

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
und operative Intensivmedizin
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. H. Van Aken

**Infektionen und Keimspektrum nach einer Dekade der
Selektiven Darmdekontamination (SDD)
in der operativen Intensivmedizin**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von:

David, Andre
aus Emsdetten

2007

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. F. Hinder

2. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. A. W. Friedrich

Tag der mündlichen Prüfung: 15.05.2007

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
und operative Intensivmedizin
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. H. Van Aken

Referent: Prof. Dr. med. F. Hinder
Koreferent: Priv. Doz. Dr. med. A. W. Friedrich

Zusammenfassung

Infektionen und Keimspektrum nach einer Dekade
der Selektiven Darmdekontamination (SDD)
in der operativen Intensivmedizin

André David

Einführung: Pneumonie und Sepsis haben auf Intensivstationen hohe Morbiditäts- und Letalitätsraten. Die Elimination potentiell pathogener Mikroorganismen aus dem Gastrointestinaltrakt, zur Senkung der Infektionsraten, war Gegenstand vieler Studien. Eine Möglichkeit ist die von Stoutenbeek 1983 propagierte Selektive Darmdekontamination (SDD). Trotz des Nutzens von SDD besteht eine Kontroverse, ob SDD zu einer Verschlechterung der Resistenzlage und zu einer Überwucherung mit gram-positiven Mikroorganismen führt.

Ziel der Untersuchung: In dieser Studie sollten die Infektionsraten für die Pneumonie und die Sepsis, die mikrobielle Kolonisation und die Resistenzentwicklung gegen die für SDD verwendeten Antibiotika nach einer Dekade SDD auf der Intensivstation untersucht werden.

Methode: Die Untersuchung wurde als prospektive Follow-Up-Studie von Nov. 1995 bis Nov. 1997 durchgeführt. Alle Patienten mit einer Liegedauer von über 24 Stunden wurden erfasst. Daten zur Krankengeschichte, zu operativen und anderen therapeutischen Maßnahmen, Infektionen und mikrobiologischen Befunde und zur Antibiotikatherapie wurden anonymisiert in ein Erfassungssystem eingegeben und anschließend deskriptiv ausgewertet.

Ergebnisse: Die Pneumonieraten lagen im Vergleichszeitraum unter den Angaben in der Literatur. Es zeigte sich eine sinkende Wahrscheinlichkeit, unter SDD gram-negative Mikroorganismen nachzuweisen. Die Prävalenz der Sepsis zeigte weitgehende Übereinstimmung mit den in der Literatur angegebenen Infektionsraten. Für die Sepsis fanden wir hohe Nachweisraten von gram-positiven Bakterien. Gram-positive Mikroorganismen, die mit einer höheren Letalität vergesellschaftet sind, wie *S. aureus* und *Enterococcus* sp. fanden sich in unserer Untersuchung selten. Gram-negative Mikroorganismen wurden nur in Einzelfällen nachgewiesen. Der Vergleich der Erst- mit den Kontrolluntersuchungen zeigte eine bis zu 75%ige Reduktion der Nachweiswahrscheinlichkeit für Enterobacteriaceae. Die Nachweiswahrscheinlichkeit für gram-positive Kokken nahm im Vergleich um 49% zu. Für *S. aureus* zeigte sich jedoch eine Reduktion der Nachweiswahrscheinlichkeit von 85%. Es kam zu einer Halbierung der Nachweiswahrscheinlichkeit für Pilze. Wir fanden keine alarmierende Erhöhung der Resistenz unter den gram-negativen Krankheitserregern auf die für SDD verwendeten Antibiotika.

Schlussfolgerung: In der Untersuchung fanden wir unter SDD niedrige Raten der nosokomialen Pneumonie. Die Rate der Sepsis war vergleichbar mit den von anderen Arbeitsgruppen berichteten Daten. Gram-negative aerobe Mikroorganismen wurden nur noch in Einzelfällen isoliert. Eine klinisch relevante Überwucherung mit gram-positiven pathogenen Mikroorganismen konnten wir nicht feststellen.

Tag der mündlichen Prüfung: 15.05.2007

Inhaltsverzeichnis	Seite
I Einleitung	1
1 Infektionen auf der Intensivstation	1
1.1 Nosokomiale Infektionen	1
1.1.1 Definitionen der Pneumonie	1
1.1.2 Prävalenz und Prognose der Pneumonie	2
1.1.3 Definitionen der Sepsis	3
1.1.4 Prävalenz und Prognose der Sepsis	7
2 Selektive Darmdekontamination (SDD) bei Intensivpatienten	8
2.1 Das SDD-Konzept	8
2.2 Die Datenlage zu SDD	9
2.3 Die Kontroverse um SDD	11
3 Ziel der vorliegenden Untersuchung	13
II Patienten, Material und Methoden	14
1 Studienaufbau	14
2 Datenerfassungsprogramm	14
2.1 Der Fall	15
2.2 Mikrobiologie	15
2.3 Infektion	15
2.4 OP	15
2.5 Krankengeschichte (History)	16
2.6 Verlauf (Follow Up)	16
3 Daten	16
3.1 Diagnosen	16
3.2 Antibiotikatherapie	17
3.3 Verweilmaterial	17
3.4 Mikrobiologie	17
3.5 Infektionen	17
3.6 Weitere Daten	18

4	Patienten	18
5	Definitionen	18
5.1	Infektionsdiagnosen	18
5.1.1	Pneumonie	19
5.1.2	Sepsis	19
5.1.2.1	Primäre Sepsis (CDC)	19
5.1.2.2	Sekundäre Sepsis (CDC)	20
5.1.2.3	Sepsis nach Bone	20
5.2	Frühe Infektion / Späte Infektion	21
5.2.2	Frühe Infektion	21
5.2.3	Späte Infektion	21
5.3	Maßnahmenassoziierte Infektionsraten	21
5.4	Erreger	21
5.5	SDD-Regime	22
6	Auswertung und Statistik	22
III	Ergebnisse	24
1	Charakterisierung der Patienten	24
2	Infektionsdaten	29
2.1	Pneumonie	29
2.1.1	Prävalenz der Pneumonie	29
2.1.2	Liegedauer der Pneumoniepatienten	30
2.1.3	Beatmungsdauer der Pneumoniepatienten	31
2.1.4	Letalität der Pneumoniepatienten	32
2.1.5	Keimspektrum der Pneumonien	33
2.1.5.1	Tracheale Erregernachweise bei den Pneumoniepatienten	33
2.1.5.2	Ätiologisch relevante Pneumonieerreger	36
2.2	Bakteriämie/Sepsis	39
2.2.1	Primäre und sekundäre Sepsis nach CDC	39
2.2.1.1	Prävalenz der primären und sekundären Sepsis	39
2.2.1.2	Liegedauer bei primärer und sekundärer Sepsis	40
2.2.1.3	Beatmungsdauer bei primärer und sekundärer Sepsis	41
2.2.1.4	Letalität der primären und sekundären Sepsis	42
2.2.1.5	Erregerspektrum der Sepsis nach CDC	43
2.2.2	Sepsis nach Bone	46
2.2.2.1	Prävalenz der Sepsis	46

Inhaltsverzeichnis

2.2.2.2	Liegedauer der Sepsispatienten	46
2.2.2.3	Beatmungsdauer der Sepsispatienten	47
2.2.2.4	Letalität der Sepsispatienten	48
2.2.2.5	Ursachen der Sepsis nach Bone	49
2.2.2.6	Erregernachweis bei Sepsis nach Bone	51
3	Mikroflora	53
3.1	Erstuntersuchungen gegenüber Kontrolluntersuchungen	53
3.2	Resistenzentwicklung	63
3.2.1	Resistenz auf Cefotaxim	63
3.2.2	Resistenz auf Tobramycin	64
3.2.3	Resistenz auf Polymyxin E	65
IV	Diskussion	66
1	Allgemeine Daten und Erfassung	66
1.1	Studiendesign	66
1.2	Erfassungsprogramm	66
1.3	Definitionen	67
1.4	Daten und Auswertung	69
1.5	Demographie	69
2	Infektionsdaten	70
2.1	Pneumonie	70
2.1.1	Prävalenz und Letalität der Pneumonie	70
2.1.2	Keimspektrum und ätiologisch relevante Erreger	74
2.2	Sepsis	77
2.2.1	Prävalenz und Letalität der Sepsis	77
2.2.2	Erregernachweise und Ursachen der Sepsis	82
3	Mikroflora	85
3.1	Erregerspektrum	85
3.2	Resistenzentwicklung	89

Inhaltsverzeichnis

V	Zusammenfassung und Schlussfolgerung	91
VI	Literaturverzeichnis	93
VII	Danksagung	104
VIII	Lebenslauf	105

I Einleitung

1 Infektionen auf der Intensivstation

Kritisch kranke Patienten auf der Intensivstation haben ein deutlich erhöhtes Risiko, lebensbedrohliche Infektionen zu entwickeln. Die Arbeitsgruppe um Jean-Louis Vincent beschrieb 1995 im Rahmen der EPIC (European Prevalence of Infection in Intensive Care) Studie, dass von 10038 Patienten, die auf europäischen Intensivstationen an einem Stichtag behandelt wurden, fast 45% der Patienten an einer oder mehreren Infektionen litten. Bei über 20% der Patienten galten die Infektionen als auf der Intensivstation erworben (65). Die Arbeitsgruppe gab hier eine Rate von 47% Pneumonien, 18% Infektionen des unteren Respirationstraktes, 18% Infektionen des harnableitenden Systems und 12% gesicherte Bakteriämien zuzüglich 2% klinische Sepsis unter den Intensivpatienten an. Insbesondere die Pneumonie und die Bakteriämie/Sepsis haben auf den Intensivstationen hohe Morbiditäts- und Letalitätsraten (20; 44).

1.1 Nosokomiale Infektionen

1.1.1 Definitionen der Pneumonie

Für die Diagnosestellung einer Pneumonie wurden bis heute in der Literatur die Definitionen für nosokomiale Infektionen des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) von 1988 verwendet (21).

Die Diagnose einer Pneumonie konnte danach entweder rein klinisch oder unter Zuhilfenahme radiologischer Untersuchungen gestellt werden.

Zur klinischen Diagnosesicherung musste bei der physikalischen Thorax-Untersuchung ein pathologischer Befund erhoben und ein weiteres Kriterium, wie ein nachgewiesener pathogener Erreger, eine positive Blutkultur oder neu einsetzendes eitriges Sputum festgestellt werden.

Für die radiologisch gestützte Diagnosesicherung musste die Thorax-Röntgenuntersuchung einen neuen pathologischen Befund ergeben und ein weiteres Laborkriterium sollte erfüllt sein oder neu aufgetretenes eitriges Sputum nachgewiesen werden.

Aktuell wurden von der CDC neue Definitionen der im Krankenhaus erworbenen Pneumonien erstellt, die zwar noch nicht veröffentlicht sind, aber über die CDC abgerufen

werden können (<http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/nnis/NosInfDefinitions.pdf>). Mattner und Gastmeier beschrieben in ihren Empfehlungen zur Prävention nosokomialer Pneumonien im Jahr 2005 die wesentlichen Unterschiede zur alten Version von 1988 (39). Der Hauptunterschied besteht darin, dass in Zukunft eine Röntgenthoraxaufnahme zwingend zur Diagnosesicherung notwendig sein wird. Außerdem werden in den Richtlinien auch klinische Veränderungen wie ein höherer Sauerstoffbedarf oder eine intensivierete Beatmungssituation berücksichtigt.

In der überwiegenden Zahl der Untersuchungen zu nosokomialen Pneumonien wurde die beatmungsassoziierte Pneumonie definiert als Pneumonie, welche später als 48 Stunden nach Intubation und Etablierung der Beatmung beginnt. Dieser Zeitpunkt findet sich ebenso in einem viel beachteten Übersichtsartikel von Jean Chastre und Jean-Yves Fagon aus dem Jahr 2002 (9) sowie auch in den oben erwähnten aktuellen CDC Richtlinien.

In den neuen Definitionen der CDC wurde die nosokomiale Pneumonie des Weiteren über ihren Beginn charakterisiert: Die frühe Pneumonie (Early onset pneumonia) beginnt innerhalb der ersten vier Tage nach Krankenhausaufenthalt und wird meistens verursacht durch *M. catarrhalis*, *H. influenza* und *S. pneumoniae*. Für die späte Pneumonie (Late onset pneumonia) waren meistens gram-negative, aerobe Bakterien oder *S. aureus* verantwortlich (<http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/nnis/NosInfDefinitions.pdf>).

Zum Zeitpunkt dieser Erhebung lagen die aktuellen Definitionen noch nicht vor. Daher wurden die CDC-Definitionen von 1988 verwendet und der Zeitpunkt von 48 Stunden zur Unterscheidung der frühen und späten Pneumonien gewählt.

1.1.2 Prävalenz und Prognose der Pneumonie

Die Daten der bisher größten Erhebung zur Prävalenz von Infektionen auf europäischen Intensivstationen (EPIC-Studie, 1995) zeigten, dass von den 2064 Patienten, die an einer auf der Intensivstation erworbenen Infektion litten, annähernd 47% (967 Patienten) eine Pneumonie aufwiesen (65). Hinzu kamen noch 19% (368 Patienten) mit einer Infektion des unteren Respirationstraktes (Tracheobronchitis).

Die aufgrund der Schwere der Erkrankungen zunehmend notwendige mechanische Beatmung sowie das häufig etablierte invasive Überwachungsmonitoring bedeuten eine Verletzung der natürlichen Barrierefunktion des Körpers, welche zu einem gesteigerten Infektionsrisiko führt. Die Gruppe um Gastmeier und Mitarbeiter zeigte 1997 im Vergleich zweier vorliegender Prävalenzstudien von 1995 die Wichtigkeit einer maßnahmenassoziierten Betrachtung von Infektionsraten (23).

Die Arbeitsgruppe um Fagon errechnete im Jahr 1996 in einer Untersuchung mit 1118 Patienten eine Inzidenz der beatmungsassoziierten Pneumonie von 28% und eine Letalität von 53% (20).

Im Jahr 2002 wurde in einer Übersichtsarbeit von Chastre (9) die Letalität der VAP aus verschiedenen Studien zwischen 24% und 76% angegeben: Die höchste Letalität der beatmungsassoziierten Pneumonie fanden im Jahr 1987 Salata und Mitarbeiter bei der Untersuchung von 51 Patienten und gaben sie mit 76% an (50). In der Untersuchung von Deborah J. Cook im Jahr 1998 zeigte sich bei der Betrachtung von 1014 Patienten eine Inzidenz der Pneumonie von 18% und eine Letalität der Pneumonien Patienten von 24%, diese lag nicht signifikant über der Mortalität der Patienten ohne Pneumonie (20%) (10).

In den von Mattner und Gastmeier 2005 veröffentlichten Empfehlungen zur Prävention nosokomialer Pneumonien wurde die zusätzliche Letalität der Pneumonien Patienten mit 0 bis 35% angegeben (39). Eine nicht erhöhte attributive Letalität fand die Arbeitsgruppe um Rello und Mitarbeiter im Jahr 2002 in einer retrospektiven Kohortenstudie an 9080 Patienten. Es zeigte sich jedoch bei einer Pneumonierate von 9,3% der Patienten eine Verlängerung der Intensivtherapiedauer um 6,1 Tage und eine deutlich verlängerte Beatmungszeit (46). Die Arbeitsgruppe um Rosenthal und Mitarbeiter zeigte im Jahr 2003 in einer prospektiven Untersuchung in Argentinien eine attributive Letalität der beatmungsassoziierten Pneumonie von 35% und eine Verlängerung der Krankenhausaufenthaltsdauer um 10 Tage (49). Ähnliche Ergebnisse fand auch 2004 die Arbeitsgruppe von Erbay und Mitarbeiter, die retrospektiv für die Jahre 2000 bis 2002 die gleiche Letalität, jedoch bei einer geringeren Verlängerung der Verweildauer auf der Intensivstation von 5,5 Tagen, zeigten (19).

Im Jahr 2005 zeigten Gastmeier und Mitarbeiter in einer weiteren Auswertung des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) an fast 900000 Intensivpatienten für Deutschland eine Letalität von 9% für die Ventilator-Assoziierte-Pneumonie (VAP) und von annähernd 11% für die primäre Sepsis (nach CDC). Die Gruppe errechnete weiterhin, dass in ca. 2400 Fällen pro Jahr in Deutschland die erworbene Pneumonie oder die primäre Sepsis (nach CDC) die direkte Todesursache auf der Intensivstation ist (24).

1.1.3 Definitionen der Sepsis

Schon von Hippokrates (ca. 460-370 v. Chr.) wurde das Wort Sepsis verwandt. Es leitet sich von dem griechischen σήπω ("faul machen") ab. Im Jahr 1914 legte Hugo Schottmüller (1867-1936) den Grundstein für eine moderne Sepsisdefinition. Er definierte: „Eine Sepsis

liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden." (54)

Garner und Mitarbeiter veröffentlichten 1988 die Definitionen der CDC für nosokomiale Infektionen (21). Hier wurde zwischen einer primären und sekundären Sepsis unterschieden. Diese Definitionen sind bis heute gültig.

Eine primäre Sepsis wurde diagnostiziert, wenn die kulturelle Isolierung eines pathogenen Erregers aus einer Blutkultur gelang und der Erreger in keinem Zusammenhang mit einer Infektion in anderen Körperbereichen stand.

Weiterhin konnte eine primäre Sepsis diagnostiziert werden, wenn entweder Fieber ($>38^{\circ}\text{C}$), Schüttelfrost oder eine Hypotonie vorlagen und mindestens ein weiteres der folgenden Kriterien erfüllt war:

- Es gelang die kulturelle Isolierung eines Erregers der normalen Hautflora aus zwei Blutkulturen, welche getrennt voneinander entnommen wurden, und der Erreger stand in keinem Zusammenhang mit einer Infektion in anderen Körperbereichen.
- Es gelang eine kulturelle Isolierung eines Erregers der normalen Hautflora aus Blutkulturen bei Patienten mit intravasalem Zugang und der behandelnde Arzt verordnete eine antimikrobielle Therapie gemäß Antibiogramm, oder:
- Es fand sich ein positiver Antigen-Test im Blut, wobei der Erreger in keinem Zusammenhang mit einer Infektion in anderen Körperbereichen stand.

Eine klinische Sepsis nach den Definitionen der CDC lag vor, wenn ein Patient ohne weitere erkennbare Ursache entweder Fieber ($>38^{\circ}\text{C}$), eine Hypotension (RR syst. $< 90\text{mmHg}$) oder eine Oligurie ($< 20\text{ml/h}$) entwickelte und alle weiteren Kriterien erfüllt waren:

- Es wurde keine Blutkultur durchgeführt oder es wurden keine pathogenen Erreger bzw. kein Antigen nachgewiesen.
- Es zeigte sich keine Infektion einer anderen Körperregion und
- Der behandelnde Arzt begann eine Therapie gegen die Sepsis.

Eine sekundäre Bakteriämie wurde diagnostiziert, wenn in einer Blutkultur ein Erreger isoliert wurde, der in anderen Körperbereichen schon eine Infektion verursacht hat (21).

Im Jahr 1989 wurde von dem US-amerikanischen Intensivmediziner Roger C. Bone (1941-1997) eine wegweisende Sepsisdefinition formuliert: "Sepsis ist definiert als eine Invasion von Mikroorganismen und/oder ihrer Toxine in den Blutstrom zusammen mit der Reaktion des Organismus auf diese Invasion" (3). Dieser Ansatz war die Grundlage für eine klinische Sepsisdiagnose, die nicht mehr den Nachweis eines pathogenen Erregers im Blut in den

Vordergrund stellte. Die Vertreter des American College of Chest Physicians (ACCP) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM) formulierten 1992 auf ihrer Konsensuskonferenz unter dem Vorsitzenden Roger C. Bone eine bis heute gültige Sepsisdefinition (2). Im Mittelpunkt dieser Definition steht die systemisch inflammatorische Körperreaktion (SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome).

Ein SIRS wird diagnostiziert, wenn zwei der folgenden Bedingungen erfüllt sind:

- Herzfrequenz > 90 / min
- Tachypnoe > 20 / min oder $pCO_2 < 32$ mmHg
- Leukozytenzahlen > 12000 Zellen/ mm^3 oder < 4000 Zellen/ mm^3 oder $> 10\%$ unreife Formen
- Körpertemperatur $> 38^\circ C$ oder $< 36^\circ C$

Die Diagnose Sepsis kann gestellt werden, wenn das SIRS ursächlich auf eine Infektion oder dem Nachweis eines pathogenen Erregers im Blut zurückgeführt werden kann.

