-Zeitraum zeigte lediglich univariat einen signifikanten Einfluss auf die primären Endpunkte, im multivariaten Modell jedoch nicht mehr.

Der Fokus der Bakteriämie konnte in beiden Gruppen etwa gleich häufig erfolgreich saniert werden. Diese Variable hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität. Das Gleiche galt für den Erhalt einer antibiogrammgerechten Therapie innerhalb von 48 Stunden nach der Bakteriämie. In der Tendenz zeigte sich sogar ein nachteiliger Effekt einer frühzeitigen antibiotischen Therapie. Die Anzahl der Eingriffe zur Verbesserung der arteriellen Transplantatperfusion in den 30 Tagen vor der Bakteriämie war in der Gruppe mit Vancomycinresistenz signifikant erhöht, zeigte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die primären Endpunkte. Auch die Anzahl der Eingriffe an den Gallengängen im gleichen Zeitraum sowie das Patientenalter waren hinsichtlich der Mortalität nicht signifikant.

Die Ergebnisse der sekundären Endpunkte waren im Wesentlichen mit denen der primären Endpunkte vergleichbar. Zusätzlich zeigte die Anzahl der intensivstationären Behandlungstage in den 7 Tagen vor der Bakteriämie nun auch im multivariaten Modell einen signifikanten Einfluss auf den Patientenstatus an Tag 30 nach der Bakteriämie. Dazu wies der tendenziell nachteilige Effekt einer frühzeitigen antibiotischen Therapie in den univariaten Analysen hinsichtlich des Patientenstatus an Tag 30 und an Tag 90 eine Signifikanz auf, welche in den multivariaten Modellen jedoch nicht mehr nachweisbar war. Die Methodik der sekundären Endpunkte weist eine schwache Evidenz auf, sodass deren Ergebnisse die wesentlichen Erkenntnisse der hier vorliegenden Studie nur ergänzen können.

Bei vielen Studien mit ähnlicher Fragestellung wurde nicht zwischen *Enterococcus faecium* und *Enterococcus faecalis* differenziert. Jedoch weist *Enterococcus faecium* im Vergleich eine höhere Resistenzrate gegen Vancomycin auf und ist außerdem mit einer höheren Mortalität assoziiert. Valide Rückschlüsse auf die Auswirkungen der Vancomycinresistenz sind aus solchen Studien daher kaum möglich. Wurde sich hingegen auf Bakteriämien mit *Enterococcus faecium* beschränkt, konnte mehrheitlich kein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Vorliegen einer Vancomycinresistenz gezeigt werden. Häufig wurde die Vancomycinresistenz mit dem verspäteten Beginn einer wirksamen antibiotischen Therapie in Verbindung gebracht. In vielen vergleichbaren Studien fehlen hierzu jedoch aussagekräftige Daten. Dahingegen fand der Grad der Morbidität vor der Bakteriämie in den meisten Studien ausreichend Berücksichtigung. Ein wesentlicher, unabhängiger Einfluss dieser Variable auf die Mortalität wurde dabei praktisch immer detektiert.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie befinden sich somit im Einklang mit einer Auswahl an Studien mit vergleichbarer Fragestellung, welche sich auf Bakteriämien mit *Enterococcus faecium* beschränkt haben. Eine Vancomycinresistenz erhöht demnach nicht das Risiko, an einer Bakteriämie mit *Enterococcus faecium* zu versterben. Einzig der Grad der zugrundeliegenden Morbidität muss als starker Prädiktor für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko gesehen werden. Die Problematik vieler vergleichbarer Studien, ein ausreichend großes und gleichzeitig homogenes Patientenkollektiv zu rekrutieren, konnte jedoch auch in dieser Studie nicht zufriedenstellend gelöst werden.