

Impakt Vancomycin-resistenter Enterokokken (VRE) auf Krankheitsschwere & Liegedauer

Eine Fallstudie hospitalisierter Patienten in einem Krankenhaus der Maximalversorgung

N. Lakowa¹, O. Purschke¹, A. Nitsche¹, J. Linde^{1,2}, S. Schaaf^{1,2}, F. Neumann², A. Bethge³, F. Kretzschmar¹, B. R. Ruf^{1,2} & Th. Grünewald^{1,2}

¹Antibiotikanezwerk (ABNW) Sachsen an der Klinik für Infektiologie/Tropenmedizin, Nephrologie und Rheumatologie; Klinikum St. Georg Leipzig, Deutschland; ²Klinik für Infektiologie/Tropenmedizin, Nephrologie und Rheumatologie; Klinikum St. Georg Leipzig, Deutschland; ³Zentrum für Klinische Chemie, Mikrobiologie und Transfusionsmedizin Klinikum St. Georg Leipzig, Deutschland

Einleitung

Multiresistente Erreger (MRE) können einen erheblichen Einfluss auf hospitalisierte Patienten haben. Während die Datenlage für MRSA, *Clostridium difficile* und Carbapenemase-bildende gramnegative Erreger einheitlich ist, fehlen belastbare Daten für die Besiedlung oder Infektion mit VRE. Es ist u.a. unklar, ob bei nosokomialer Infektion oder Besiedlung ein höherer Impact auf Outcome und Liegedauer als bei ambulant erworbenen VRE besteht.

Material und Methoden

Die stationären Daten von Patienten mit VRE-Besiedlung und -Infektion wurden hinsichtlich der Liegedauer und der Zuordnung zu einzelnen Fachbereichen über einen Zeitraum von sechs Jahren analysiert. Dabei wurden alle Fälle bei denen ein VRE-Nachweis >72 Stunden nach Hospitalisation erfolgte als nosokomial gewertet. Die relativen Häufigkeiten der VRE-Fallgruppen (nosokomiale und ambulante VRE-Fälle, VRE-Kolonisation und -Infektion) wurden mittels Binomialtest und Exaktem Fisher-Test getestet (Abb. 1 & Abb. 2).

Die Analyse des zeitlichen Verlaufs der (i) relativen Häufigkeit der VRE-Fälle (Abb. 3), (ii) Liegedauer und (iii) Antibiotikaverbräuche (Tab. 1) erfolgte mittels linearer Regression. Der Zusammenhang zwischen relativer Häufigkeit von VRE und (i) mittlerer Liegedauer (Abb. 4). bzw. (ii) Antibiotikaverbrauch wurde ebenfalls mittels linearer Regression analysiert.

Ergebnisse

Im Zeitraum von 2012–2017 wurden bei 640 Patienten VRE nachgewiesen (0,26%). Der überwiegende Anteil war nosokomial erworben (510 Patienten, 80%; p<0,001). Innerhalb der Gruppe mit klinisch manifesten Infektionen war die Anzahl der Patienten mit nosokomialen Nachweis über fünfmal höher als die, die den VRE ambulant erworben hatten (Abb. 1). Innere und operative Fachabteilungen als auch Intensivpflegebereiche wiesen die höchsten VRE-Fallzahlen auf (Abb. 2). Über den angegebenen Zeitraum zeigte sich ein Anstieg der VRE-Fälle von 0,19% (78 Fälle) im Jahr 2012 auf 0,36% (149 Fälle) im Jahr 2017 (p<0,05), während der Anteil der klinisch manifesten Infektionen mit VRE rückläufig war (p<0,05; Abb. 3).

Patienten mit VRE waren im Vergleich zur Gesamtpopulation der behandelten Patienten älter (70,83 Jahre; 95% CI: 69,78; 71,88 vs. 55,47 Jahre; 95% CI: 55,36; 55,58) und kränker (CMI 7,32 Punkte; 95% CI: 6,65; 8,00 vs. 1,16 Punkte; 95% CI: 1,16; 1,17).