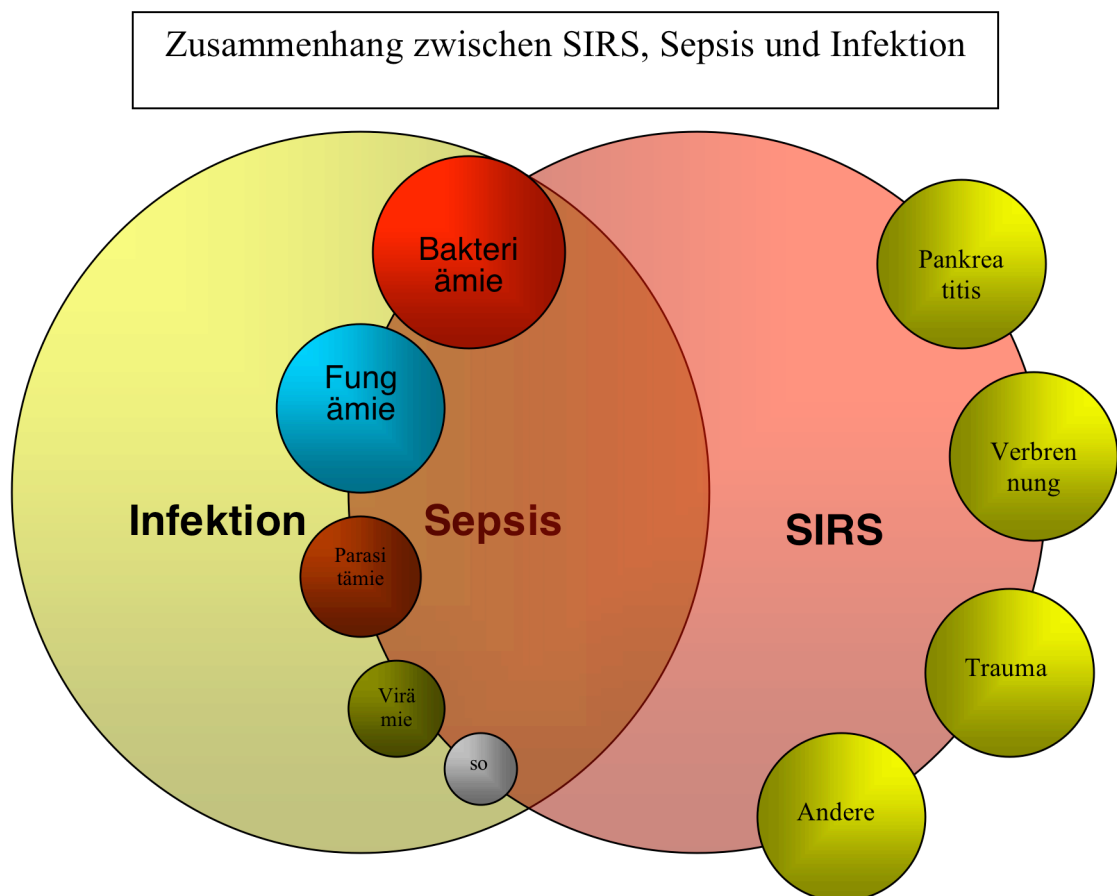


Abbildung 1: Zusammenhang zwischen SIRS, Sepsis und Infektion nach der Definition des ACCP/SCCM Consensus Conference Committee von 1992, hier Sepsis nach Bone genannt (2).

Eine Schweregradsteigerung der Sepsis in dieser Definition war die schwere Sepsis (Severe Sepsis), welche diagnostiziert wird, wenn zu der Sepsis eine Organdysfunktion, eine Hypoperfusion oder eine Hypotension festgestellt wird (2).

Die nächste Schweregradsteigerung war der septische Schock (Septic Shock). Dieser wurde diagnostiziert, wenn trotz adäquater Volumentherapie eine Organminderperfusion fortbesteht und die Patienten gegebenenfalls Vasopressoren erhalten mussten (2).

Insgesamt wurde diese Definition häufig in der Literatur verwendet, galt jedoch als zu sensitiv und zu wenig spezifisch (37, 63).

Im Jahr 2003 wurde eine neue Definition der Sepsis, der schweren Sepsis und des septischen Schocks veröffentlicht. Die 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference hat es sich zur Aufgabe gemacht, einen neuen Katalog diagnostischer Kriterien für die Sepsis zu entwickeln (34). Nach diesem neuen Katalog sollen neben einer dokumentierten oder vermuteten Infektion noch einige der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- Allgemeine Variablen (Körpertemperatur, Herzfrequenz, Atemfrequenz, mentaler Status, Flüssigkeitsbilanz, Blutzucker)
- Inflammatorische Variablen (Leukozytenzahlen, Differenzialblutbild, C-reaktives Protein, Procalcitonin)
- Hämodynamische Variablen (Hypotension, gemischt-venöse Sättigung, Herzindex)
- Variablen der Organdysfunktion (Hypoxämie, Oligurie, Serumkreatinin, Blutgerinnung, Ileus, Thrombozytopenie, Serumbilirubin)
- Variablen der Organminderperfusion (Serumlaktat, Kapillarfüllung).

Das PIRO-System (**P**redisposing conditions, **I**nfection, host **R**esponse, **O**rgan dysfunktion) soll ähnlich wie das TNM-System bei Tumorerkrankungen eine systematische Klassifizierung der Patienten nach Vorerkrankungen, Art und Ausmaß von Schädigung und Antwort sowie begleitender Organdysfunktion ermöglichen (34). Durch dieses System soll sowohl der Komplexität des septischen Geschehens wie auch der Variabilität der Patientenreaktionen Rechnung getragen werden.

Die folgende Tabelle zeigt einen Überblick über die Basiselemente des PIRO-Systems, modifiziert nach S.M. Opal (42). (vergl. Tab.1)

P	Prädisponierende Faktoren	<p>Angeboren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genetische Polymorphismen • Defekte der für die Immunantwort verantwortlichen Gene, die die angeborene Immunantwort beeinflussen • Gerinnungssystem • Komplementrezeptoren • Toll-like-Rezeptoren • Intrazelluläre Signaltransduktion <p>Erworben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbrennungen • Trauma • Erworbene Immundefizienz
I	Infektion	<ul style="list-style-type: none"> • Lokalisation • Quantität • Intrinsische Virulenz • Lokale kontra systemische Infektion (je nach spezifischem mikrobiologischen Pathogen)
R	Antwort (Response)	<ul style="list-style-type: none"> • Unterschiedliche Antworten des Körpers aufgrund von Hyperreagibilität kontra Hyporeagibilität - Immunsuppression <p>Antwortmodifizierende Faktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alkohol • Alter • Geschlecht • Ernährungszustand • Diabetes • Andere Vorerkrankungen • Physiologischer Status des Patienten
O	Organdysfunktion	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl • Schwere und • Struktur der Organdysfunktion als Antwort auf die systemische Infektion • Primäre kontra sekundäre Organschädigung • Organschädigung aufgrund der Sepsis oder vorbestehende Organschädigungen

Tabelle 1: Basiselemente der PIRO-Klassifikation (42)

1.1.4 Prävalenz und Prognose der Sepsis

In einer aktuellen Studie untersuchte die Arbeitsgruppe von Brunkhorst und Mitarbeitern im Jahr 2004 die Prävalenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks auf Intensivstationen in Deutschland (6). Ergebnis dieser repräsentativen Schätzung bei 3877 Patienten war eine Infektionsrate von 34,7%. 11,4% galten als auf der Intensivstation erworben. Die Rate der Sepsis betrug nach der Definition der ACCP/SCCM Konsensus-

Konferenz 12%, hinzu kamen noch 11% schwere Sepsis und septischer Schock. Das bedeutet, dass in Deutschland jährlich 110 von 100.000 Einwohnern an einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock erkranken.

Als häufigster Fokus der septischen Erkrankung wurde in 63% eine Atemwegsinfektion gefolgt von einer intraabdominellen Infektion (25,3%) angegeben.

Die Arbeitsgruppe stellte weiterhin fest, dass bei den Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock in 35,4% eine ambulant erworbene Infektion und bei weiteren 19,8% eine außerhalb der Intensivstation erworbene Infektion zugrunde lag.

In der Untersuchung wurde für die schwere Sepsis und den septischen Schock auf der Intensivstation eine Letalität von 47% und im Krankenhaus eine Letalität von 54% angegeben. Zusätzlich verstarben noch 20% der Patienten mit Sepsis. Die sich hieraus ergebende Zahl von ca. 60000 Todesfällen pro Jahr bedeutet, dass septische Erkrankungen die dritthäufigste Todesursache in Deutschland sind (6).

2 Selektive Darmdekontamination (SDD) bei Intensivpatienten

2.1 Das SDD-Konzept

Für die Entwicklung von auf der Intensivstation erworbenen Infektionen ist zu beachten, dass die kritisch kranken Patienten einer großen Anzahl möglicher pathogener Mikroorganismen ausgesetzt sind. Als ursächlich hierfür sahen Daschner und Mitarbeiter schon im Jahr 1982 sowohl das spezielle Keimspektrum im Krankenhaus und insbesondere auf der Intensivstation wie auch die eigene Mikroflora der Patienten an (12). Aus dieser Tatsache ist zu folgern, dass zur Expositionsprophylaxe die Beachtung strikter Hygienemaßnahmen nicht alleine ausreichend ist.

Schon in den frühen 70er Jahren wurde von Johanson und Mitarbeitern die Kolonisation des Oropharyngealtraktes durch gram-negative Mikroorganismen mit einer Verlängerung des Krankenhausaufenthalts und einer gehäuften Entwicklung tiefer Atemwegsinfektionen in Verbindung gebracht (28, 29). Seit dieser Zeit wurde der Gastrointestinaltrakt zunehmend als Reservoir für potentiell pathogene Mikroorganismen angesehen. Die Arbeitsgruppe um Marshall und Mitarbeiter machte Mitte der 80er Jahre dieses Keimreservoir für die Entstehung des Multiorganversagens mitverantwortlich (7, 38).

Seit dieser Zeit war die Elimination dieser potentiell pathogenen Mikroorganismen Gegenstand vieler Untersuchungen und Studien.

Als Möglichkeit gilt das Regime der Selektiven Darm Dekontamination (SDD). Hierbei erhalten alle Patienten mit einer Liegedauer von mehr als 24 Stunden das von Stoutenbeek und Mitarbeitern 1983 propagierte PTA-Regime, bestehend aus topisch appliziertem, nicht resorbierbarem Polymyxin E, Tobramycin und Amphotericin B. Die Patienten erhalten zusätzlich systemisch ein Cephalosporin der dritten Generation für die ersten vier Tage, um die früh erworbenen oder schon bestehenden Pneumonien zu kontrollieren. Die topische Applikation der Antibiotika hat ihren Sinn besonders in der Verhinderung der Kolonisation des Oropharynx mit gram-negativen Mikroorganismen und Pilzen, die bei beatmeten Intensivtherapiepatienten zu einer sekundären Kolonisation des unteren Respirationstraktes und dort zu schweren Pneumonien führen kann (57).

2.2 Datenlage zu SDD

Die erste klinische Studie in einer homogenen Gruppe von Polytraumapatienten wurde von der Gruppe um Stoutenbeek im Jahr 1984 vorgelegt und zeigte eine um 16% niedrigere Infektionsrate als in der retrospektiven Kontrollgruppe (58).

In den folgenden Jahren wurden zahlreiche klinische Studien zu SDD durchgeführt, jedoch wird die prophylaktische und mehr noch die topische Applikation von antimikrobiellen Chemotherapeutika seit dieser Zeit in der Literatur sehr kontrovers diskutiert.

Eine im Jahr 1998 von D'Amico und Mitarbeitern veröffentlichte Metaanalyse mit 5727 Patienten zeigte den deutlichen Nutzen von SDD für Intensivpatienten. Es wurde sowohl eine Senkung der Pneumonierate (OR: 0,35; 0,29-0,41) als auch der Mortalität (OR: 0,8; 0,69-0,93) gezeigt, wenn sowohl die systemische als auch die topische Prophylaxe verabreicht wurde. In einer Analyse der Subgruppen zeigte sich der größte Nutzen von SDD für operative Patienten. Hier wurde sowohl die Pneumonierate als auch die Bakteriämierate deutlich gesenkt (11).

Eine weitere Metaanalyse von Nathens aus dem Jahr 1999 zeigte eine Letalitätssenkung besonders für operative Intensivpatienten, die sowohl die systemische als auch die topische Prophylaxe erhielten (OR: 0,60; 0,41-0,88). Auch im Kollektiv der internistischen Patienten wurde die Pneumonierate gesenkt, eine Reduktion der Letalität war für internistische Intensivpatienten jedoch nicht nachweisbar. Ein Fehler in der Durchführung der Studien an internistischen Patienten konnte von den Autoren nicht detektiert werden. Die Arbeitsgruppe

empfahl SDD schlussfolgernd für ein Patientenkollektiv mit hohen Raten von nosokomialen Infektionen und eine hierdurch verschlechterte Prognose (40).

Beide oben genannten Metaanalysen zeigten eine Überlegenheit der systemischen in Kombination mit einer topischen Prophylaxe gegenüber der rein topischen Applikation (11, 40).

Diese Metaanalysen (11, 40) standen weiterhin im Fokus der Wissenschaftler. So wurde von Ebner und Mitarbeitern (17) 2000 kritisiert, dass eine nur als Abstrakt veröffentlichte Studie in die Metaanalyse von D'Amico und Mitarbeitern (11) eingeschlossen wurde. Zum anderen wurde die methodische Qualität in einigen Studien bemängelt (4, 60). So zeigten van Nieuwenhoven und Mitarbeiter im Jahr 2001, dass in Studien mit geringer methodischer Qualität der positive Effekt von SDD überschätzt wird (60). In einem weiteren Kommentar beschreibt dieselbe Gruppe jedoch, dass auch bei der Betrachtung der Studien mit hoher methodischer Qualität die Inzidenz der Pneumonien durch SDD annähernd halbiert wurde (61).

Im Jahr 2002 konnte die Gruppe von Krueger und Mitarbeitern in einer großen, prospektiven und randomisierten Doppelblindstudie an 546 Intensivpatienten über die prophylaktische systemische und topische Antibiotikaapplikation sowohl eine signifikante Reduktion der Pneumonie- (6 gegenüber 29; $p = 0,007$) und Bakteriämierate (14 gegenüber 36; $p = 0,007$) als auch eine Verringerung des Risikos für ein schweres Organ-Dysfunktionssyndrom nachweisen. Darüber hinaus zeigte die Arbeitsgruppe eine signifikante Mortalitätssenkung bei Patienten mit einem APACHE II-Score zwischen 20-29 Punkten bei Aufnahme auf die Intensivstation (OR: 0,508; 0,295-0,875). Sie empfahlen schlussfolgernd einen restriktiven, kontrollierten Gebrauch der Prophylaxe bei einem gut definierten Patientengut mittlerer Krankheitsschwere (31).

In der bis dahin größten veröffentlichten Studie an 934 internistischen und operativen Intensivpatienten konnte die Gruppe um Evert de Jonge im Jahr 2003 eine signifikante Reduktion der Mortalität auf der Intensivstation nachweisen (OR: 0,65; 0,49-0,85, $p = 0,002$). Die Krankenhausmortalität wurde von 31% in der Placebogruppe auf 24% in der SDD-Gruppe gesenkt (OR: 0,78; 0,63-0,96, $p = 0,02$). Dieser Effekt galt sowohl für operative als auch für internistische Patienten. Ebenso zeigte sich in der Behandlungsgruppe eine kürzere Intensivaufenthaltsdauer und ein gesenkter Verbrauch von systemischen Antibiotika im Vergleich zur Kontrollgruppe (13). Darüber hinaus zeigte dieselbe Arbeitsgruppe eine deutlich gesenkte Rate an multiresistenten gram-negativen Bakterien in der Behandlungsgruppe. Die Kolonisation mit gram-negativen aeroben Stäbchenbakterien mit

Resistenzen gegen Imipenem, Ceftazidim, Ciprofloxacin, Tobramycin oder Polymyxin E zeigte sich zu 16% in der SDD-Gruppe verglichen mit 26% in der Kontrollgruppe (RR 0,6; 0,5-0,8). Dies führte die Arbeitsgruppe darauf zurück, dass annähernd alle aeroben gram-negativen Stämme für die Kombination aus Tobramycin und Polymyxin E sensibel waren und sie daher durch die hohen intraluminären Konzentrationen im Darm eradiziert wurden, bevor sich Resistenzen entwickeln konnten (14).

In der aktuellsten Metaanalyse zeigten Liberati und Mitarbeiter 2004, dass es der Behandlung von fünf Patienten mit topischer und systemischer Prophylaxe bedarf, um eine Infektion des Respirationstrakts zu vermeiden. Verwendet man lediglich die topische Applikation, müssen acht Patienten behandelt werden. Ein Effekt auf die Mortalität ließ sich bei rein topischer Verabreichung nicht nachweisen. Wurde aber zusätzlich die systemische Prophylaxe für vier Tage verwendet, errechnet die Arbeitsgruppe, dass man durch die Behandlung von 21 Patienten den Tod eines Patienten verhindern kann (OR: 0,78; 0,68-0,89) (35).

2.3 Die Kontroversen um SDD

Trotz des nachgewiesenen Nutzens von SDD besteht weiterhin eine kontroverse Diskussion, ob die prophylaktische systemische und topische Verabreichung von antimikrobiellen Chemotherapeutika zu einer Steigerung der Resistenzlage und zu einer klinisch relevanten Überwucherung mit gram-positiven Mikroorganismen führt. Dieses befürchteten Ebner und Mitarbeiter in einer Arbeit aus 2000 und forderten daher, u. a. die Resistenzentwicklung unter SDD über einen langen Zeitraum zu überwachen und für zukünftige Untersuchungen die Endpunkte Mortalität, Resistenzentwicklung und Kosten festzulegen (27).

Im Jahre 2003 berichtete Kollef in einem Übersichtsartikel (30) über Studien, bei denen es unter SDD zu einer deutlichen Zunahme von Staphylokokken-Pneumonien gekommen war (5, 22) und von einer Studie, bei der unter SDD die Pneumonien durch Acinetobacterstämmen zunahmen, ohne dass dies jedoch spezifisch auf SDD zurückgeführt werden konnte (17).

In weiteren Studien wurde auch über eine Zunahme von MRSA-Nachweisen berichtet, so bei Garcia und Mitarbeitern 1998 (51) und bei Verwaest und Mitarbeitern 1997 (62), die auch über eine deutliche Steigerung der tobramycinresistenten Enterobacteriaceae berichteten.

In einem im Jahr 2000 erschienenen Übersichtsartikel kritisierte die Arbeitsgruppe um Bonten neben der schon erwähnten Resistenz- und Selektionsproblematik auch die Methodik der bis dahin durchgeführten 27 prospektiven, randomisierten Studien zu SDD. So führte die Gruppe die Schwankung der Prävalenz der beatmungsassoziierten Pneumonie zwischen 5% und 85%

je nach Untersuchung auf zu unterschiedliche Studienpopulationen und eine sehr große Variabilität in der Diagnosesicherung zurück (4).

Das Regime der selektiven Darmdekontamination beruht auf vier Säulen: erstens den optimalen Hygienestandards, zweitens einem adäquaten mikrobiologischen Monitoring, drittens der topischen Applikation von Antibiotika und Antimykotika und viertens der kurzzeitigen systemischen Antibiotikaphylaxe. Die Gruppe um Bonten und Mitarbeiter gab in dem erwähnten Übersichtsartikel besonders diese „optimalen Hygienestandards“ als unbekannte Größe in nahezu allen veröffentlichten Untersuchungen an (4).

In den letzten Jahren befassten sich drei Arbeitsgruppen mit der Entwicklung der Resistenzlage unter SDD.

In der Untersuchung der Arbeitsgruppe um Krueger im Jahr 2002 wurden im Vergleich zur Basisuntersuchung vor Studienbeginn deutlich weniger gram-negative und gram-positive Erreger im Trachealsekret der Therapiegruppe nachgewiesen. Es wurden jedoch in der Therapie- und in der Kontrollgruppe mehr Pilze als in der Basisuntersuchung isoliert. Einen Unterschied beider Gruppen bezüglich der Isolation resistenter Erreger fand die Arbeitsgruppe in allen routinemäßig durchgeführten Abstrichen nicht. Es wurden jedoch in beiden Gruppen im Vergleich zur Basisuntersuchung sowohl mehr koagulasenegative Staphylokokken (KNS), welche auch eine zunehmende Oxacillinresistenz boten, als auch mehr Ciprofloxacin- und Gentamycin-resistente Enterococcus sp. nachgewiesen (31).

In der Erhebung von de Jonge (2003) fanden sich in der SDD-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich weniger *P. aeruginosa* Stämme mit Resistenzen auf Ceftazidim (RR: 0,2; 0,04-0,8), Ciprofloxacin (RR: 0,1; 0,01-0,6) und Imipenem (RR: 0,1; 0,01-0,5). Außerdem wurden in der SDD-Gruppe weniger andere gram-negative Bakterien mit Resistenzen gegenüber Ciprofloxacin (RR: 0,3; 0,1-0,6), Imipenem (RR: 0,1; 0,01-0,8) und Tobramycin (RR: 0,4; 0,3-0,7) als in der Kontrollgruppe isoliert. Die Rate an vancomycinresistenten Enterokokken (VRE) war in beiden Gruppen annähernd gleich gering (1,1% für die SDD-Gruppe und 1,3% für die Kontrollgruppe). Oxacillinresistente *S. aureus* (MRSA) wurden im Untersuchungszeitraum nicht nachgewiesen (13).

Die Arbeitsgruppe von Leone und Mitarbeitern veröffentlichte im Jahr 2003 eine retrospektiv durchgeführte Langzeituntersuchung. Es wurden 360 Polytraumapatienten der vergangenen sechs Jahre mit einer randomisierten Kontrollgruppe verglichen. In der SDD-Gruppe wurden signifikant weniger gram-negative Bakterien isoliert (SDD-Gruppe: N=939, 29%; Kontrollgruppe: N=3182, 55%; $p < 0,0001$). Es konnten jedoch in der SDD-Gruppe mehr gram-positive Kokken relativ zur Gesamtzahl positiver Befunde nachgewiesen werden (SDD-

Gruppe: N=2286, 70%; Kontrollgruppe: N=2461, 73%). Die absolute Anzahl der Nachweise von gram-positiven Kokken unterschied sich jedoch nicht zwischen den beiden Gruppen. Die Arbeitsgruppe fand aber signifikant mehr Nachweise von oxacillinresistenten *S. epidermidis* (MRSE) unter den SDD-Patienten (SDD-Gruppe: N=291, 76%; Kontrollgruppe: N=201, 63%; $p < 0,01$). Dieser Effekt zeigte sich nicht bei den MRSA. Gleichwohl wurden mehr *S. aureus* Stämme mit Resistenzen gegen alle Aminoglycoside bei den SDD-Patienten isoliert (SDD-Gruppe: N=123, 28%; Kontrollgruppe: N=122, 17%; $p < 0,05$). Die Arbeitsgruppe hielt schlussfolgernd regelmäßige mikrobiologische Untersuchungen mit Resistenztestungen auf den Stationen, die SDD verwenden, für unverzichtbar, da die Resistenzen gegen die verwendeten Substanzen die Sicherheit von SDD begrenzen (33).

3 Ziel der vorliegenden Untersuchung

Neben den mittlerweile unbestrittenen Effekten von SDD auf die Infektionsraten und die Mortalität auf Intensivstationen bestehen weiterhin Bedenken bezüglich der Entwicklung von Resistenzen und bezüglich der Überwucherung mit gram-positiven Mikroorganismen auf Stationen, die SDD einsetzen (17).

Bis heute sind wenige Daten über die Epidemiologie der Pneumonie und der Sepsis und die mikrobielle Kolonisation nach Langzeitanwendung von SDD verfügbar.

In dieser Studie sollten die Infektionsraten für die Pneumonie und die Sepsis, die mikrobielle Kolonisation und die Resistenzentwicklung gegen die für SDD verwendeten Antibiotika nach einer Dekade selektiver Darmdekontamination auf zwei operativen Intensivstationen einer deutschen Universitätsklinik untersucht werden.

II Patienten, Material und Methoden

1 Studienaufbau

Die Untersuchung wurde als prospektive Follow-Up-Studie von November 1995 bis November 1997 auf den Intensivtherapiestationen der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. H. Van Aken) der medizinischen Einrichtungen der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster durchgeführt.

Täglich wurden auf den Stationen die Patienten registriert und die Daten aus den Tageskurven, Verordnungsbögen, Pflegeberichten, Laborbögen sowie relevante mikrobiologische und radiologische Befunde in einem speziell modifizierten Computerprogramm erfasst und aktualisiert.

Zur Evaluierung der zu erfassenden Daten und zur Anpassung des Erfassungsprogramms wurde eine Vorstudie von Juli bis Oktober 1995 vorangestellt.

2 Datenerfassungsprogramm

Zur Datenerfassung diente ein Programm der Firma K&L Konzepte GmbH, welches in der Vorstudie genauer unseren Anforderungen angepasst wurde. HyBase 4.1 ist nach Angaben des Herstellers ein Softwaresystem auf der Basis einer Microsoft® Access Datenbank, das für verschiedene Aufgaben innerhalb des Qualitätsmanagements, der Krankenhaushygiene und des Infektionspräventionsmanagements geeignet ist (K&L-Handbuch).

Das Datenkonzept von HyBase 4.1 beruhte auf einer Patientenerfassung auf verschiedenen Dokumentationsebenen, wobei fünf Ebenen untereinander kommunizieren und sich auf identische Auswahlkataloge beziehen, was eine eindeutige Eingabe mit konstanter Schreibweise deutlich vereinfacht. Grundlage ist der „Fall“, auf den sich alle anderen Dokumentationsebenen beziehen.

Im Rahmen der Vorstudie über vier Monate war es meine Aufgabe, das Programm auf verschiedene Fragestellungen, die von drei unterschiedlichen Arbeitsgruppen bearbeitet

wurden, anzupassen. Dieses geschah in enger Zusammenarbeit mit den Mitarbeitern der Firma K&L Konzepte GmbH, welche die entsprechenden Programmierungen an Datenbank und Erfassungssystem nach unseren Vorgaben vornahm. Nachdem das Programm für die verschiedenen Fragestellungen vorbereitet war, gehörte es vor Beginn der Erhebung zu meinen Aufgaben, die entsprechenden Mitarbeiter der drei Arbeitsgruppen in das Erfassungsprogramm einzuweisen und weitere sich ergebende Fragestellungen in das Programm einzuarbeiten.

Die Struktur der Eingabemasken soll im Folgenden kurz erläutert werden.

2.1 Der Fall:

Die Patienten wurden nach stationären Aufenthalten getrennt als Fälle dokumentiert und mit einer fortlaufenden Patientenidentifikationsnummer versehen. Über das Aufnahme- und Entlassungsdatum wurde die Liegedauer und über das Geburtsjahr das Alter der Patienten erfasst und war statistisch auswertbar.

2.2 Mikrobiologie:

Die erste Dokumentationsebene erfasste die mikrobiologischen Daten des Falles. Eingegeben wurden hier das Material, das Abnahmedatum, das Erregerspektrum mit Antibiogramm und statistische Merkmale wie Erst-, Kontroll- und Routineuntersuchung. Für eine vollständige Übersicht wurden sowohl positive als auch negative Befunde erfasst. Auch die serologischen Untersuchungen wurden auf dieser Ebene festgehalten. Durch diese Eingaben waren Aussagen über Erreger- und Resistenzentwicklungen möglich.

2.3 Infektion:

Die zweite Dokumentationsebene diente der Infektionserfassung und enthielt Art, Zeitpunkt und Dauer der Infektion. Als Grundlage dienten hier die CDC-Kriterien für Infektionen. Eine Klassifizierung nach fraglicher und gesicherter Infektion war hier möglich, und es wurden Querverbindungen zu den mikrobiologischen Untersuchungen hergestellt.

2.4 OP:

Die dritte Ebene erfasste Operationen, die direkt vor Aufnahme und während des Aufenthaltes der Patienten durchgeführt wurden. Um auf eine ausreichende Fallzahl zurückgreifen zu können, wurden hier die Eingriffe nur nach Fachbereichen und nach geplanter oder Notfalloperation differenziert. Auch auf dieser Ebene ließen sich Verbindungen zu entnommenen mikrobiologischen Proben herstellen.

2.5 Krankengeschichte (History):

Die vierte Dokumentationsebene enthielt Informationen, die vor und während des Aufenthalts des Patienten von Bedeutung waren. Untergliedert wurde hier in fünf Teilbereiche. Im ersten wurden Risikofaktoren und anamnestische Daten erfasst. Der zweite Teilbereich enthielt die Diagnosen, die der Grund für die stationäre Aufnahme waren in einem Katalog übergeordneter Diagnosen. Im dritten Bereich wurde die Therapie festgehalten, z.B. operative Maßnahmen. Der vierte Teilbereich enthielt die Antibiotikatherapie. Weitere Medikamentengruppen wurden im „Follow Up“ erfasst. In den fünften Teil wurden die Verweilmaterialien aufgenommen.

2.6 Verlauf (Follow Up):

Die fünfte Dokumentationsebene erlaubte eine Dokumentation entlang einer Zeitachse, auf der im 24 Stundenrhythmus wichtige Sachverhalte erfasst wurden und in der Auswertung zueinander in Beziehung gesetzt werden konnten. Für unsere Erfassung entwickelten wir drei Verlaufsbeobachtungen. Im ersten wurden Liegetage der intravasalen Katheter und Endotrachealtuben/Trachealkanülen sowie deren Wechsel festgehalten. Die zweite Verlaufsbeobachtung diente der Erfassung von Pneumonierisikofaktoren. Das dritte „Follow Up“ diente zur Dokumentation von Infektionszeichen.

3 Daten

Die erfassten Daten werden im Folgenden erläutert.

3.1 Diagnosen

Die Diagnosen dienten zur Klassifizierung der Patienten. Es wurde ein Katalog zur Anamnese- und Risikoerfassung angelegt, wobei besonderer Wert auf infektiologisch relevante Parameter gelegt wurde, wie z.B. vorausgegangene Krankenhaus- oder Intensivaufenthalte oder bereits bestehende Infektionen.

Im Katalog der Aufnahme Diagnosen wurden akute Erkrankungen und Notfälle berücksichtigt, wobei ein grobes Raster angelegt wurde.

Operationen, die der Intensivtherapie unmittelbar vorausgingen, wurden als Aufnahmegrund zur Einteilung der Patienten in verschiedene Kategorien erfasst.

Akute Ereignisse im Verlauf der Behandlung wurden zunächst als post-Aufnahme-Diagnosen bezeichnet und erfasst.

Bei verstorbenen Patienten wurde auch die Todesursache als Diagnose geführt.

3.2 Antibiotikatherapie

Die Antibiotikatherapie der Patienten wurde täglich registriert und die verwendeten Präparate wurden mit Startdatum und Behandlungsdauer in Stunden in das Erfassungssystem eingegeben. Ebenso wurden hier die Komponenten von SDD erfasst (57).

3.3 Verweilmaterial

Die bei den Patienten verwendeten Verweilmaterialien und Implantate wurden täglich registriert und ebenfalls mit Startdatum und Verweildauer in Stunden erfasst.

3.4 Mikrobiologie

Routinemäßig wurde bei allen Patienten nach Aufnahme und im weiteren Verlauf 2-mal pro Woche ein mikrobiologisches Monitoring, bestehend aus Oropharynxabstrich und Tracheobronchialsekret, abgenommen. Fakultativ erfolgten spezielle Abstriche, die Gewinnung von Sekreten und intraoperative Probeentnahmen. Entfernte intravasale Katheter wurden ebenfalls routinemäßig der mikrobiologischen Diagnostik zugeführt. Bei entsprechender Indikationsstellung wurden Blutkulturen aus direkt punktierten Venen gewonnen.

Die mikrobiologischen Untersuchungen erfolgten im Institut für Medizinische Mikrobiologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Direktor: Univ.Prof. Dr. med. G. Peters). Neben den Keimbestimmungen wurde hier auch für jeden nachgewiesenen Keim eine Resistenztestung durchgeführt.

Die Befunde wurden in der Patientenakte gesammelt und nach Komplettierung manuell in die vorgesehene Datei des Erfassungssystems eingegeben.

3.5 Infektionen

Zur einheitlichen Erfassung der Infektionen wurde für jeden Patienten ein Infektionskontrollbogen angelegt und täglich der Verdacht auf eine Infektion geprüft. Der Kontrollbogen wurde vom Stationsarzt verwaltet und jeden Tag während der Visite ausgefüllt. Nach Verlegung eines Patienten und Komplettierung der mikrobiologischen Untersuchungsergebnisse wurde jede Verdachtsdiagnose nach den Definitionen der CDC von 1988 (21) und für die Sepsis zusätzlich nach der Definition des ACCP/SCCM Consensus

Conference Committee von 1992 (2) geprüft und eine vorläufige Diagnose gestellt. Alle Diagnosen wurden von einem nicht in die Erhebung involvierten erfahrenen Intensivmediziner in Zusammenarbeit mit einem ärztlichen Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Mikrobiologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Direktor: Univ.Prof. Dr. med. G. Peters) überprüft und im Anschluss mit Startdatum und Dauer in das Erfassungsprogramm eingegeben.

3.6 Weitere Daten

Neben den oben genannten Daten wurden noch verschiedene Laborwerte, kreislaufwirksame Medikamente, Kreislaufparameter und Organfunktionsparameter sowie -ersatzverfahren erfasst, die an verschiedenen Orten in das Computerprogramm eingegeben wurden.

4 Patienten

In die Untersuchung wurden alle Patienten der Intensivstationen I und II der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. H. Van Aken) der medizinischen Einrichtungen der Westfälischen Wilhelms Universität Münster einbezogen. Eingeschlossen in die Untersuchung wurden alle Patienten, die mindestens 24 Stunden beatmet auf der Intensivstation lagen.

Die Patienten auf der Intensivstation I stammten überwiegend aus den Fachgebieten Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (THG) und Neurochirurgie (NCH), auf der Intensivstation II aus den Fachgebieten Allgemeinchirurgie (ACH) und Unfallchirurgie (UCH), welche auch die polytraumatisierten Patienten einschließt.

5 Definitionen

5.1 Infektionsdiagnosen

In dem verwendeten Programm wurden die Kriterien der CDC von 1988 (21) und für die Sepsis zusätzlich die modifizierte Definition des ACCP/SCCM Consensus Conference Committee von 1992 (2), im Weiteren als Sepsis nach Bone bezeichnet, für die Diagnosen der Infektionen zugrunde gelegt.

5.1.1 Pneumonie

Um die Diagnose einer Pneumonie zu stellen, musste entweder in der ersten oder der zweiten Kategorie je ein Kriterium der Stufe1 und ein Kriterium der Stufe2 erfüllt sein:

Kategorie 1:

- Rasselndes Auskultations- oder dumpfes Klopfgeräusch bei der physikalischen Thorax-Untersuchung. (Stufe K1 S1)
- Kulturelle Isolierung eines pathogenen Erregers von Materialien, die mittels transtrachealer Aspiration, Bronchialbürste oder Biopsie entnommen wurden. (Stufe K1 S2)
- Nachgewiesene Bakteriämie. (Stufe K1 S2)
- Neu einsetzender Auswurf von eitrigem Sputum oder eine Veränderung in der Beschaffenheit des Sputums. (Stufe K1 S2)

Kategorie 2:

- Die Thorax-Röntgenuntersuchung zeigt ein neues oder fortschreitendes Infiltrat, eine Konsolidierung, eine Kavernenbildung oder einen Pleuraerguss. (Stufe K2 S1)
- Beginnender Auswurf von eitrigem Sputum oder eine Veränderung in der Beschaffenheit des Sputums. (Stufe K2 S2)
- Histopathologischer Beweis einer Pneumonie. (Stufe K2 S2)
- Kulturelle Isolierung eines pathogenen Erregers von Materialien, die mittels transtrachealer Aspiration, Bronchialbürste oder Biopsie entnommen wurden. (Stufe K2 S2)
- Nachgewiesene Bakteriämie. (Stufe K2 S2)
- Nachweis eines einzelnen Antikörpertiters (IgM) oder dessen vierfache Erhöhung in zwei aufeinanderfolgenden Serumproben (IgG) gegenüber einem pathogenen Erreger. (Stufe K2S2)
- Virusisolierung oder Nachweis von viralem Antigen aus respiratorischen Sekreten. (Stufe K2 S2)

5.1.2 Sepsis

5.1.2.1 Primäre Sepsis (CDC)

Die Diagnose der primären Sepsis wurde gestellt, wenn entweder das Hauptkriterium oder mindestens ein Kriterium jeder Stufe der ersten Kategorie erfüllt war:

Kulturelle Isolierung eines pathogenen Erregers (keine Erreger der normalen Hautflora) aus der Blutkultur, wobei der Erreger in keinem Zusammenhang mit einer Infektion in anderen Körperbereichen steht. (Stufe Hauptkriterium)

Kategorie 1:

- Fieber ($>38^{\circ}\text{C}$) oder Schüttelfrost oder Hypotonie. (Stufe K1 S1)
- Kulturelle Isolierung eines Erregers der normalen Hautflora (wie: Corynebact. sp., Bacillus sp., Propionibact. sp., KNS oder Mikrokokken) aus zwei Blutkulturen, welche getrennt voneinander entnommen wurden, wenn der Erreger in keinem Zusammenhang mit Infektionen in anderen Körperbereichen steht. (Stufe K1 S2)
- Kulturelle Isolierung eines Erregers der normalen Hautflora aus Blutkulturen, bei Patienten mit einem intravasalem Fremdkörper, und einer vom Arzt verordneten antimikrobiellen Therapie gemäß Antibiogramm. (Stufe K1 S2)
- Positive Antigen-Tests im Blut, wobei der Erreger in keinem Zusammenhang mit einer Infektion in anderen Körperbereichen steht. (Stufe K1 S2)

5.1.2.2 Sekundäre Sepsis (CDC)

Die Diagnose sekundäre Bakteriämie wurde gestellt, wenn das Hauptkriterium erfüllt war:

- Infektion in einem anderen Körperbereich mit dem gleichen Erreger wie in der Blutkultur. (Stufe Hauptkriterium)

5.1.2.3 Sepsis nach Bone

Eine Sepsis wurde diagnostiziert, wenn mindestens zwei Kriterien der ersten Kategorie und ein Kriterium der zweiten Kategorie erfüllt waren:

Kategorie 1:

- Herzfrequenz > 90 / min (Stufe K1 S1)
- Tachypnoe > 20 / min oder $\text{pCO}_2 < 32$ mmHg (Stufe K1 S1)
- Leukozytose > 12000 (Stufe K1 S1)
- Körpertemperatur $> 38^{\circ}\text{C}$ oder $< 36^{\circ}\text{C}$ (Stufe K1 S1)

Kategorie 2:

- Infektion (Stufe K2 S1)
- Eine positive Blutkultur mit pathogenen Keimen oder mit einem Erreger der normalen Hautflora (wie: Corynebact. sp., Bacillus sp., Propionibact. sp., KNS oder Mikrokokken) aus zwei Blutkulturen, welche getrennt voneinander entnommen wurden (Stufe K2 S1)
- kolonisierte Katheterspitze mit pathogenen Keimen (Stufe K2 S1)

5.2 Frühe Infektion / Späte Infektion

5.2.1 Frühe Infektion

Als frühe Infektionen galten jene, deren Beginn vor dem dritten Behandlungstag, also innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation zu verzeichnen war. Auch die schon vor der Aufnahme bestehenden Infektionen, also die ambulant erworbenen und die auf einer anderen Station akquirierten, wurden zu dieser Gruppe gerechnet.

5.2.2 Späte Infektion

Alle Infektionen, die ab dem dritten Behandlungstag aufgetreten waren, galten als späte Infektionen. Für die Pneumonien waren diese gleichzusetzen mit den beatmungsassoziierten Pneumonien. Für die Sepsis galten diese Infektionen als auf der Intensivstation erworben.

5.3 Maßnahmenassoziierte Infektionsraten

Um die Vergleichbarkeit zu anderen Prävalenzstudien sicherzustellen, wurden die Pneumonie und die Sepsis (CDC) analog zum nationalen Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) in maßnahmenassoziierten Infektionsraten angegeben (15):

- Anwendungsrate = Anzahl der Maßnahmentage / Anzahl der Patiententage x 100
 - Infektionsrate = Anzahl der Infektionen / Anzahl der Maßnahmentage x 1000
- (Anzahl der Infektionen: z.B. Anzahl der Pneumonien bei beatmeten Patienten)

5.4 Erreger

Isolierte Erreger wurden, wenn sie differenziert wurden, mit der allgemeingültigen Bezeichnung angegeben. Für den Fall, dass Erreger nicht weiter differenziert werden konnten, wurden diese mit dem Zusatz Spezies (sp.) dokumentiert. Für die untersuchten Intensivstationen wurden Staphylokokken auf eine Resistenz gegen Oxacillin getestet. Im angloamerikanischen Raum werden Staphylokokken auf eine Resistenz gegen Methicillin getestet. Oxacillin und Methicillin gehören der gleichen Wirkstoffgruppe an. Daher wurden die Oxacillin- und Methicillinresistenz in der Literatur synonym verwendet. Die sich ergebenden oxacillinresistenten Staphylokokken wurden in der vorliegenden Untersuchung als methicillinresistente *S. aureus* (MRSA) und methicillinresistente *S. epidermidis* (MRSE) angegeben. Oxacillinsensible *S. aureus* und oxacillinsensible *S. epidermidis* wurden als *S. aureus* und *S. epidermidis* angegeben. Koagulasenegative Staphylokokken wie *S. epidermidis*,

S. saprophyticus, *S. hämolyticus* und *S. hominis* wurden in der Untersuchung in den meisten Fällen als KNS zusammengefasst.

Aufgrund der Vielfalt der *Pseudomonas*-Verwandten wurde in der vorliegenden Untersuchung *P. aeruginosa* und *S. maltophilia* separat dargestellt. Die übrigen Spezies (wie z.B. *Burkholderia*-Stämme, *P. fluorescens*, *P. stutzeri*, *Chryseomonas luteola*, *Flavomonas oryzae*), die in Einzelfällen isoliert wurden, wurden im Folgenden als *Pseudomonas* sp. bezeichnet.

5.5 SDD-Regime

Allen beatmeten Patienten mit einer Liegedauer von mehr als 24 Stunden wurden während des gesamten Aufenthaltes auf der Intensivstation nichtresorbierbare Antibiotika topisch appliziert. Es handelte sich dabei um das von Stoutenbeek und Mitarbeitern (57) propagierte SDD-Regime, bestehend aus Polymyxin E, Tobramycin und Amphotericin B. Eine Suspension, die 100 mg Polymyxin E, 80 mg Tobramycin und 500 mg Amphotericin B enthielt, wurde 4-mal täglich entweder via Magensonde appliziert oder getrunken. Der Oropharynx wurde gleichzeitig durch topische Applikation einer antimikrobiellen, klebrigen Paste (Orabase®) dekontaminiert. Die Paste enthielt Polymyxin E, Tobramycin und Amphotericin B in 2%iger Konzentration. Die Patienten erhielten systemisch 3-mal 2 g/d Cefotaxim in den ersten vier Tagen.