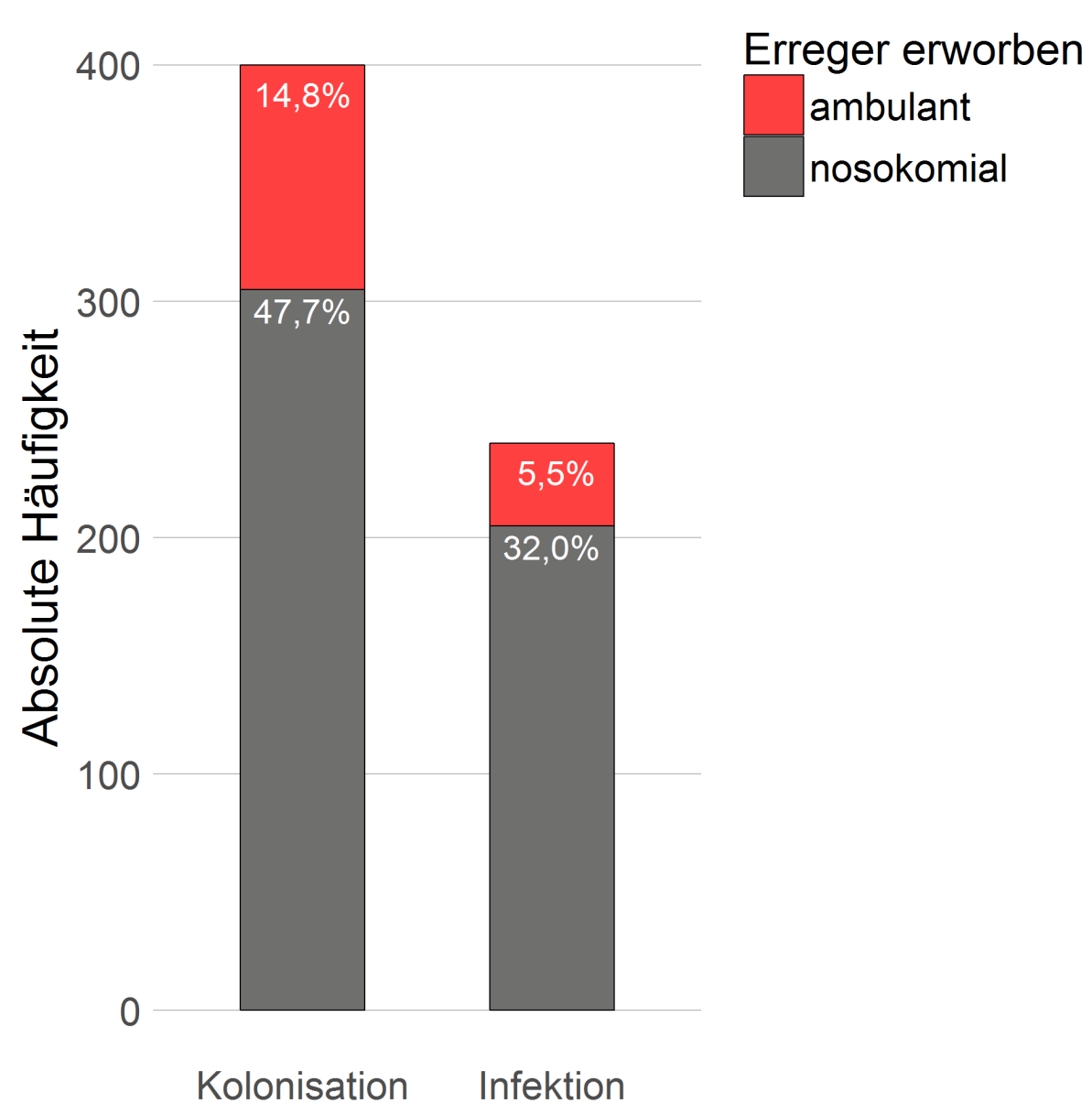


Abbildung 1: Absolute Häufigkeit von VRE-Infektionen und -Kolonisationen, sowie der Anteil nosokomial und ambulant erworbener VRE innerhalb dieser Gruppen.