Die weitere antimikrobielle Chemotherapie wurde den klinischen Diagnosen und den Ergebnissen der mikrobiologischen Befunde angepasst.

6 **Auswertung und Statistik**

Die Daten wurden mit Hilfe des integrierten Statistikmoduls von HyBase 4.1 abgefragt und zur weiteren Bearbeitung anonymisiert in Microsoft® Excel Tabellen überführt.

Die Beschreibung der Befunde erfolgte deskriptive.

Veränderungen in der Mikroflora wurden in der Änderung der Nachweiswahrscheinlichkeit angegeben. Hierzu wurden die Änderungen der Nachweiswahrscheinlichkeit eines Erregers in den Kontrolluntersuchungen im Vergleich zur Erstuntersuchung angegeben. Der Wert wurde berechnet als: Differenz der Nachweiswahrscheinlichkeit von Kontrolluntersuchung und Erstuntersuchung, dividiert durch die Nachweiswahrscheinlichkeit der Erstuntersuchung. Das Ergebnis wurde in prozentualer Änderung angegeben. Positive Werte bedeuten eine gestiegene Wahrscheinlichkeit, negative Werte eine reduzierte Wahrscheinlichkeit. Deshalb

wurden hier Mehrfachisolierungen von wahrscheinlich identischen Erregern mitberücksichtigt (sogenannte copy strains).

Veränderungen im Resistenzverhalten der jeweiligen Erreger wurden ebenfalls in den beiden Zeitintervallen gegenübergestellt. Hier wurde aus der Gesamtnachweiszahl des einzelnen Erregers im jeweiligen Zeitintervall der jeweilige Prozentsatz der resistenten Erregernachweise gegenüber einem Antibiotikum angegeben. Hier wurden Mehrfachisolierungen von wahrscheinlich identischen Erregern (sogenannte copy strains) herausgefiltert.

III Ergebnisse

1 Charakterisierung der Patienten

In den zwei Jahren der Erfassung wurden insgesamt 2260 Patienten auf den Intensivstationen aufgenommen. Von diesen wurden 1474 (65%) Patienten (Kurzlieger) nach weniger als 24 Stunden verlegt. Die 786 (35%) Patienten (Langlieger), die sich mindestens 2 Tage auf einer der Stationen befanden, sind in die Studie aufgenommen worden.

Verteilung Langlieger Kurzlieger

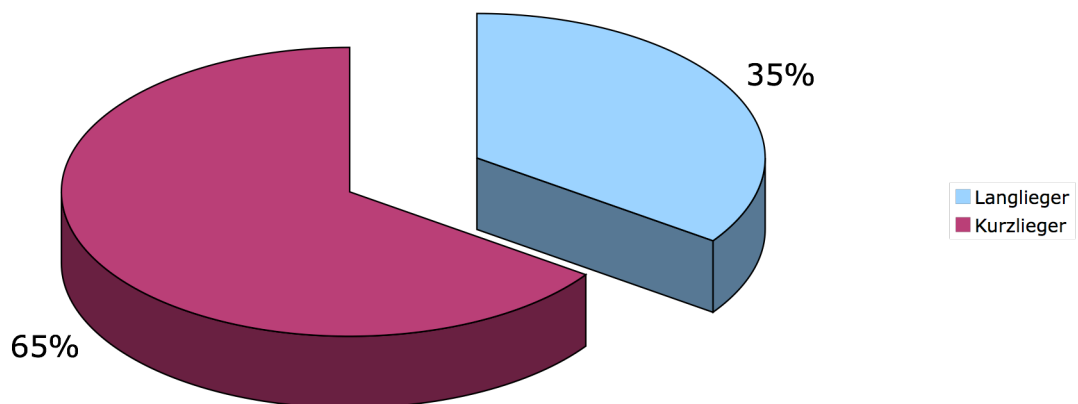


Abbildung 2: 786 Patienten lagen länger als 24 Stunden auf der Intensivstation und wurden in der Erhebung berücksichtigt.

Die 786 Patienten teilten sich auf in 514 (65%) männliche und 272 (35%) weibliche Patienten.

Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 56,3 Jahre und der Median des Alters lag bei 60 Jahren. Die älteste Patientin war 93 Jahre, der jüngste Patient war 5 Jahre alt.

In der Anamnese der aufgenommenen Patienten standen besonders Myokardinfarkte und die koronare Herzerkrankung und weitere Herzkreislauferkrankungen (arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz) im Vordergrund. Gastrointestinale Erkrankungen oder Stoffwechselerkrankungen wurden bei je einem Fünftel der Patienten verzeichnet. Pulmonale Vorerkrankungen waren bei 14% vorbestehend, gefolgt von Nierenerkrankungen und Erkrankungen des peripheren und zentralen Nervensystems.

Von den 786 Patienten befanden sich vor der Aufnahme in das Universitätsklinikum Münster schon 27% in stationärer Behandlung; die Hälfte dieser Patienten lag auf einer Intensivstation und 40% waren respiratorpflichtig.

Bei 10% aller Patienten wurde schon vor der Aufnahme die Diagnose einer Infektion gestellt. Hier standen Infektionen des respiratorischen Systems und intraabdominelle Infektionen an erster Stelle.

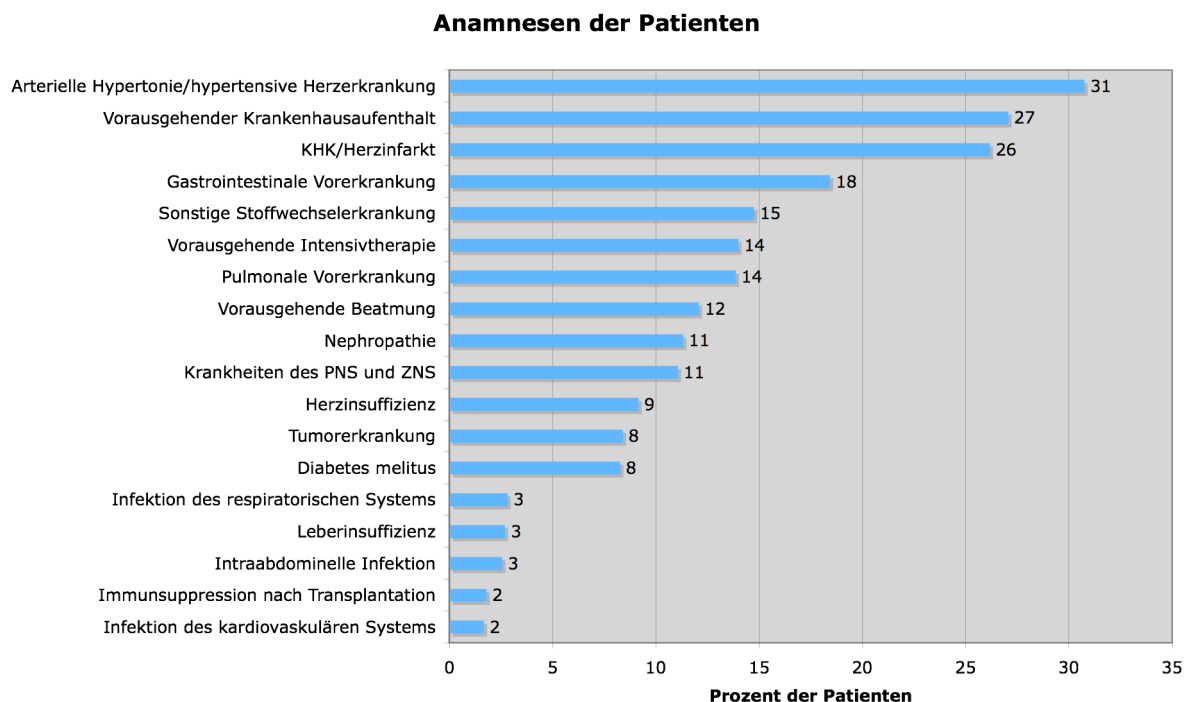


Abbildung 3: Angaben zur Anamnese in Prozent der Patienten. Mehrfachnennungen sind berücksichtigt. Die Mehrzahl der Patienten hatte eine Herzkreislauferkrankung in der Anamnese. Außerdem befanden sich 27% der untersuchten Patienten zuvor schon in stationärer Behandlung.

Als eine der Diagnosen bei Aufnahme wurde bei 48% aller Patienten eine respiratorische Erkrankung oder die akute postoperative respiratorische Insuffizienz angegeben. Herzkreislauferkrankungen und die in den meisten Fällen damit verbundenen operativen Maßnahmen wurden bei über 44% der Patienten bei der Aufnahme auf die Intensivstation festgehalten. Es folgen intraabdominelle Erkrankungen und Krankheiten des peripheren und

zentralen Nervensystems. Bei 13% der Patienten wurde ein Polytrauma diagnostiziert. 9% der Patienten hatten ein isoliertes Schädel-Hirn-Trauma. Bei 9% aller Patienten führte ein großer Blutverlust zu einer Massivtransfusion. Direkt vor der Aufnahme wurden 48 Patienten (9%) kardiopulmonal reanimiert.

Diagnosen bei Aufnahme auf die Intensivstation

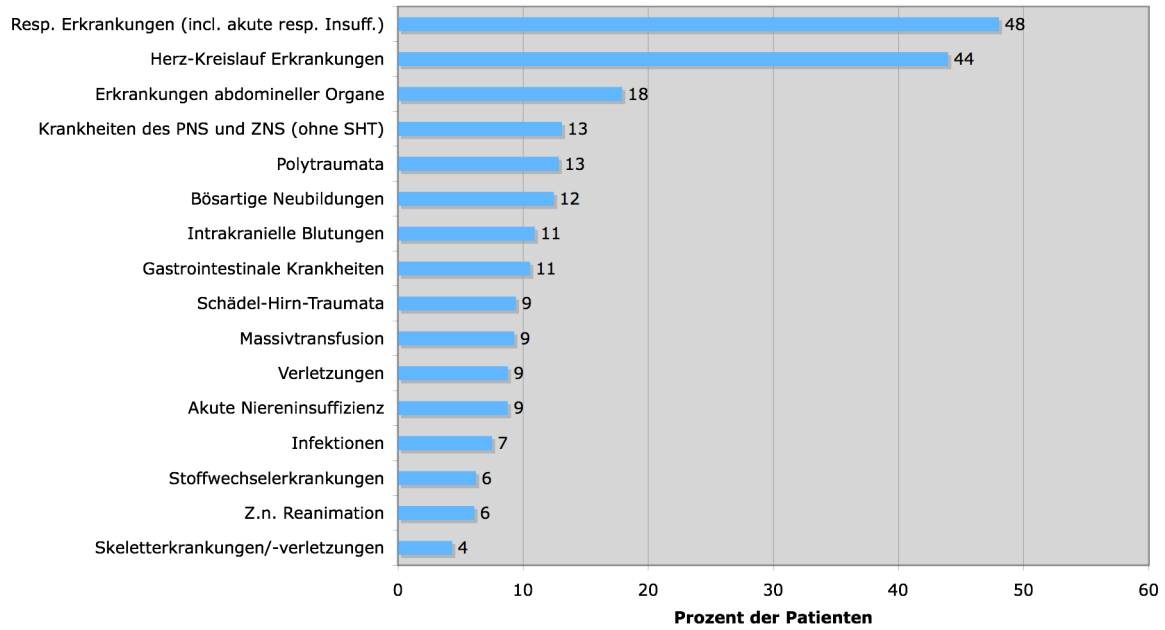


Abbildung 4: Diagnosen bei Aufnahme auf die Intensivstation in Prozent der Patienten. Mehrfachnennungen sind berücksichtigt. Die postoperative respiratorische Insuffizienz und andere respiratorische Erkrankungen wurden bei den meisten Patienten als einer der Gründe für die Aufnahme auf die Intensivstation dokumentiert.

Bei den betrachteten 786 Patienten wurden direkt vor und während des Aufenthaltes auf einer der Intensivstationen 370 allgemein chirurgische Eingriffe durchgeführt, gefolgt von 322 Herz-Thorax-Operationen, wovon bei 207 Eingriffen die Herz-Lungen-Maschine eingesetzt wurde. Bei 90% der 168 neurochirurgischen Eingriffe wurde eine Notfall- oder dringliche Indikation gestellt. Weiterhin wurden 100 unfallchirurgische Operationen und 81 Eingriffe im Hals-Nasen-Ohren- und Mund-Kiefer-Gesichtsbereich durchgeführt.

Operative Maßnahmen

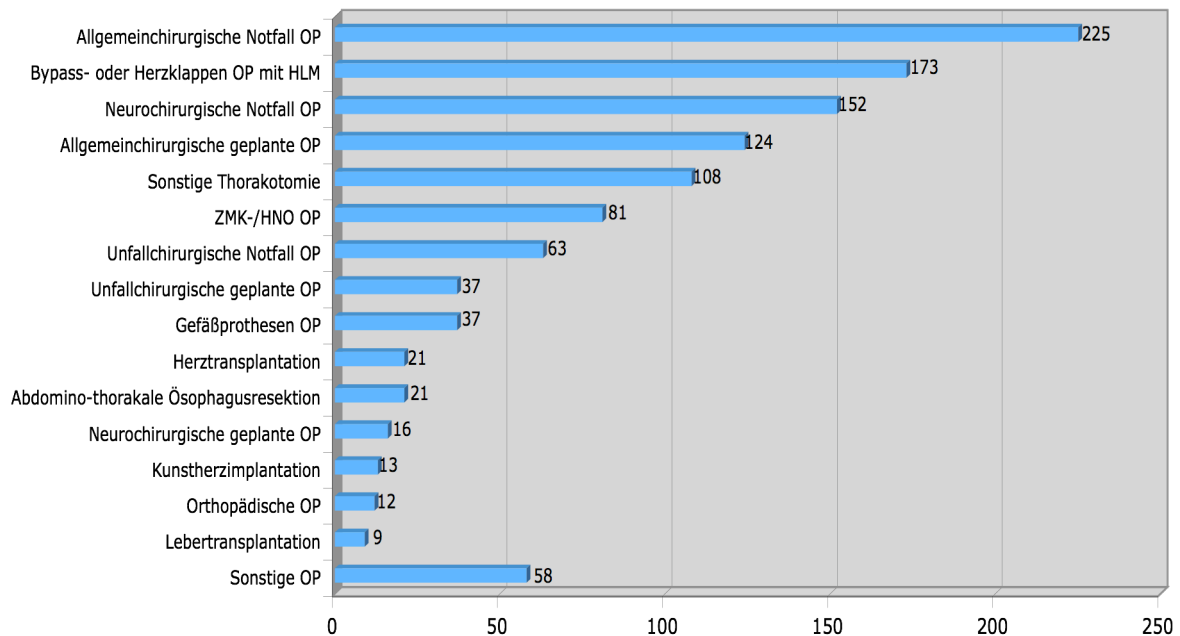


Abbildung 5: Allgemeinchirurgische Operationen, sowie herz- und neurochirurgische Eingriffe waren die häufigsten operativen Maßnahmen. Hier sind mehrere Operationen pro Patient enthalten.

Die Gesamtmortalität lag bei allen Patienten im Untersuchungszeitraum bei 7,6%. Von den 786 Patienten mit einer Liegedauer über 24 Stunden verstarben insgesamt 134, das entsprach einer Mortalität von 17%.

Bei 40% der verstorbenen Patienten (N=52) wurde ein Multiorganversagen als Todesursache festgestellt. Weitere 35% der verstorbenen Patienten (N=47) erlagen einem kardiozirkulatorischen Versagen. Bei 16% der verstorbenen Patienten war ein neurologisches Versagen im Sinne eines malignen Hirnödems mit zentraler Dysregulation als ursächlich für das Versterben anzusehen.

Bei über 90% der verstorbenen Patienten wurde mindestens eine der drei genannten Diagnosen gestellt.

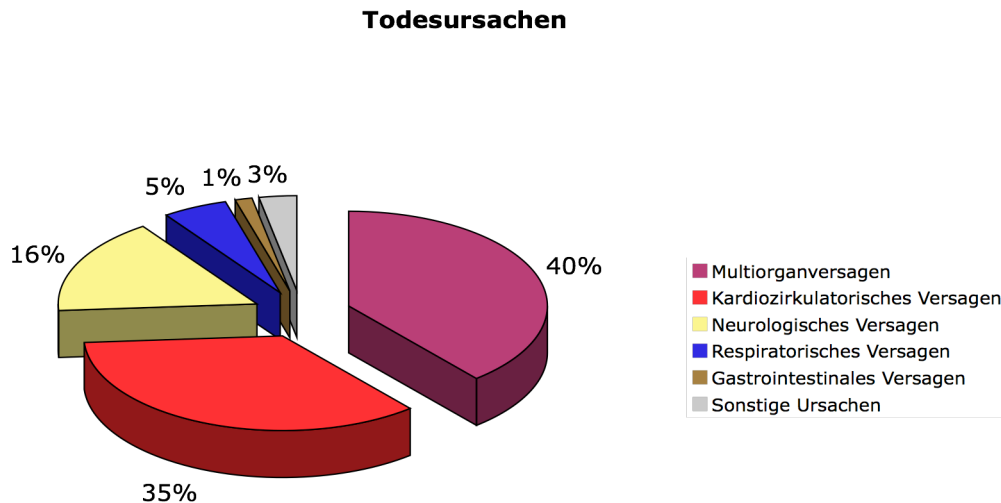


Abbildung 6: Die häufigste Todesursache auf der Intensivstation war das Multiorganversagen, gefolgt von kardiozirkulatorischem Versagen.

Die Liegedauer der Patienten betrug zwischen 2 und 82 Tagen. Der Median der Liegedauer betrug 6 Tage. Der Mittelwert lag bei 9,9 (\pm 10,1) Tagen. Insgesamt lagen 342 Patienten (43,5%) kürzer als 5 und 42 Patienten (5,3%) länger als 28 Tage auf einer der Intensivstationen.

Die Gesamtliegedauer betrug 7064 Patiententage bei 5750 Beatmungstagen. Dieses entsprach einer Beatmungsrate von 73,9 Prozent und einer mittleren Beatmungsdauer von 175 Stunden pro Patient. Der Median der Beatmungsdauer lag bei 4 Tagen (96 Stunden), der Mittelwert der Beatmungsdauer lag bei 7,3 (\pm 9,5) Tagen.

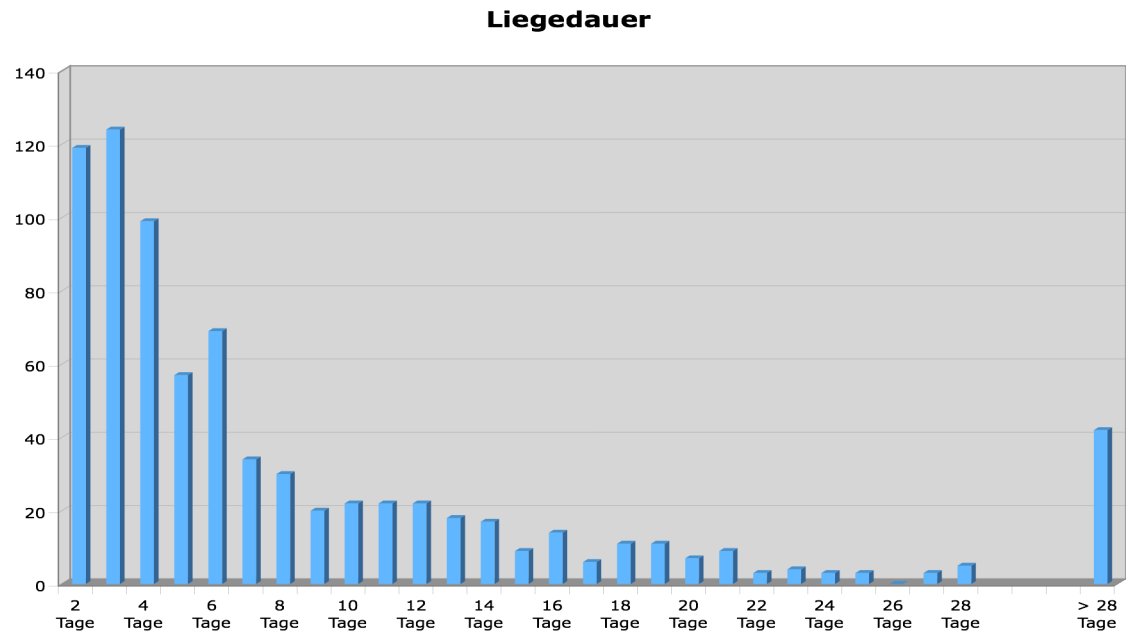


Abbildung 7: Verteilung der Liegedauer der Patienten.

Der für den Aufnahmetag ermittelte APACHE II Score lag im Mittel bei 20,8 Punkten.

2 Infektionsdaten

2.1 Pneumonie

2.1.1 Prävalenz der Pneumonie

Die Diagnose Pneumonie wurde insgesamt 75-mal gestellt. Davon waren 69 Patienten betroffen. Das entsprach einer Pneumonierate von 9%. Bei 55 Pneumonien (73%) konnte ein pathogener Erreger isoliert werden. Bei 20 Pneumonien (27%) war dies nicht möglich.

Von den Pneumonien begannen 42 (56%) in den ersten 48 Stunden des Aufenthaltes auf einer der Intensivstationen. Die 33 späten Pneumonien (bei 30 Patienten), welche mit einer beatmungsassoziierten Pneumonie gleichgesetzt werden können, ergaben eine Rate von 3,8%. Dieses entsprach einer Rate von 5,8 Pneumonien pro 1000 Beatmungstage und einer Rate von 4,2 Pneumonien pro 1000 Liegetage.

Frühe und späte Pneumonien

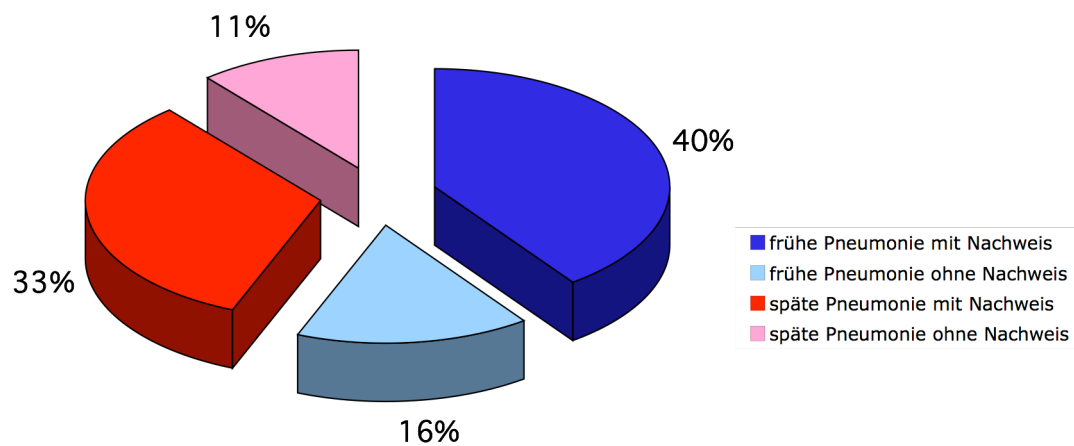


Abbildung 8: Von 75 Pneumonien bestanden 56% schon bei Aufnahme oder entwickelten sich in den ersten 48 Stunden. Bei 20 Pneumonien gelang kein Nachweis eines auslösenden Erregers.

2.1.2 Liegedauer der Pneumoniepatienten

Die mittlere Liegedauer aller Patienten der Untersuchung lag bei 9,9 (\pm 10,1) Tagen, der Median lag bei 6 Tagen. Die Patienten, die nie eine Pneumonie während ihres Aufenthaltes erlitten, verblieben im Mittel 8,8 (\pm 7,8) Tage. Hier lag der Median ebenfalls bei 6 Tagen. Für die Patienten mit einer frühen Pneumonie war die mittlere Verweildauer auf der Intensivstation auf 12,9 (\pm 11,5) Tage verlängert. Der Median lag bei 10 Tagen. Patienten mit einer späten Pneumonie lagen im Mittel 28,1 (\pm 20,1) Tage auf der Intensivstation. Der Median betrug 21,5 Tage.

Mittelwert und Standardabweichung der Liegedauer der Pneumoniepatienten

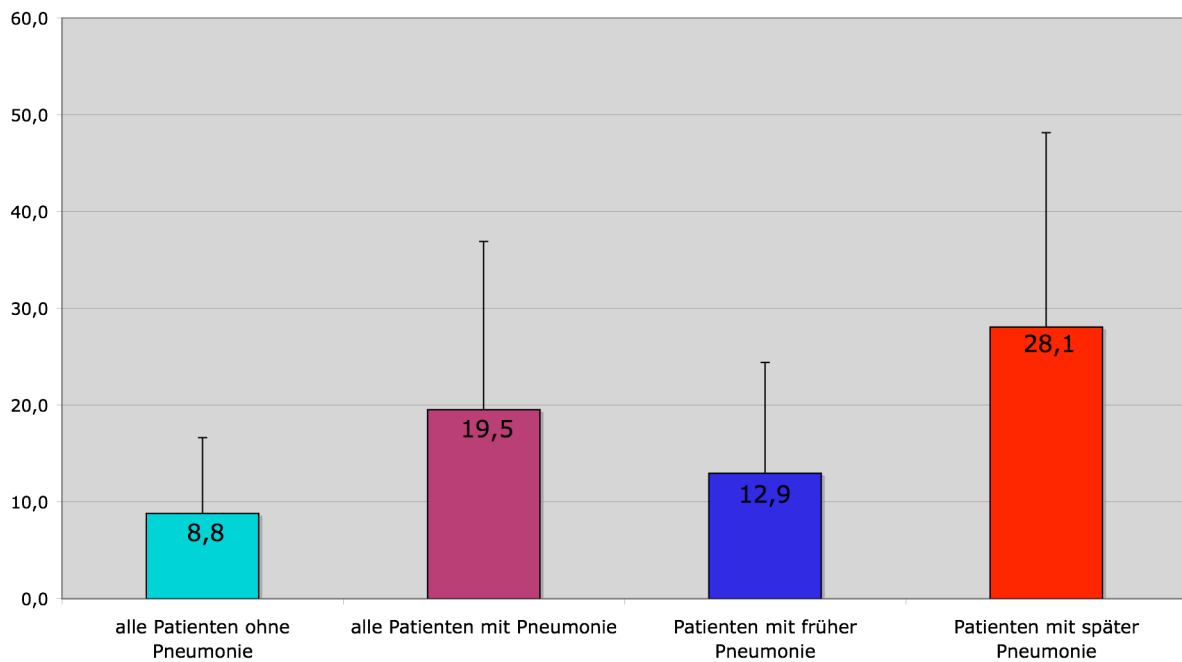


Abbildung 9: Die Liegedauer der Patienten mit einer Pneumonie war mehr als doppelt so hoch wie die Liegedauer der Patienten ohne Pneumonie. Die Patienten, die eine späte Pneumonie entwickelten, verblieben im Mittel 3-mal so lang auf der Intensivstation.

2.1.3 Beatmungsdauer der Pneumoniepatienten

Die mittlere Beatmungsdauer aller Patienten der Untersuchung lag bei 7,3 (\pm 9,5) Tagen. Der Median lag bei 4 Tagen. Die Patienten ohne Pneumonie wurden im Mittel 6,3 (\pm 7,4) Tage beatmet. Hier lag der Median ebenfalls bei 4 Tagen. Für die Patienten mit einer frühen Pneumonie war die mittlere Beatmungsdauer auf 10,3 (\pm 10,9) Tage verlängert. Der Median lag bei 8 Tagen. Patienten mit einer späten Pneumonie wurden im Mittel 24,7 (\pm 20,2) Tage beatmet. Der Median betrug 21,5 Tage.

Mittelwert und Standardabweichung der Beatmungsdauer der Pneumonienpatienten

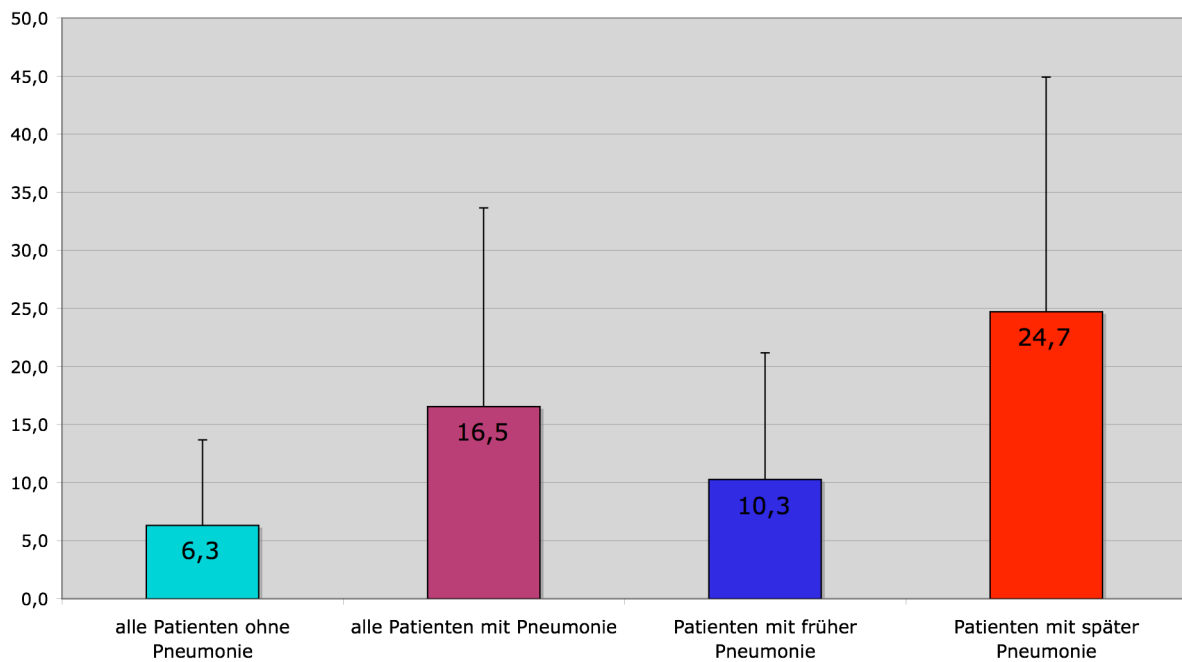


Abbildung 10: Die Beatmungsdauer für Patienten mit einer späten Pneumonie war annähernd 4-mal so lang wie die der Patienten ohne Pneumonie.

2.1.4 Letalität der Pneumonienpatienten

Die Letalität aller Patienten, die keine Pneumonie entwickelten, lag mit 16,4% knapp unterhalb der des Gesamtkollektivs (17%). Die Letalität der Patienten mit einer frühen Pneumonie lag mit 18% knapp über dem Durchschnitt des Gesamtkollektivs.

Alle Pneumonienpatienten (frühe und späte) hatten eine Letalität von 27,5%. Von den 30 Patienten, die eine oder mehrere späte Pneumonien erlitten, verstarben 12 Patienten (40%).

Letalität der Pneumoniepatienten

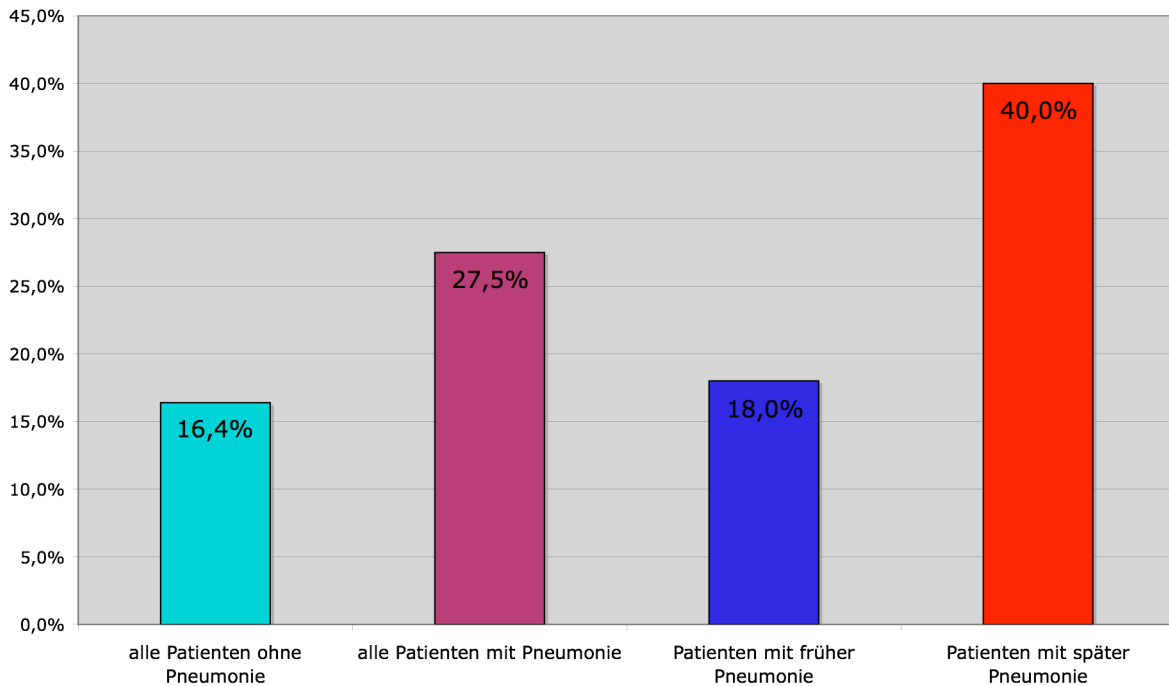


Abbildung 11: Die Patienten mit einer späten Pneumonie hatten eine Letalität von 40 Prozent.

2.1.5 Keimspektrum der Pneumonien

Im Trachealsekret (TS) oder in der bronchoalveolären Lavage (BAL) der Pneumoniepatienten konnte eine Vielzahl gram-positiver und gram-negativer Mikroorganismen sowie Pilze nachgewiesen werden. Bei 12 Pneumonien (16%) konnte kein Erreger nachgewiesen werden.

2.1.5.1 Tracheale Erregernachweise bei den Pneumoniepatienten

P. aeruginosa war der am häufigsten nachgewiesene pathogene Krankheitserreger, bei insgesamt 12 Pneumonien (16% aller Pneumonien) gelang der Nachweis. Andere Nonfermenter wie *Acinetobacter* sp. (bei 3 Pneumonien, 4% aller Pneumonien) und *S. maltophilia* (bei 6 Pneumonien 8%, aller Pneumonien) wurden ebenfalls isoliert. *S. maltophilia* wurde allerdings beim immunkompetenten Patienten nicht als typischer Pneumonieerreger angesehen.

In den Untersuchungsmaterialien der Patienten mit einer frühen Pneumonie wurde bei 8 Pneumonien (bei 19% der frühen Pneumonien) *P. aeruginosa* als pathogener gram-negativer Krankheitserreger nachgewiesen. Daneben fanden sich eine Vielzahl anderer potentiell

pathogener gram-negativer aerober Stäbchenbakterien, darunter *Serratia* sp., *Haemophilus* sp., *E. cloacae* und *E. coli*. In den Untersuchungsmaterialien der Patienten mit einer späten Pneumonie fanden sich Enterobacteriaceae nur noch in Einzelfällen.

S. aureus war der häufigste pathogene gram-positive Erreger. In einem Fall wurde eine Oxacillinresistenz nachgewiesen (MRSA). *S. aureus* wurde jeweils bei 5 frühen (12% der frühen Pneumonien) und 5 späten Pneumonien (15% der späten Pneumonien) isoliert.

Sehr häufig wurden KNS (bei 36% der Pneumonien) und *Enterococcus* sp. (bei 27% der Pneumonien) isoliert. Im Vergleich der früh mit den spät aufgetretenen Pneumonien zeigte sich, dass der Anteil an Nachweisen mit nicht lungenpathogenen gram-positiven Mikroorganismen deutlich zunahm. Wurden Enterokokken in 24% der frühen Pneumonien nachgewiesen, so waren es bei den späten Pneumonien schon 30%. Noch deutlicher wurde der Zuwachs bei den KNS, welche bei den frühen Pneumonien zu 29% und bei den späten Pneumonien zu 45% nachweisbar waren.

Bei 35 Pneumonien wurden Pilze nachgewiesen (46,6% aller Pneumonien). Bei 3 Pneumonien wurden *Aspergillus* sp. nachgewiesen (9% der Pneumonien mit Pilznachweis). Ebenso fand sich in 3 Fällen *C. glabrata* (9% der Pneumonien mit Pilznachweis) und einmal *C. krusei* (3% der Pneumonien mit Pilznachweis). *C. albicans* und nicht weiter differenzierte *Candida* sp. fanden sich bei 28 Pneumonien (82% aller Pneumonien mit Pilznachweis). Auch bei diesen Isolaten ist die Pathogenität bei immunkompetenten Patienten zweifelhaft. *Candida* sp. wurden bei 45% der frühen Pneumonien und bei 39% der späten Pneumonien identifiziert.

Keimnachweise bei Pneumonien	Alle N=75		Früh N=42		Spät N=33	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Enterococcus sp.	20	27	10	24	10	30
KNS	27	36	12	29	15	45
S. aureus	9	12	5	12	4	12
MRSA	1	1	0	0	1	3
S. pneumoniae	1	1	0	0	1	3
Acinetobacter sp.	3	4	2	5	1	3
Citrobacter sp.	1	1	0	0	1	3
E. cloacae	4	5	3	7	1	3
E. coli	3	4	2	5	1	3
Hafnia alvei	1	1	1	2	0	0
Haemophilus sp.	5	7	4	10	1	3
Klebsiella sp.	2	3	2	5	0	0
Legionellen	3	4	1	2	2	6
M. morganii	2	3	1	2	1	3
Non fermenter sonst.	3	4	1	2	2	6
Proteus sp.	2	3	2	5	0	0
P. aeruginosa	12	16	8	19	4	12
Pseudomonas sp.	2	3	1	2	1	3
Serratia sp.	8	11	3	7	3	9
S. maltophilia	6	8	4	10	2	6
Aspergillus sp.	3	4	2	5	1	3
Candida sp.	32	43	19	45	13	39
Kein Erregernachweis	12	16	7	17	5	15

Tabelle 2: Keimnachweise im Trachealsekret und der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit der Patienten mit einer Pneumonie. Die Prozentangaben beziehen sich auf die jeweiligen Pneumonien (alle Pneumonien, frühe Pneumonien, späte Pneumonien)

Tracheobronchiale Erregernachweise bei allen Pneumonien

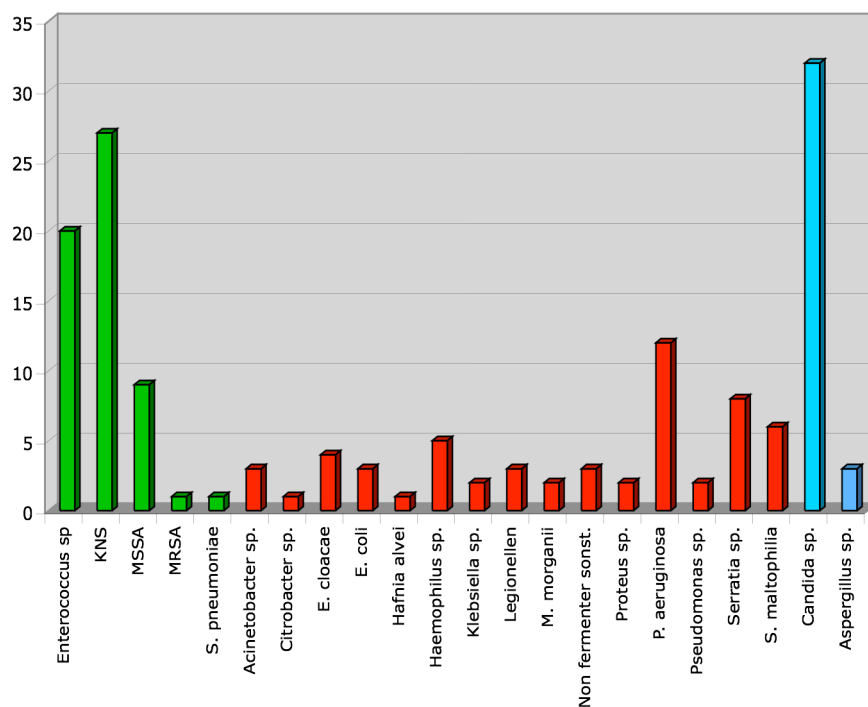


Abbildung 12: Die mikrobiologischen Nachweise aus dem Trachealsekret und der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit aller Pneumoniepatienten zeigten einen Schwerpunkt bei den KNS, den Enterokokken und den Pilzen (Candida sp.).

2.1.5.2 Ätiologisch relevante Pneumonieerreger

Im Rahmen der Einzelfallbetrachtung jeder Pneumonie wurden aus der Gesamtzahl der Isolate aus dem Respirationstrakt während der Pneumonien die potentiell pathogenen Erreger und damit die mutmaßlich ätiologisch relevanten Mikroorganismen ermittelt. Weniger lungenpathogene Erreger (wie *S. maltophilia*) wurden am ehesten als auslösende Mikroorganismen angesehen, wenn eine gezielte antimikrobielle Therapie begonnen wurde und der Gesamtzustand des Patienten mit einer Pneumonie durch weniger pathogene Erreger vereinbar war.

Alle Pneumonien

Bei 55 Pneumonien (73% aller Pneumonien) gelang der Nachweis eines pathogenen Erregers. In 36 Fällen (48% aller Pneumonien) wurden gram-negative aerobe Stäbchenbakterien nachgewiesen. Bei 12 Pneumonien (16% aller Pneumonien) wurde *P. aeruginosa* identifiziert. Bei 4 Pneumonien (5% aller Pneumonien) wurde bei Patienten mit multiplen Nachweisen von *S. maltophilia* und Fehlen eines anderen pathogenen Erregers *S. maltophilia* in der Therapie der Pneumonie mitberücksichtigt. Bei 3 Pneumonien (4%) gelang ein kultureller Legionellennachweis.

Bei den 9 Pneumonien (12% aller Pneumonien) durch *S. aureus* wurde in einem Fall eine Oxacillinresistenz nachgewiesen.