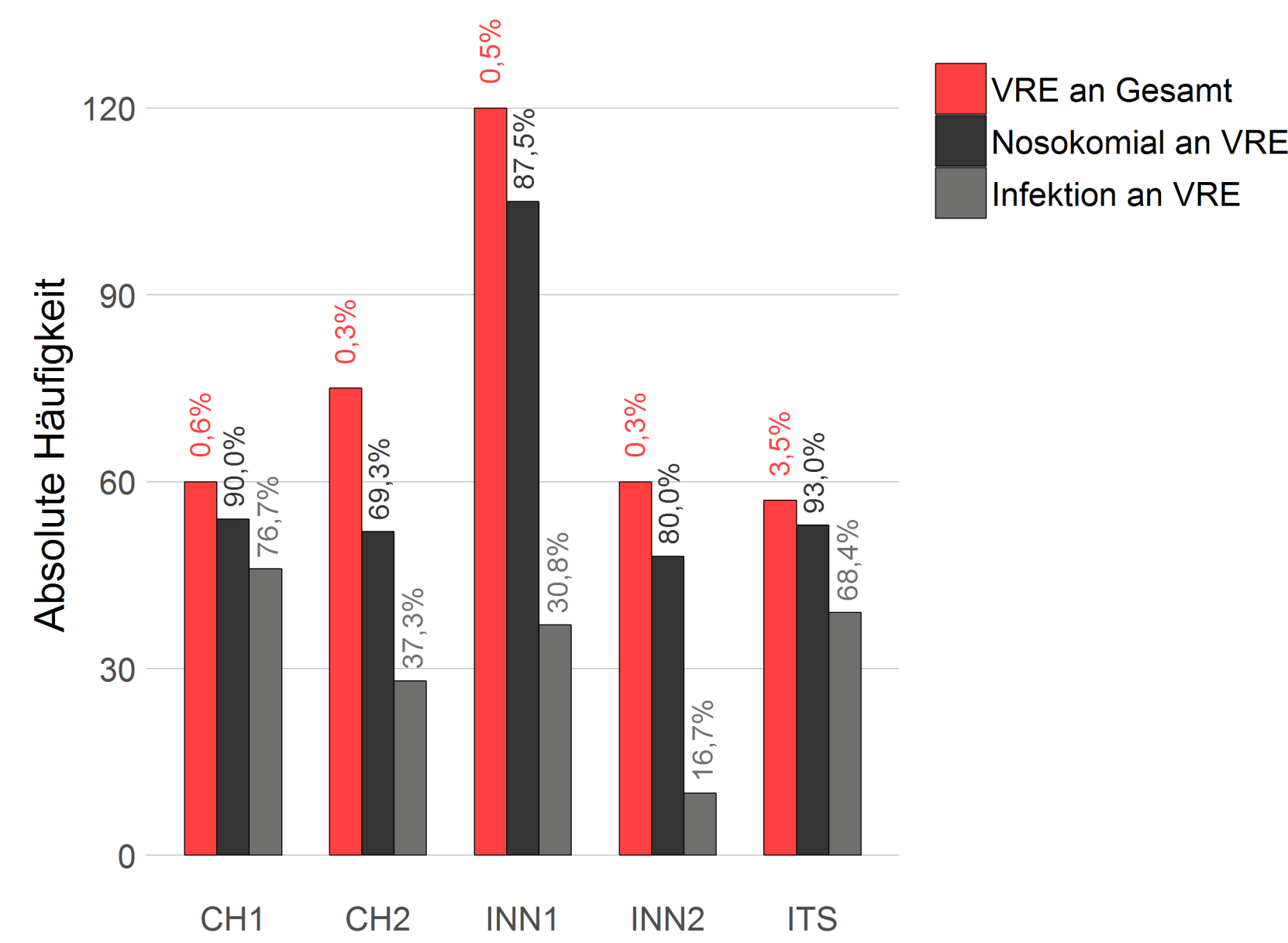


Abbildung 2: Absolute und relative Häufigkeiten aller VRE-Fälle an allen Fällen. Anteil der VRE-Infektionen und der nosokomial erworbenen VRE an allen VRE-Fällen in den fünf Abteilungen mit den höchsten VRE-Fallzahlen. Von den 640 VRE-Fällen traten 372 innerhalb dieser Abteilungen auf (58%).