Von den 35 Pneumonien, in denen Pilze im Respirationstrakt nachgewiesen wurden, wurden in 7 Fällen (9% aller Pneumonien) diese als Pneumonie auslösend betrachtet. *Aspergillus* sp. wurde bei 3 Pneumonien (4% aller Pneumonien) isoliert und eine Schnittbildgebung bestätigte den Verdacht einer Aspergillose. Die übrigen 4 Pilzpneumonien wurden *Candida* sp. zugeordnet. Bei diesen Patienten wurde langfristig eine entsprechende antimykotische Therapie durchgeführt. Dennoch ist hier eine eindeutige Zuordnung nicht möglich, da histopathologische Untersuchungen nicht durchgeführt wurden.

Erreger/Pneumonien	Alle N=75		Früh N=42		Spät N=33	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Acinetobacter sp.	1	1	1	2	0	0
E. cloacae	1	1	1	2	0	0
E. coli	4	5	3	7	1	3
Klebsiella sp.	2	3	2	5	0	0
M. morgani	2	3	1	2	1	3
Proteus sp.	1	1	1	2	0	0
P. aeruginosa	12	16	8	19	4	12
S. maltophilia	4	5	2	5	2	6
Serratia sp.	5	7	2	5	3	9
Gram neg. Mischinfektion	4	5	1	2	3	9
Gram-negative Stäbchen	36	48	22	52	14	42
Legionellen	3	4	1	2	2	6
S. aureus	8	11	5	12	3	9
MRSA	1	1	0	0	1	3
Gram-positive Kokken	9	12	5	12	4	12
Aspergillus sp.	3	4	2	5	1	3
Candida sp.	4	5	0	0	4	12
Pilze	7	9	2	5	5	15
ohne Nachweis	20	27	12	29	8	24
Summe:	75	100	42	100	33	100

Tabelle 3: Mutmaßlich ätiologisch relevante Erreger nach Elimination der Kolonisationen. Es zeigt sich im Vergleich der frühen mit der späten Pneumonie besonders eine Abnahme der gram-negativen aeroben Stäbchenbakterien. Die Prozentangaben beziehen sich auf die jeweiligen Pneumonien (alle Pneumonien, frühe Pneumonien, späte Pneumonien)

Lungenpathogene Erreger bei Pneumonien

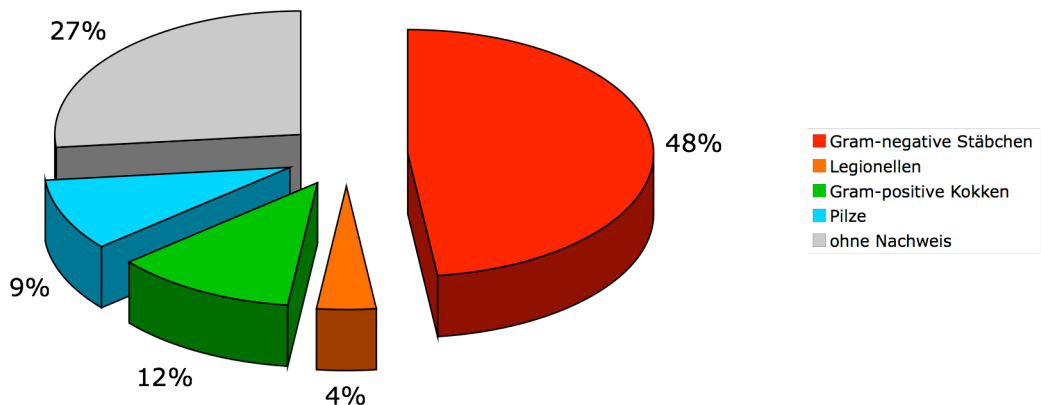


Abbildung 13: In 48% der Pneumonien wurden gram-negative aerobe Stäbchen isoliert und in 12% aller Pneumonien wurde S. aureus nachgewiesen.

Frühe Pneumonien

Bei den frühen Pneumonien fand sich in 30 Fällen (71% der frühen Pneumonien) ein pathogener Erreger.

Bei 8 Pneumonien (19% der frühen Pneumonien) wurde *P. aeruginosa* isoliert. *S. maltophilia* wurde bei 2 Pneumonien (5%) identifiziert. Insgesamt wurde in 22 Fällen (52% der frühen Pneumonien) ein pathogener gram-negativer Erreger nachgewiesen. Unter den in den ersten 48 Stunden aufgetretenen Pneumonien gelang 1-mal ein kultureller Legionellennachweis (2%).

Unter den 5 *S. aureus* Pneumonien (12%) war kein MRSA zu verzeichnen.

Die 2 Pilzpneumonien (5%) wurden durch *Aspergillus* sp. verursacht.

Lungenpathogene Erreger bei der frühen Pneumonie

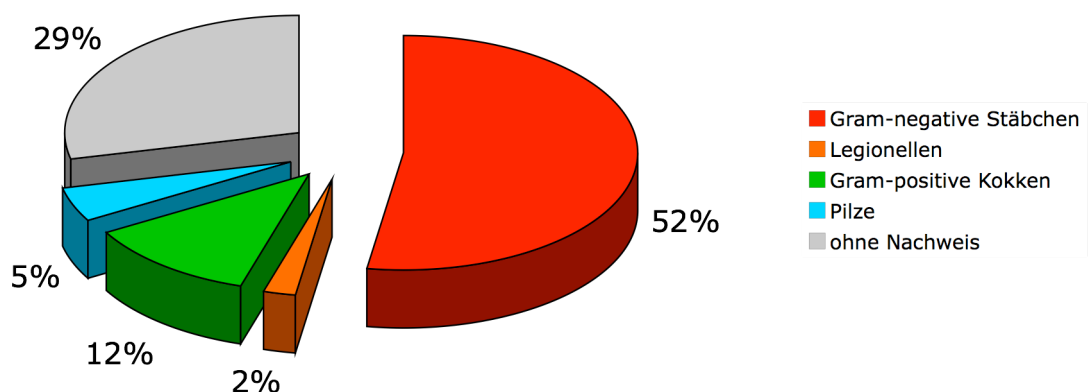


Abbildung 14: Bei den frühen Pneumonien wurden zu 52% pathogene gram-negative aerobe Stäbchenbakterien nachgewiesen. Bei 12% der Pneumonien wurde *S. aureus* identifiziert.

Späte Pneumonien

Bei 25 der 33 späten Pneumonien (76% der späten Pneumonien) wurde ein pathogener Erreger nachgewiesen.

In 14 Fällen (43%) wurden gram-negative aerobe Stäbchenbakterien isoliert. *P. aeruginosa* wurde bei 4 Pneumonien nachgewiesen (12% aller späten Pneumonien). Bei 2 Pneumonien (6%) wurden Legionellen kulturell nachgewiesen.

S. aureus war in 4 Pneumonien (12%) der ursächliche Keim, wobei in einem Fall eine Oxacillinresistenz nachgewiesen wurde.

Die Diagnose einer Pilzpneumonie wurde 5-mal (15%) gestellt, 4 Pneumonien durch *Candida* Sp. (12%) und eine Pneumonie durch *Aspergillus* sp. (3%).

Lungenpathogene Erreger bei der späten Pneumonie

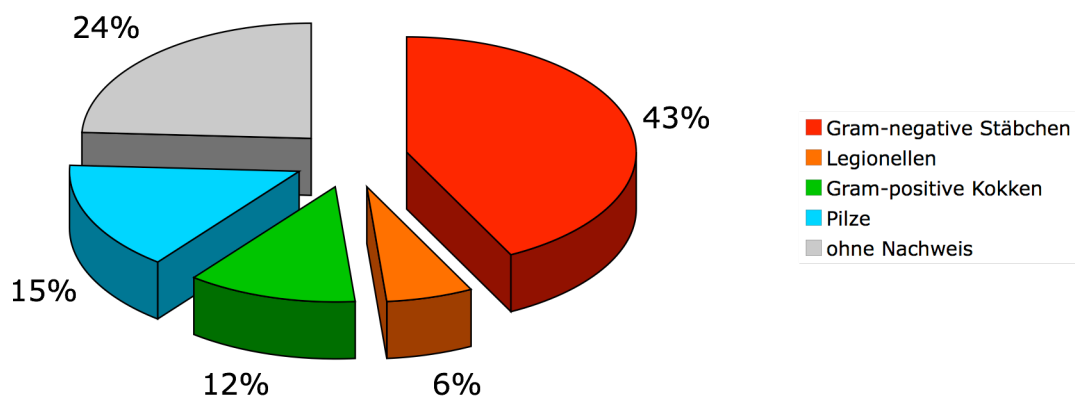


Abbildung 15: Bei den späten Pneumonien wurden in 43% lungenpathogene gram-negative aerobe Stäbchenbakterien nachgewiesen. Bei 12% der späten Pneumonien wurde *S. aureus* identifiziert.

2.2 Bakteriämie/Sepsis

2.2.1 Primäre und sekundäre Sepsis nach CDC

2.2.1.1 Prävalenz der primären und sekundären Sepsis

Eine primäre oder eine sekundäre Sepsis (Bakteriämie) nach der Definition der CDC von 1988 (21) wurde bei 51 Patienten (in 53 Fällen) diagnostiziert. Somit wurde bei 6,5% der untersuchten Patienten eine Bakteriämie nachgewiesen. Bei 36 Patienten (4,6% aller Patienten) trat die Bakteriämie später als 48 Stunden nach der Aufnahme auf die Intensivstation auf und galt somit als auf der Intensivstation erworben.

Eine primäre Sepsis wurde bei 38 Patienten (4,8% aller Patienten) diagnostiziert. Die sekundäre Sepsis wurde bei 13 Patienten (1,7% aller Patienten) festgestellt. Bei einem Patienten wurde sowohl eine primäre als auch eine sekundäre Sepsis diagnostiziert.

Von den 40 primären Bakteriämien (bei 38 Patienten) traten 32 (bei 29 Patienten) später als 48 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation auf und galten somit als auf der Intensivstation erworben. Bezogen auf alle Patienten der Untersuchung ergab sich hieraus eine Rate von 3,7% auf der Intensivstation erworbenen primären Bakteriämien.

Von den 13 sekundären Bakteriämien traten 7 (bei 7 Patienten) später als 48 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation auf und galten somit als auf der Intensivstation erworben. Bezogen auf alle Patienten der Untersuchung ergab sich hieraus eine Rate von 0,9% auf der Intensivstation erworbener sekundärer Bakteriämien.

Bezogen auf die 6985 Kathetertage (das entsprach einer Katheterrate von 89,7 Tagen pro 100 Patientenbehandlungstage) ergab sich aus den vorliegenden Zahlen eine Rate von 4,6 primären Bakteriämien pro 1000 Kathetertage und eine Rate von 4,1 primären Bakteriämien pro 1000 Liegetage.

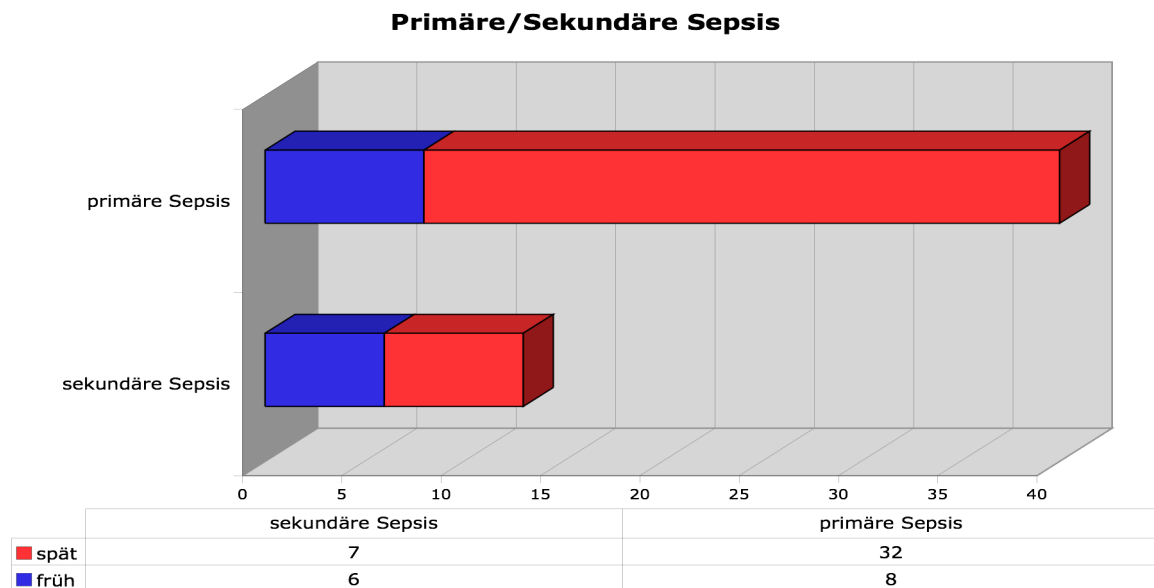


Abbildung 16: Insgesamt wurde in 39 Fällen ein pathogener Erreger im Blut der untersuchten Patienten nachgewiesen, welcher als auf der Intensivstation erworben galt.

2.2.1.2 Liegedauer bei primärer und sekundärer Sepsis

Die mittlere Liegedauer aller Patienten der Untersuchung lag bei 9,9 (\pm 10,1) Tagen, der Median bei 6 Tagen. Die Patienten, die nie eine Sepsis nach der Definition der CDC (12) während ihres Aufenthaltes erlitten, verblieben im Mittelwert 9,3 (\pm 9,7) Tage. Hier lag der Median ebenfalls bei 6 Tagen. Für die Patienten mit einer frühen primären Sepsis war die

mittlere Verweildauer auf der Intensivstation auf 18,8 (\pm 11,2) Tage verlängert. Der Median lag bei 20 Tagen. Patienten mit einer späten primären Sepsis lagen im Mittel 18,4 (\pm 7,7) Tage auf der Intensivstation. Der Median betrug 17 Tage. Für die Patienten mit einer frühen sekundären Sepsis lag die mittlere Verweildauer auf der Intensivstation bei 14,3 (\pm 12,6) Tagen. Der Median lag bei 10 Tagen. Patienten mit einer späten sekundären Sepsis lagen im Mittel 27,7 (\pm 22,4) Tage auf der Intensivstation. Der Median betrug 17 Tage.

Mittelwert und Standardabweichung der Liegedauer der Sepsispatienten (CDC)

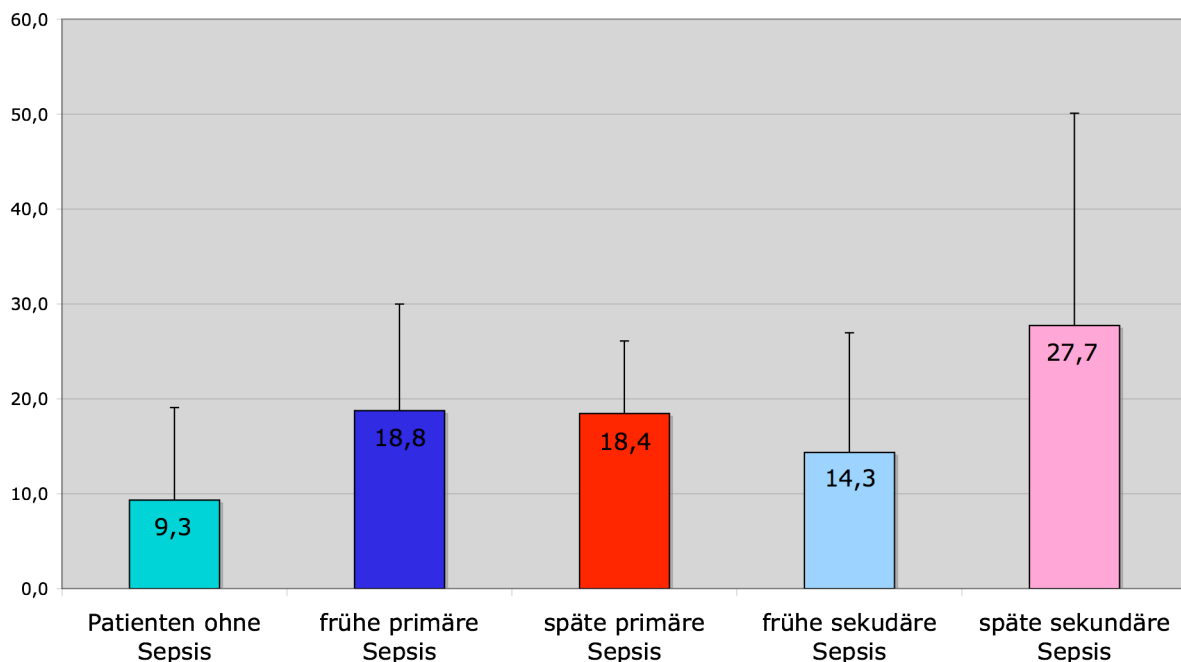


Abbildung 17: Die mittlere Liegedauer der Patienten mit einer späten sekundären Sepsis nach der Definition der CDC war fast 3-mal so lang wie die der Patienten ohne Sepsis.

2.2.1.3 Beatmungsdauer bei primärer und sekundärer Sepsis

Die mittlere Beatmungsdauer aller Patienten der Untersuchung lag bei 7,3 (\pm 9,5) Tagen. Der Median lag bei 4 Tagen. Die Patienten ohne Sepsis wurden im Mittel 6,8 (\pm 9,1) Tage beatmet. Hier lag der Median ebenfalls bei 4 Tagen. Für die Patienten mit einer frühen primären Sepsis war die mittlere Beatmungsdauer auf 15,8 (\pm 10,9) Tage verlängert. Der Median lag bei 17 Tagen. Patienten mit einer späten primären Sepsis wurden im Mittel 15,3 (\pm 7,1) Tage beatmet. Der Median betrug 16 Tage. Die Patienten mit einer frühen sekundären Sepsis wurden im Mittel 9,8 (\pm 6,6) Tage beatmet. Der Median lag bei 9 Tagen. Patienten mit einer späten sekundären Sepsis waren im Mittel 24,3 (\pm 22,2) Tage respiratorpflichtig. Der Median betrug 16 Tage.

Mittelwert und Standardabweichung der Beatmungsdauer der Sepsispatienten (CDC)

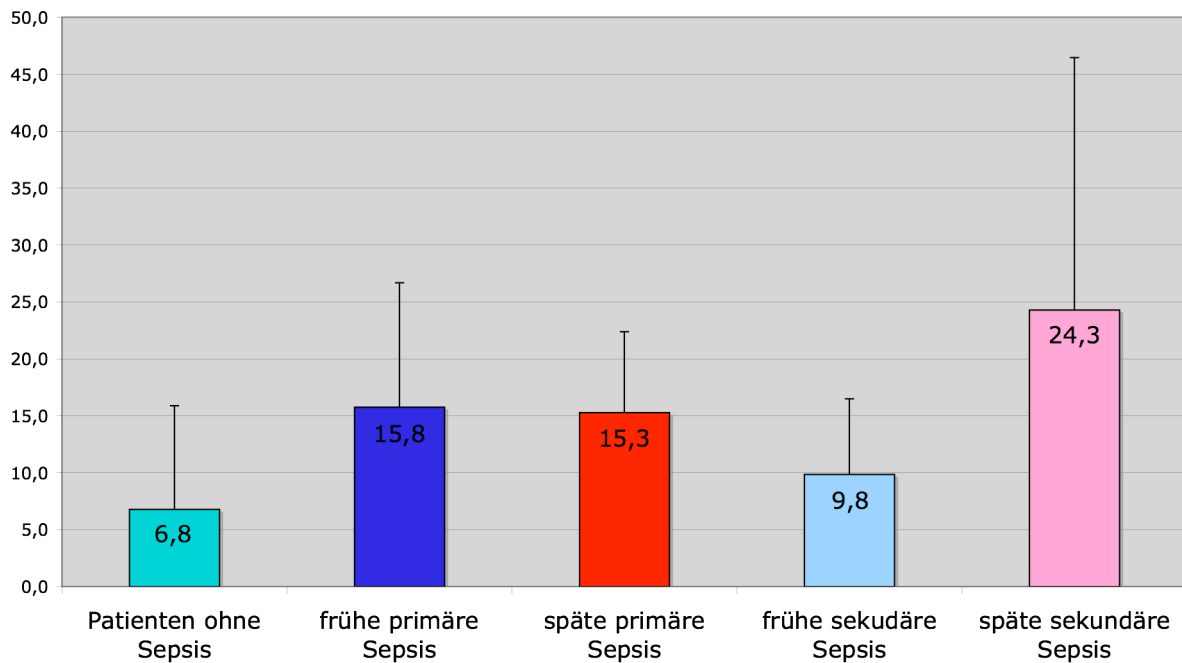


Abbildung 18: Die Beatmungsdauer der Sepsispatienten nach der Definition der CDC von 1988 (12) war deutlich gegenüber den nicht septischen Patienten erhöht.

2.2.1.4 Letalität der primären und sekundären Sepsis

Die sekundäre Sepsis ist mit einer extrem hohen Letalität vergesellschaftet. Es verstarben 50% (früh) beziehungsweise 71,4% (spät) der Patienten mit einer sekundären Sepsis. Die Letalität der Patienten mit einer primären Sepsis lag mit 25% (früh) und 27,6% (spät) deutlich über der Letalität der nicht septischen Patienten (15,8%).

Letalität der Sepsispatienten (CDC)

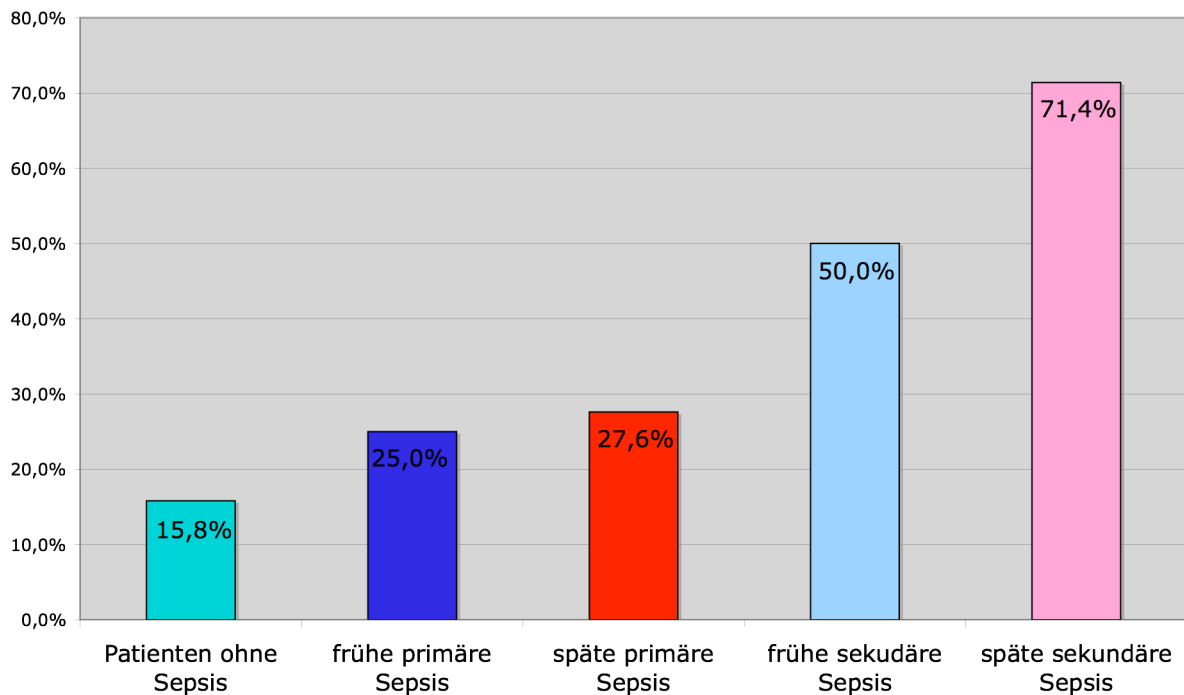


Abbildung 19: Die Letalität der Patienten mit sekundärer Sepsis lag bei 50 bis 71,4%.

2.2.1.5 Erregerspektrum der Sepsis nach CDC

Primäre Sepsis

In den 8 Fällen von früher primärer Sepsis wurden 10 Erreger isoliert. Zu 70% fanden sich als Erreger der frühen primären Sepsis gram-positive Mikroorganismen.

In den 32 Fällen von später primärer Sepsis wurden 38 Erreger isoliert. Insgesamt wurden 29 gram-positive Kokken isoliert (77% der Nachweise bei der späten primären Sepsis). Davon 22 KNS (58% der Nachweise bei der späten primären Sepsis), 4 Enterococcus sp. (11% der Nachweise bei der späten primären Sepsis) und 2 S. aureus (8% der Nachweise bei der späten primären Sepsis).

E. cloacae wurde 2-mal nachgewiesen. Daraus ergab sich, dass die späte primäre Sepsis zu 5% durch gram-negative aerobe Stäbchenbakterien verursacht wurde.

In 7 Fällen (18% der Nachweise bei der späten primären Sepsis) konnte Candida sp. in den Blutkulturen isoliert werden.

Erregerspektrum der primären Sepsis

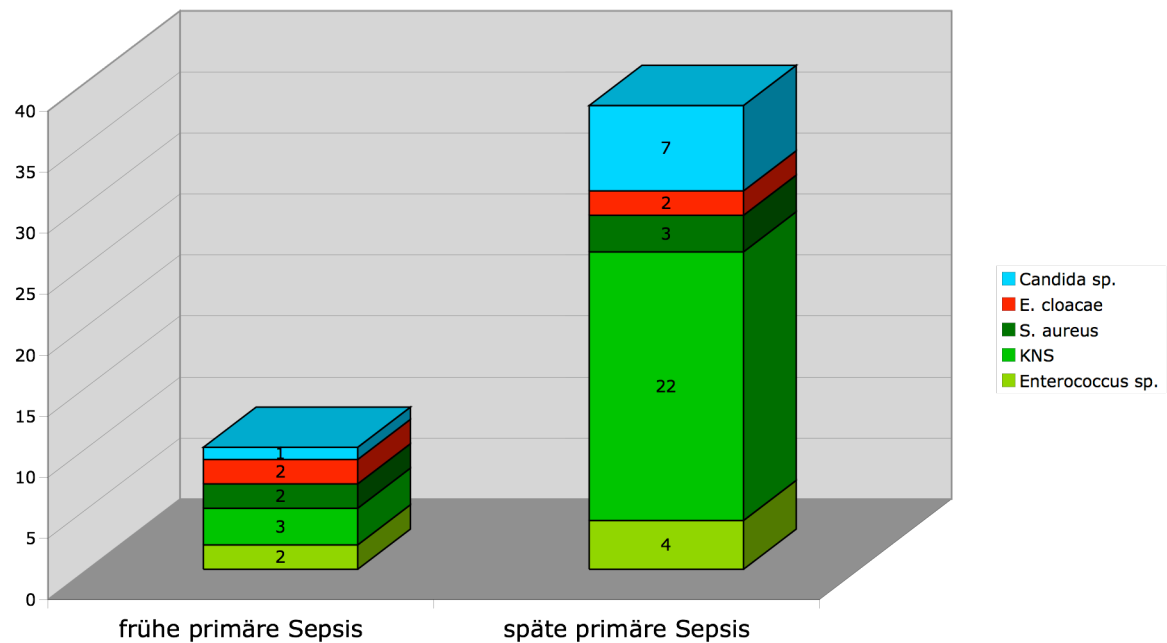


Abbildung 20: Bei den Patienten mit primärer Sepsis wurden insgesamt nur in 4 Fällen gram-negative aerobe Stäbchenbakterien nachgewiesen. Bei 58% der Patienten mit einer späten primären Sepsis wurden KNS in der Blutkultur isoliert.

Sekundäre Sepsis

In den zwei Jahren der Untersuchung wurden 6 Patienten mit früher und 7 Patienten mit einer späten sekundären Sepsis erfasst.

Das Erregerspektrum ist der Abbildung 21 zu entnehmen.

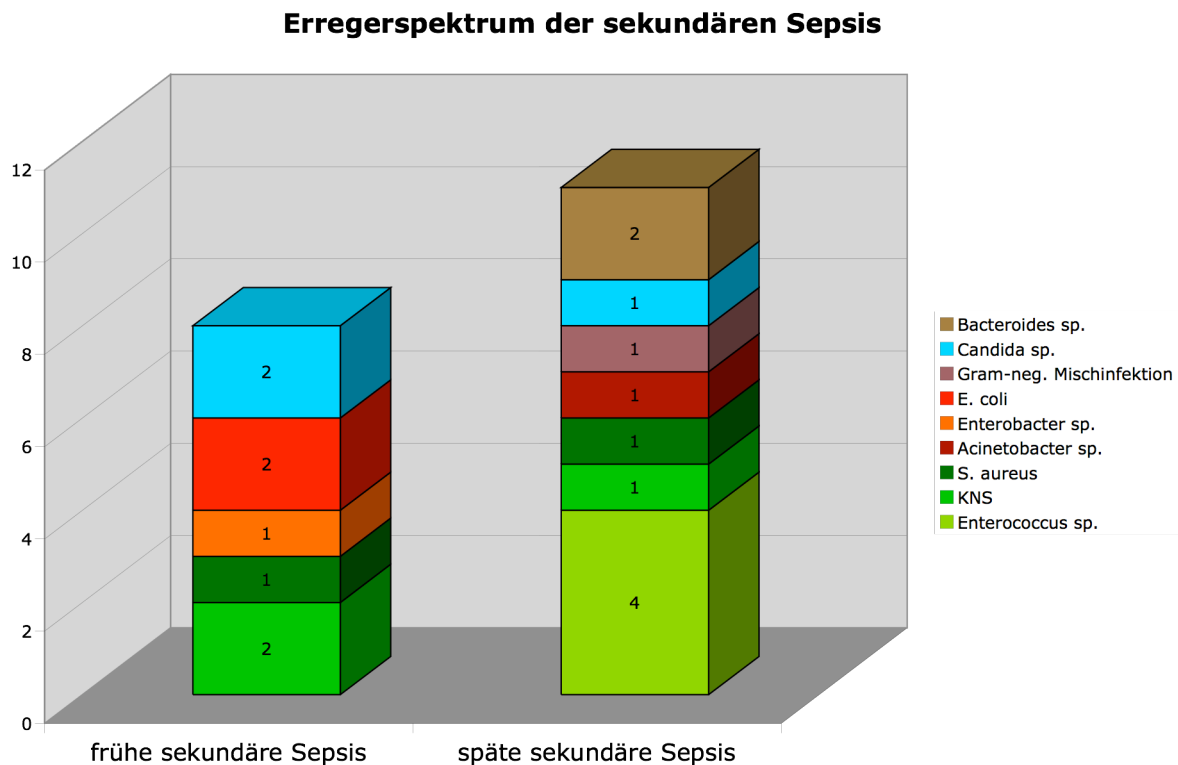


Abbildung 21: Das Erregerspektrum aus den Blutkulturen der 13 Patienten mit einer sekundären Sepsis.

Von den 6 Patienten mit früher sekundärer Sepsis wurde bei 3 Patienten als Primärinfektion eine intraabdominelle Infektion diagnostiziert. In einem Fall konnte *C. glabrata* isoliert werden und einmal bestand eine *E. coli* Infektion. Der dritte Patient mit einer Mischinfektion mit *C. albicans* und *E. cloacae* verstarb im Behandlungsverlauf. Bei einem Patienten wurde eine thorakale Wundinfektion mit *S. epidermidis* als Ursache der Sepsis diagnostiziert. Ein weiterer Patient erlag seiner Sepsis auf dem Boden einer Meningitis durch *S. aureus*. Der sechste Patient mit einer frühen sekundären Sepsis verstarb in einer Urosepsis durch *E. coli*.

Von den 7 Patienten mit später sekundärer Sepsis konnten nur 2 von der Intensivstation entlassen werden. Ein Patient überlebte eine sekundäre Sepsis mit *C. albicans* und KNS, welche in der Bauchhöhle nachgewiesen wurden und ein Patient konnte nach überstandener Wundinfektion mit *S. aureus* im Bereich des implantierten Kunstherzens entlassen werden. Bei 3 weiteren Patienten lag der Sepsis eine intraabdominelle Infektion zugrunde. In einem Fall mit *Acinetobacter sp.*, in einem weiteren Fall mit *E. faecalis* und *Bacteroides sp.* und beim dritten Patienten mit Mischinfektion von gram-positiven und gram-negativen Darmbakterien (*E. cloacae*, *E. coli*, *Klebsiella sp.*, *Proteus sp.* sowie *Bacteroides sp.* und *E. faecalis*). Eine Sepsis entstand bei einem immunsupprimierten Patienten auf dem Boden eines

Pleuraempyems mit wiederholten Nachweisen von Enterokokken und der siebte Patient erlag einer Sepsis auf dem Boden einer Enterokokkenendokarditis.

2.2.2 Sepsis nach Bone

2.2.2.1 Prävalenz der Sepsis

Die Diagnose der Sepsis nach der Definition des ACCP/SCCM Consensus Conference Committee (2), im Folgenden auch Sepsis nach Bone genannt, wurde 201-mal gestellt.

Eine Sepsis wurde bei 172 Patienten (22% der Gesamtpopulation) diagnostiziert.

Bei 91 Patienten (11,6% aller Patienten) bestand die Sepsis schon innerhalb der ersten 48 Behandlungsstunden, 86 Patienten (10,9% aller Patienten) entwickelten die Sepsis im späteren Behandlungsverlauf und 5 Patienten (0,6% aller Patienten) hatten sowohl eine frühe als auch eine späte Sepsis.

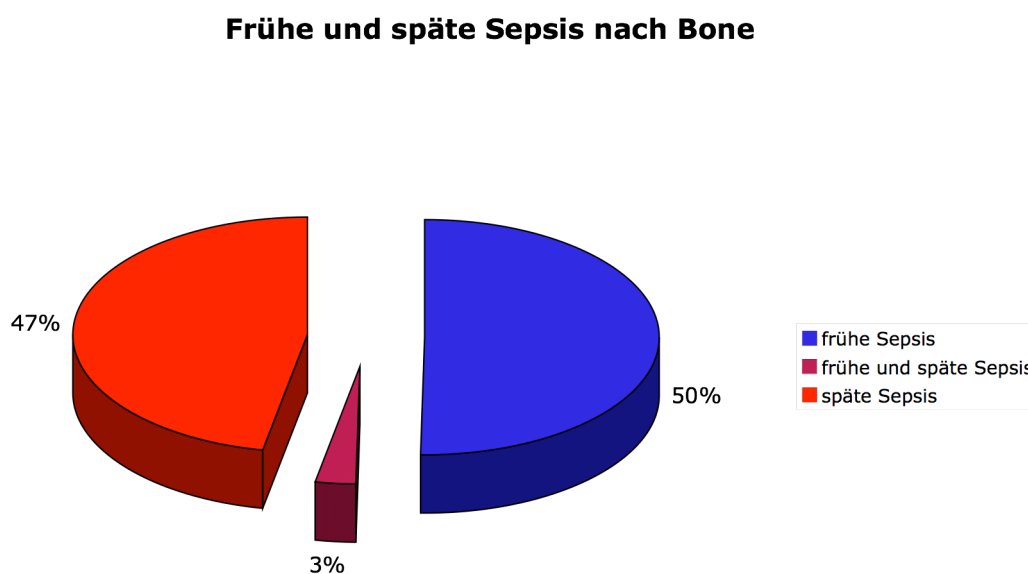


Abbildung 22: Von den 172 Patienten mit einer Sepsis bestand die Erkrankung bei 91 Patienten (53%) schon in den ersten 48 Stunden des Aufenthaltes.

2.2.2.2 Liegedauer der Sepsispatienten

Die mittlere Liegedauer aller Patienten der Untersuchung lag bei 9,9 (\pm 10,1) Tagen. Der Median lag bei 6 Tagen. Die Patienten, die nie eine Sepsis nach Bone während ihres Aufenthaltes erlitten, hatten eine auf 7,6 (\pm 6,7) Tage verkürzte mittlere Verweildauer auf der

Intensivstation. Der Median lag bei 5 Tagen. Für die Patienten mit einer frühen Sepsis nach Bone war die mittlere Verweildauer auf der Intensivstation auf 14,5 (\pm 12,5) Tage verlängert. Der Median lag bei 10 Tagen. Patienten mit einer späten Sepsis lagen im Mittel 23,8 (\pm 16,7) Tage auf der Intensivstation. Der Median betrug 17 Tage.

Mittelwert und Standardabweichung der Liegedauer der Patienten mit Sepsis nach Bone

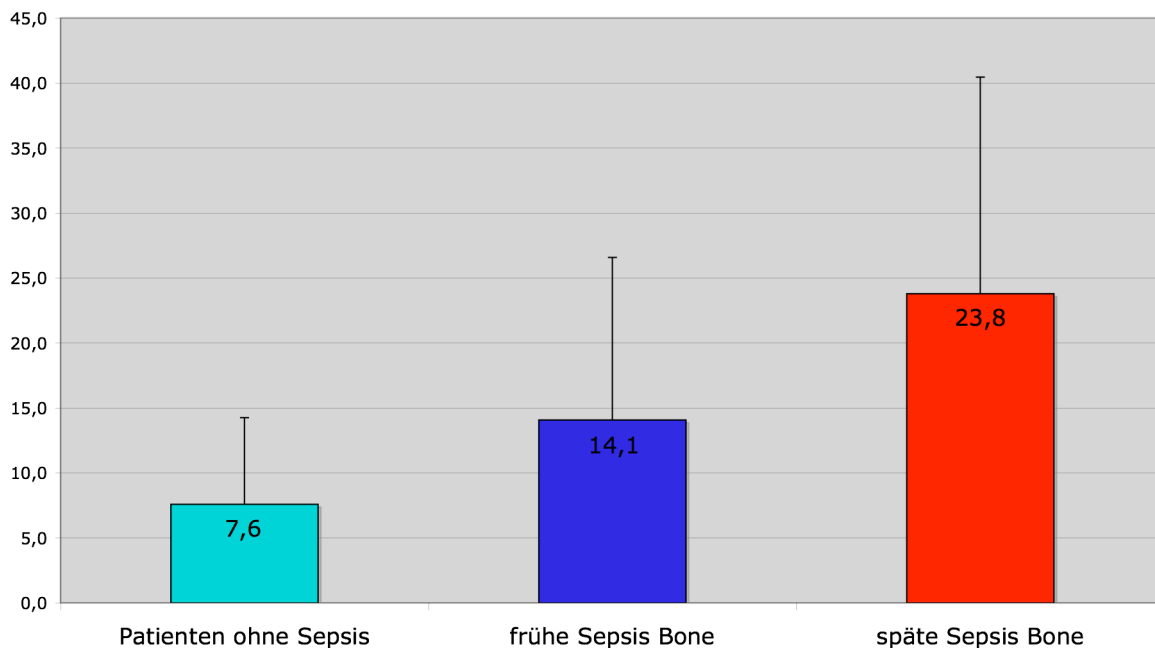


Abbildung 23: Die Patienten mit einer frühen Sepsis nach Bone verblieben im Vergleich zu den Patienten ohne Sepsis doppelt so lange auf der Intensivstation. Patienten mit einer späten Sepsis verblieben mehr als 3-mal so lang auf der Intensivstation.

2.2.2.3 Beatmungsdauer der Sepsispatienten

Die mittlere Beatmungsdauer aller Patienten der Untersuchung lag bei 7,3 (\pm 9,5) Tagen. Der Median lag bei 4 Tagen. Die Patienten ohne Sepsis nach Bone wurden im Mittel 5,2 (\pm 6,0) Tage beatmet. Hier lag der Median bei 3 Tagen. Für die Patienten mit einer frühen Sepsis nach Bone war die mittlere Beatmungsdauer auf 11,1 (\pm 11,9) Tage verlängert. Der Median lag bei 8 Tagen. Patienten mit einer späten Sepsis nach Bone wurden im Mittel 20,2 (\pm 16,5) Tage beatmet. Der Median betrug 16 Tage.

Mittelwert und Standardabweichung der Beatmungsdauer der Patienten mit Sepsis nach Bone

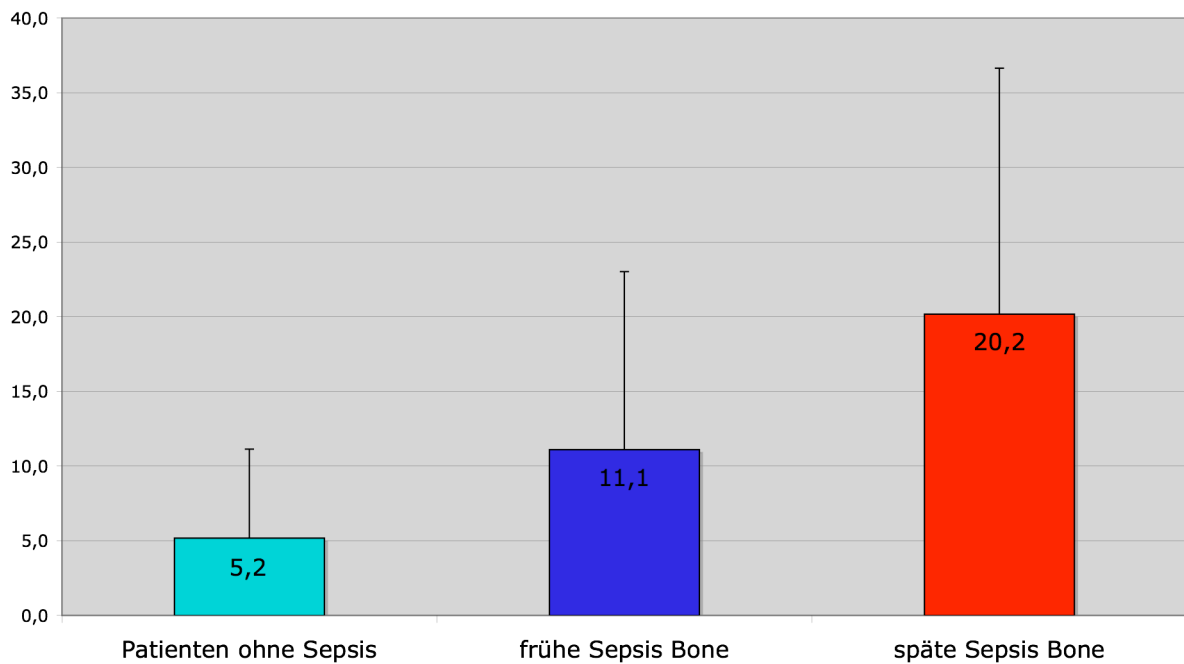


Abbildung 24: Die mittlere Beatmungsdauer der Patienten mit einer späten Sepsis nach Bone war annähernd 4-mal so lang wie die der Patienten ohne Sepsis nach Bone.