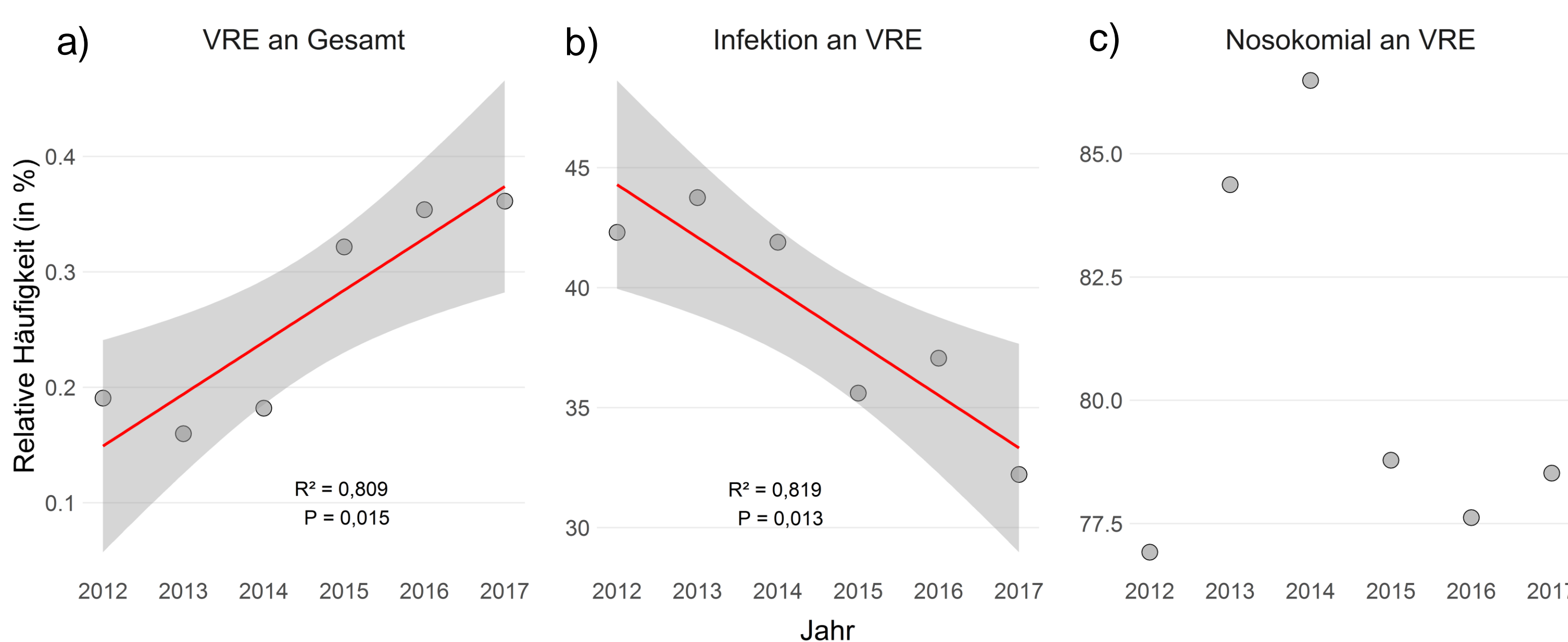


Abbildung 3: Relative Häufigkeiten der VRE-Fälle im zeitlichen Verlauf. a) Anteil aller VRE-Fälle an der Grundgesamtheit b) Anteil aller VRE-Infektionen an den VRE-Fällen c) Anteil nosokomial erworbener VRE an allen VRE-Fällen.

Patienten mit VRE waren im Mittel fünfmal länger hospitalisiert als die Grundgesamtheit der untersuchten Patienten (7,11 Tage; 95% CI: 7,07; 7,14 vs. 37,18 Tage; 95% CI: 34,7; 39,66). Bei ambulant erworbenen VRE betrug die Liegedauer der Patienten im Mittel 17,40 Tage (95% CI: 14,70; 20,10), während Patienten mit nosokomialen Nachweis durchschnittlich 42,2 Tage (95% CI: 39,3; 45,1) hospitalisiert waren. Patienten mit VRE-Infektion verbrachten im Mittel zehn Tage länger im Krankenhaus als kolonisierte Patienten (43,69 Tage; 95% CI: 38,98; 48,5 vs. 33,30 Tage; 95% CI: 30,60; 35,90).

Beim Vergleich der Krankheitsschwere zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen nosokomialen und ambulanten VRE-Fällen (CMI 8,30 Punkte; 95% CI: 7,50; 9,09 vs. 3,49 Punkte; 95% CI: 2,61; 4,37)

Im zeitlichen Verlauf zwischen 2012–2017 sank die Liegedauer der Nicht-VRE-Fälle im Mittel von 7,24 auf 6,85 Tage (p<0,001), im Gegensatz dazu blieb sie bei den VRE-Fällen (gesamt, besiedelt & infektiös) konstant. Über alle Fachabteilungen (n=26) hinweg fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von VRE und der Liegedauer (Abb. 4).

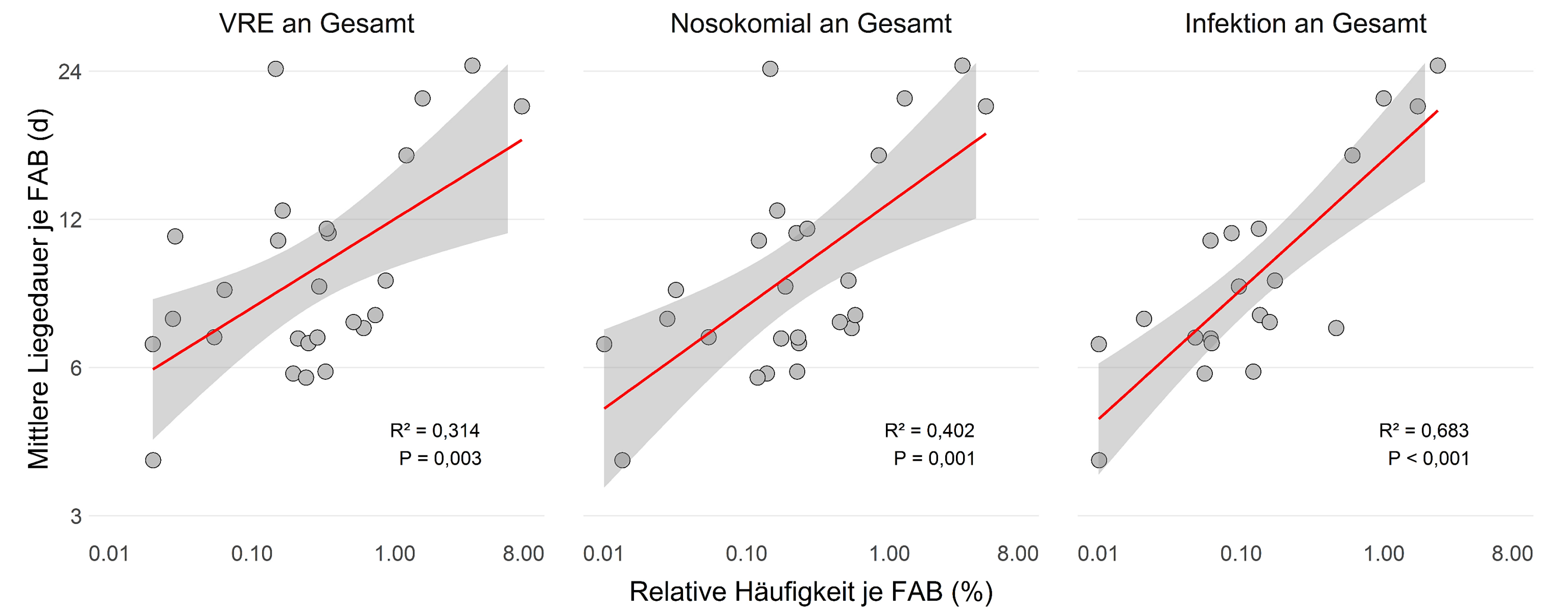


Abbildung 4: Darstellung des Zusammenhangs zwischen mittlerer Liegedauer aller 26 Fachabteilungen (FAB) und relativer Häufigkeit von VRE-Fällen an allen Fällen. Dabei zeigt sich besonders bei nosokomial erworbenen VRE und VRE-Infektionen ein signifikanter Zusammenhang zur Liegedauer.

Bei Betrachtung der fünf Fachabteilungen mit den absolut meisten VRE-Fällen wiesen die einzelnen Bereiche der Inneren Medizin (R²=0,711; p<0,05) und Chirurgie (R²=0,689; p<0,05) einen signifikanten Anstieg der Fallzahlen im Zeitraum von 2012–2017 auf.

In dem spezifischen Bereich der Inneren Medizin zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Antibiotikaverbräuche in den Jahren von 2013–2016 (R²=0,96; p<0,05). Insgesamt ließ sich keine Korrelation zwischen den zeitlichen Verläufen der Antibiotikaverbräuche und der VRE-Fälle in den als VRE-„hot spots“ identifizierten fünf Fachabteilungen finden (Tab. 1).

zeitlicher Verlauf	Fachabteilung					
	Chirurgie 1	Chirurgie 2	Innere 1	Innere 2	ITS	Gesamtes KH
2013						
Verbrauch VRE-rel. Abx (RDDs/100PT)	1,59	2,66	1,10	1,72	9,15	2,79
Verbrauch aller Abx (RDDs/100PT)	45,52	113,45	39,41	72,28	99,91	50,48
Relative Häufigkeit von VRE (%)	0,18	0,26	0,26	0,11	3,97	0,16
2014						
Verbrauch VRE-rel. Abx (RDDs/100PT)	1,43	3,38	1,39	2,09	12,24	2,96
Verbrauch aller Abx (RDDs/100PT)	45,34	110,24	40,34	81,61	101,52	49,62
Relative Häufigkeit von VRE (%)	0,49	0,08	0,44	0,43	1,61	0,18
2015						
Verbrauch VRE-rel. Abx (RDDs/100PT)	1,86	3,42	2,34	2,44	9,41	3,42
Verbrauch aller Abx (RDDs/100PT)	46,79	113,56	44,90	77,61	89,52	49,22
Relative Häufigkeit von VRE (%)	0,64	0,35	0,83	0,61	3,96	0,32
2016						
Verbrauch VRE-rel. Abx (RDDs/100PT)	1,75	3,89	3,21	2,42	10,81	3,88
Verbrauch aller Abx (RDDs/100PT)	37,58	118,14	44,37	76,45	84,38	52,45
Relative Häufigkeit von VRE (%)	0,87	0,65	0,66	0,14	3,49	0,35

Tabelle 1: Antibiotikaverbräuche in RDD pro 100 Patiententage und relative Häufigkeiten von VRE innerhalb der fünf Fachabteilungen mit den höchsten absoluten VRE-Fallzahlen. Der Verbrauch VRE-relevanter Antibiotika ist definiert als die Summe der Verbräuche derjenigen Substanzen, die spezifisch zur Therapie von VRE im Hause eingesetzt werden (Daptomycin, Tigecyclin, Doxycyclin, Minocyclin und Linezolid). Es zeigt sich nur im Bereich einer internistischen Abteilung eine positive Korrelation von Fallzahl und Antibiotikaverbräuchen über die Zeit (R²=0,711; p<0,05). Für andere Fachbereiche lassen sich keine signifikanten Zusammenhänge erkennen.

Die mediane Dauer bis zum VRE-Nachweis lag bei 12 Tagen nach stationärer Aufnahme. Zum Zeitpunkt der durchschnittlichen Liegedauer aller Patienten (7,11 Tage) waren bereits bei einem Drittel der 640 VRE-Fälle, VRE nachweisbar. Bis zum 17. Tag erfolgten 66,4% der VRE-Nachweise (Abb. 5). Patienten, die länger als 7,11 Tage hospitalisiert waren, hatten ein 28,6-fach höheres Risiko (RR; 95% CI: 21,12; 38,72) einen VRE zu erwerben als Patienten, die bis zur mittleren Verweildauer hospitalisiert waren.

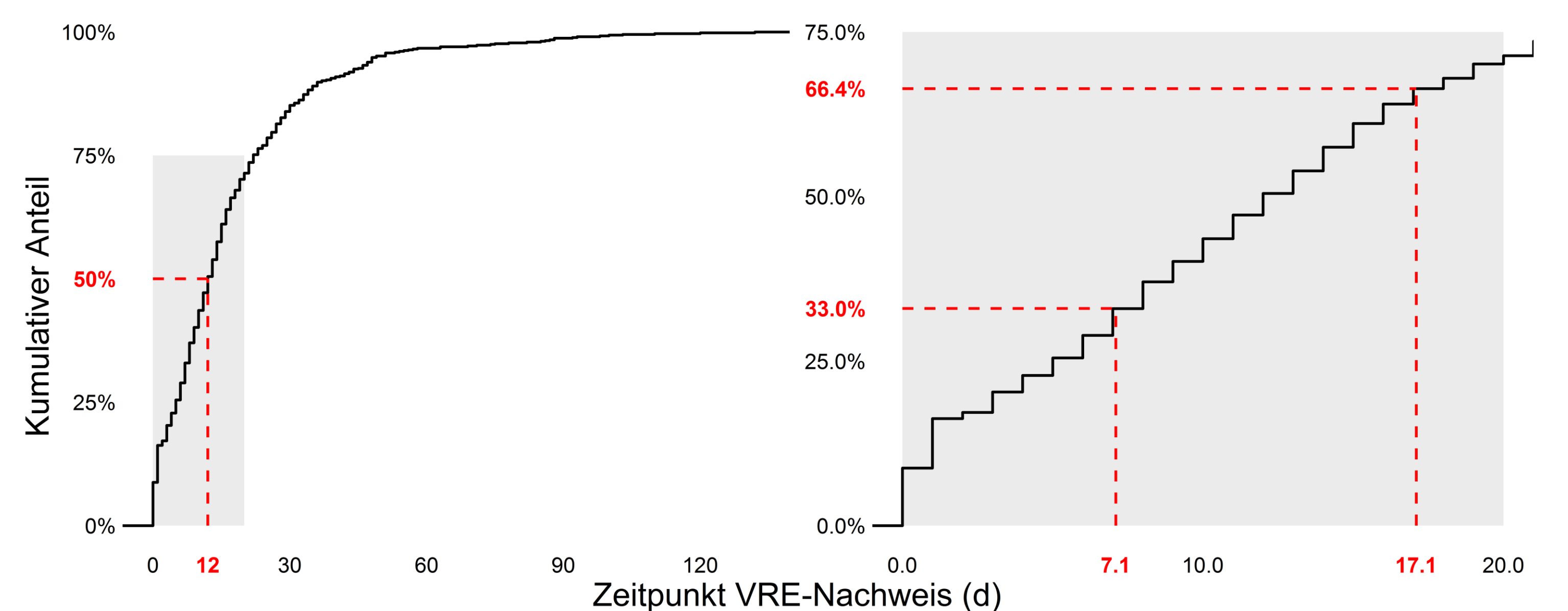


Abbildung 5: Kumulativer relativer Anteil der VRE-Fälle an allen VRE-Fällen zum Zeitpunkt des ersten VRE-Nachweises. Der mittlere Nachweiszeitpunkt für ambulante und nosokomiale Fälle lag bei 17,1 Tagen. Bis zum 12. Tag nach stationärer Aufnahme erfolgten 50% der Nachweise. In einem Drittel der Fälle fanden sich positive VRE-Proben bis zur mittleren Verweildauer.

Zusammenfassung

Über einen Zeitraum von sechs Jahren ließ sich ein Anstieg der VRE-Fallzahlen verzeichnen. Die meisten Fälle waren nosokomial und stellten Kolonisationen dar. Der relative Anteil von Infektionen zeigte sich hingegen über die Zeit abnehmend.

Patienten mit nosokomial erworbenen VRE (Besiedlung und/oder Infektion) waren signifikant kränker und länger hospitalisiert als die ambulanten VRE-Fälle. Die überdurchschnittliche Liegedauer erhöht das Risiko für den Erwerb von VRE.

Ob der zunehmende Gebrauch VRE-relevanter Antibiotika direkt auf den Anstieg von VRE-Fällen über den Zeitraum zurückzuführen ist, ließ sich im Rahmen dieser Analysen nicht zweifelsfrei klären.

Die in dieser Studie erhobenen Daten können für die Planung und Umsetzung von Maßnahmen der Eindämmung von MRE relevant sein.