2.2.2.4 Letalität der Sepsispatienten

Die Mortalität der Gesamtpopulation lag im Untersuchungszeitraum bei 17%. Die Patienten, die nie eine Sepsis nach Bone erlitten, hatten eine Mortalität von 13,9%. Die Letalität der Patienten mit einer frühen Sepsis nach Bone lag bei 25,3% und die der Patienten mit einer späten Sepsis nach Bone lag bei 33,8%.

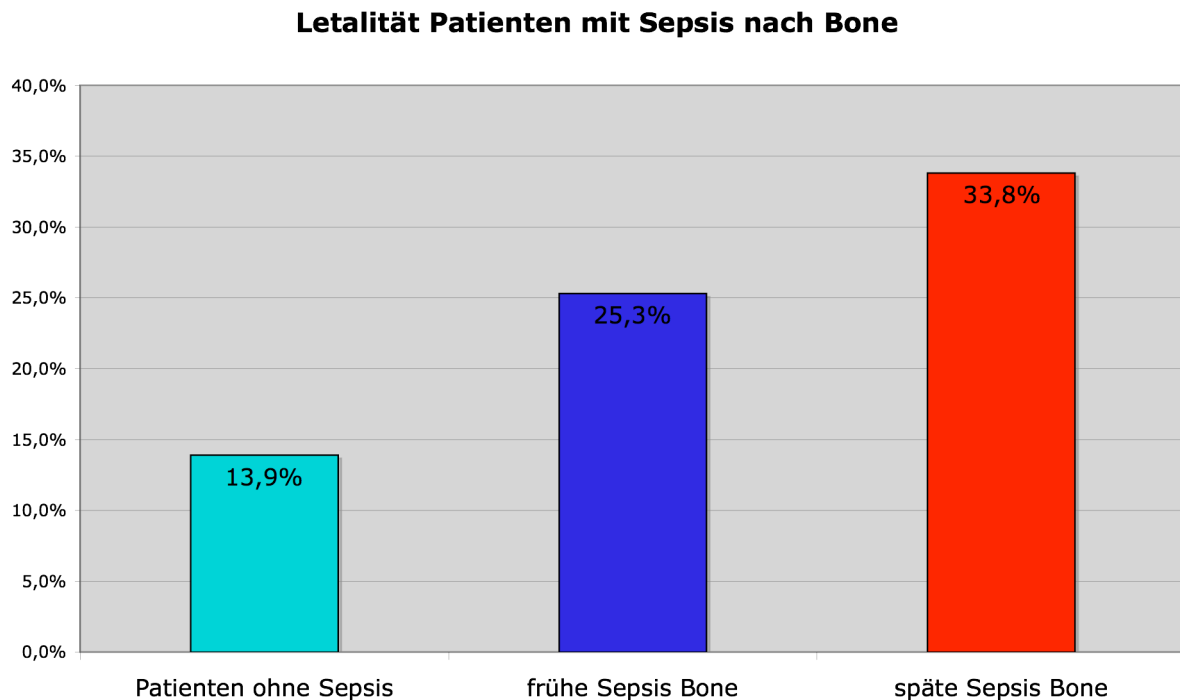


Abbildung 25: Die Letalität der Patienten mit später Sepsis nach Bone lag deutlich über der Letalität der Patienten ohne Sepsis nach Bone.

2.2.2.5 Ursachen der Sepsis nach Bone

Nach der Definition des ACCP/SCCM Consensus Conference Committee (2) konnte die Diagnose der Sepsis gestellt werden, wenn eine systemisch inflammatorische Antwort des Organismus (SIRS) auf eine Infektion vorlag.

Frühe Sepsis

Die häufigste Ursache der frühen Sepsis war die Pneumonie. Bei 36 Patienten (41% der Patienten mit früher Sepsis nach Bone) war diese der Grund für die Sepsis. Intraabdominelle Infektionen wurden bei 25 Patienten (27% der Patienten mit früher Sepsis nach Bone) für die Sepsis verantwortlich gemacht. Bei 11 Patienten (12% der Patienten mit früher Sepsis nach Bone) wurde die Sepsis primär über eine positive Blutkultur diagnostiziert. Die Wundinfektionen, hier besonders Sternuminfektionen nach kardiochirurgischen Eingriffen galten bei 10 Patienten (11% der Patienten mit früher Sepsis nach Bone) als Auslöser. Außerdem wurden noch je 3 Patienten (3% der Patienten mit früher Sepsis nach Bone) aufgrund einer Urosepsis und einer Sepsis infolge einer intrakraniellen Infektion behandelt.

Ursachen der frühen Sepsis nach Bone

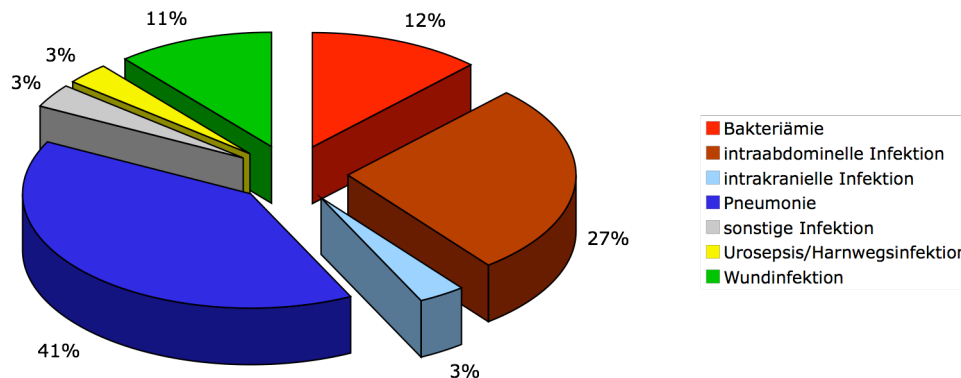


Abbildung 26: Die häufigste Ursache einer Sepsis nach Bone in den ersten 48 Stunden des Aufenthaltes war eine Pneumonie. Nur bei 12% der Patienten gelang es, einen Erreger in der Blutkultur nachzuweisen. Intraabdominelle Infektionen waren bei 27% der Patienten mit früher Sepsis nach Bone die Ursache.

Späte Sepsis

Auch im Falle einer späten Sepsis war die häufigste Ursache die Pneumonie. Bei 28 Patienten (33% der Patienten mit später Sepsis nach Bone) galt sie als Auslöser der Sepsis. In der späten Sepsis gelang jedoch in weitaus größerer Zahl ein Nachweis von pathogenen Erregern im Blut der Patienten. Bei 23 Patienten (27% der Patienten mit später Sepsis nach Bone) konnten direkt ursächliche Mikroorganismen im Blut kultiviert werden. Zu diesen können auch noch die 13 Fälle (15% der Patienten mit später Sepsis nach Bone) mit einem septischen Krankheitsbild, ohne augenscheinliche Sepsis auslösende Infektion aber mit Nachweis von pathogenen Keimen an intravasalen Kathetern, gezählt werden. Bei jeweils 7 Patienten (je 8% der Patienten mit später Sepsis nach Bone) waren intraabdominelle Infektionen oder (thorakale) Wundinfektionen ursächlich für die Sepsis. Intrakranielle oder urologische Ursachen für die Sepsis fanden sich bei jeweils 2 Patienten (2% der Patienten mit später Sepsis nach Bone).

Ursachen der späten Sepsis nach Bone

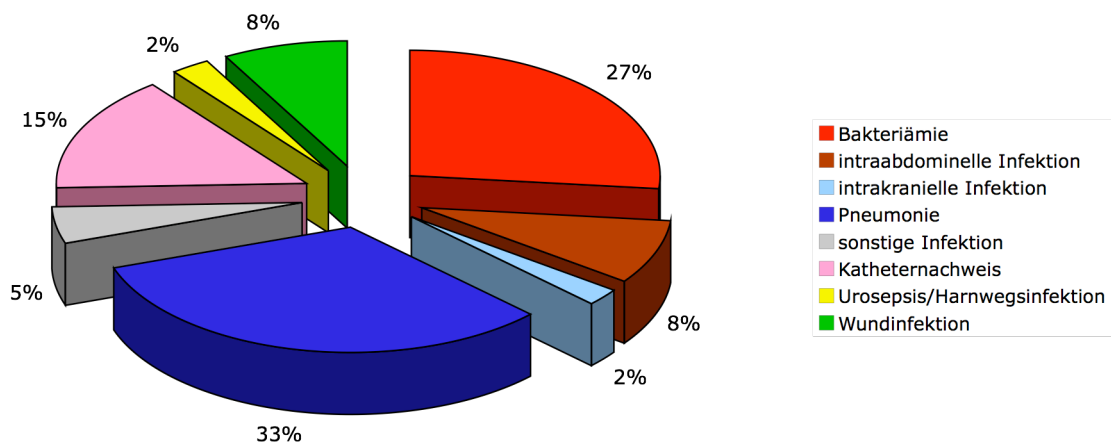


Abbildung 27: Bei der späten Sepsis nach Bone gelang in 27% der Fälle ein kultureller Nachweis im Blut der Patienten. Bei 13 Patienten (15% der Patienten mit später Sepsis nach Bone) gelang die Isolation von pathogenen Erregern an intravasalen Kathetern. Intraabdominelle Infektionen waren nur bei 8% der Patienten mit später Sepsis nach Bone die Ursache.

2.2.2.6 Erregernachweis bei Sepsis nach Bone

Frühe Sepsis

Im Falle von 11 Patienten (12% der Patienten mit einer frühen Sepsis nach Bone) gelang der kulturelle Nachweis von Mikroorganismen im Blut.

Bei 6 Patienten lag eine Sepsis mit gram-positiven Krankheitserregern vor. Von diesen verstarben 3 Patienten. In zwei Fällen waren *Enterococcus* sp. und im dritten Fall *S. aureus* isoliert worden. Ein zweiter Patient mit einer *S. aureus* Sepsis überlebte diese. In den Blutkulturen von zwei weiteren Patienten wurden mehrfach KNS nachgewiesen.

Bei 3 Patienten wurden gram-negative aerobe Stäbchenbakterien kulturell isoliert. In 2 Fällen war die Sepsis durch *E. cloacae* ausgelöst und ein Patient verstarb in einer durch *E. coli* ausgelösten Urosepsis.

Darüber hinaus wurde bei 2 Patienten eine Pilzsepsis mit *C. albicans* beziehungsweise *C. glabrata* diagnostiziert.

Direkte Erregernachweise in der frühen Sepsis nach Bone

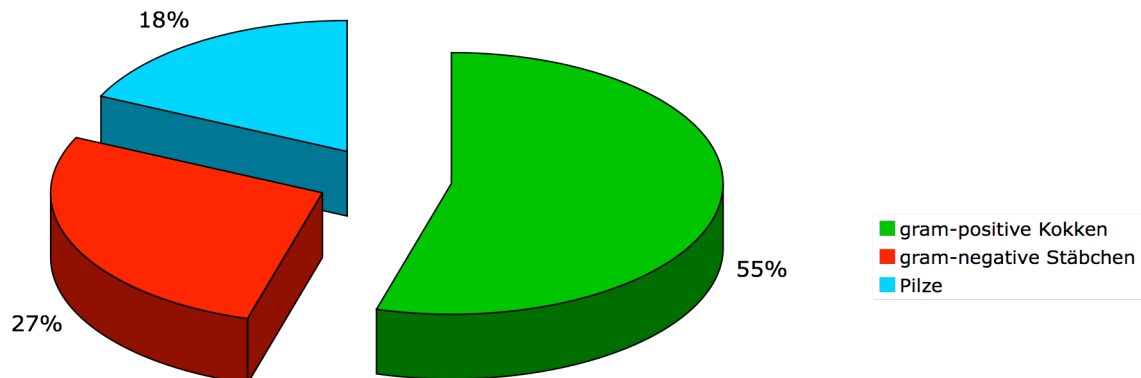


Abbildung 28: In der frühen Sepsis nach Bone wurden 55% gram-positive Mikroorganismen im Blut nachgewiesen.

Späte Sepsis

Im Falle von 23 Patienten (27% der Patienten mit einer späten Sepsis nach Bone) gelang der kulturelle Nachweis von Mikroorganismen im Blut. Bei 13 weiteren Patienten (15% der Patienten mit einer späten Sepsis nach Bone) wurden pathogene Mikroorganismen an intravasalen Kathetern nachgewiesen.

Bei 18 Patienten wurden gram-positive Krankheitserreger in der Blutkultur isoliert. Von diesen verstarben 9 Patienten. Von den 4 Patienten mit einer Enterokokkensepsis verstarben 3. Von 12 Patienten mit einer Sepsis durch *S. epidermidis* verstarben 6 Patienten. Als Sepsisursache wurde bei 2 Patienten *S. aureus* in der Blutkultur nachgewiesen.

Bei 3 Patienten wurden gram-negative, aerobe Stäbchenbakterien kulturell isoliert. In einem Fall handelte es sich um eine gram-negative Mischinfektion, ausgehend von einer intraabdominellen Infektion. Dieser Patient verstarb ebenso wie ein Patient mit einer Sepsis durch *Acinetobacter* sp.. Bei einem weiteren Patienten wurde *E. cloacae* in der Blutkultur isoliert.

Im Falle von 2 Patienten wurde mehrfach *C. albicans* in der Kultur angezüchtet.

Von den 13 Patienten, bei denen der Erreger der Sepsis an intravasalen Kathetern nachgewiesen wurde, fanden sich in 10 Fällen gram-positive Mikroorganismen. Von den 5

Patienten mit Enterokokkennachweisen verstarben 2 Patienten. Daneben wurden noch 5 Patienten mit mehrfachen Nachweisen von KNS identifiziert, welche überlebten.

In 3 Fällen fanden sich an den untersuchten Kathetern gram-negative Krankheitserreger. Ein Patient mit dem Nachweis von *Proteus sp.* verstarb im Behandlungsverlauf. Darüber hinaus konnte einmal *S. marcescens* und einmal *P. aeruginosa* nachgewiesen werden.

Direkte Erregernachweise in der späten Sepsis nach Bone

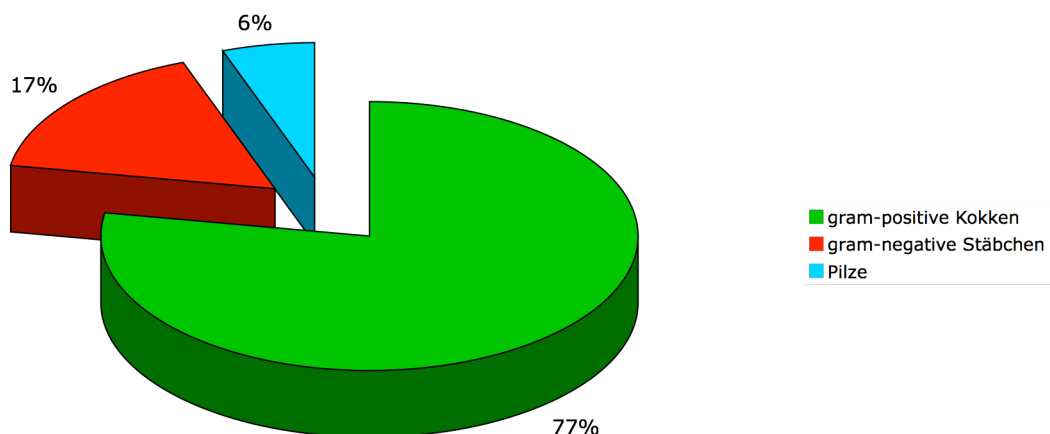


Abbildung 29: In der späten Sepsis nach Bone wurden in den Blutkulturen und an intravasalen Kathetern bei 77% der Patienten gram-positive Krankheitserreger isoliert.

3 Mikroflora

3.1 Erstuntersuchungen gegenüber Kontrolluntersuchungen

Um Veränderungen in den Keimspektren zwischen der Erstuntersuchung (i. d. R. die Aufnahmeuntersuchung) und den Kontrolluntersuchungen beschreiben zu können, wurde als Maß die prozentuale Veränderung der Nachweiswahrscheinlichkeit zwischen Kontroll- und Erstuntersuchung eingeführt. Alle positiven mikrobiologischen Befunde innerhalb eines Zeitintervalls wurden zunächst auf die Gesamtzahl der durchgeführten Untersuchungen im jeweiligen Zeitintervall (Untersuchungen in den ersten 48 Stunden gegenüber späteren Untersuchungen) bezogen und anschließend die prozentuale Änderung berechnet. Deshalb wurden hier Mehrfachisolierungen von wahrscheinlich identischen Erregern mitberücksichtigt (sogenannte copy strains).

Insgesamt wurden 18045 Proben gewonnen und der mikrobiologischen Untersuchung zugeführt (vergl. Tab. 4). In 4366 Proben wurden gram-positive Kokken nachgewiesen. In 2328 Proben wurden Pilze isoliert. In 1435 Proben wurden gram-negative, aerobe Stäbchenbakterien isoliert.

Die Erstuntersuchung beinhaltete 3850 mikrobiologische Proben. Gram-positive Kokken fanden sich in 637 Untersuchungsmaterialien. In 817 Proben konnten Pilze nachgewiesen werden und in 509 Fällen wurden gram-negative, aerobe Stäbchen nachgewiesen.

Die Kontrolluntersuchungen umfassten 14195 Proben. Der Nachweis von gram-positiven Kokken wurde 3693-mal geführt. Pilze konnten in 1511 Proben nachgewiesen werden. In 926 Materialien wurden gram-negative, aerobe Stäbchen nachgewiesen.

Im Vergleich der Erst- mit den Kontrolluntersuchungen zeigte sich, dass die Wahrscheinlichkeit für den positiven Nachweis von gram-negativen Erregern und Pilzen halbiert wurde. Auch die Wahrscheinlichkeit für positive *P. aeruginosa* Nachweise ließ sich um 23% reduzieren. Bei den *Pseudomonas* sp. und *S. maltophilia* waren jedoch Zuwächse in der Nachweiswahrscheinlichkeit zu verzeichnen (+56% für *Pseudomonas* sp. und + 117% für *S. maltophilia*).

Die Wahrscheinlichkeit, gram-positive Mikroorganismen zu isolieren, nahm um 49% zu. Die größten Zuwächse zeigten sich bei den MRSE (+234%) und den Enterokokken (+265%). Für *S. aureus* war jedoch eine Reduktion der Nachweiswahrscheinlichkeit um 85% zu verzeichnen. (vergl. Tab. 4)

Alle Materialien	Erstuntersuchungen		Kontrolluntersuchungen		% Änderung
	positiv	Prozent	positiv	Prozent	
Erreger					
Candida sp.	811	21,1%	1504	10,6%	-50%
Aspergillus sp.	6	0,2%	7	0,0%	-68%
Summe Pilze	817	21,2%	1511	10,6%	-50%
KNS	133	3,5%	633	4,5%	29%
MRSE	134	3,5%	1651	11,6%	234%
MRSA	3	0,1%	11	0,1%	-1%
S. aureus	170	4,4%	92	0,6%	-85%
Streptococcus sp.	36	0,9%	21	0,1%	-84%
E. faecalis	169	4,4%	910	6,4%	46%
E. faecium	1	0,0%	12	0,1%	225%
Enterococcus sp.	27	0,7%	363	2,6%	265%
Summe gram-pos. Kokken	673	17,5%	3693	26,0%	49%
Acinetobacter sp.	27	0,7%	31	0,2%	-69%
Citrobacter sp.	7	0,2%	18	0,1%	-30%
E. cloacae	109	2,8%	103	0,7%	-74%
Enterobacter sp.	20	0,5%	31	0,2%	-58%
K. pneumoniae	31	0,8%	29	0,2%	-75%
Klebsiella sp.	25	0,6%	23	0,2%	-75%
E. coli	86	2,2%	154	1,1%	-51%
P. mirabilis	23	0,6%	26	0,2%	-69%
P. vulgaris	9	0,2%	16	0,1%	-52%
Proteus sp.	3	0,1%	3	0,0%	-73%
P. aeruginosa	65	1,7%	184	1,3%	-23%
Pseudomonas sp.	15	0,4%	86	0,6%	56%
Stenotrophomonas maltophilia	12	0,3%	96	0,7%	117%
Serratia sp.	22	0,6%	86	0,6%	6%
Haemophilus sp.	46	1,2%	3	0,0%	-98%
M. morganii	9	0,2%	37	0,3%	12%
Summe gram-neg. Stäbchen	509	13,2%	926	6,5%	-51%
Sonstige Nachweise	65	1,7%	186	1,3%	-22%
Durchgeführte Abstriche	3850		14195		

Tabelle 4: Mikrobiologische Erst- und Kontrolluntersuchungen aller Materialien.

In Spalte 3 und 5 ist angegeben, in wieviel Prozent aller durchgeführten Untersuchungen im entsprechenden Zeitintervall der jeweilige Erreger nachgewiesen wurde. In Spalte 6 wurden die Änderungen der Nachweiswahrscheinlichkeit eines Erregers in den Kontrolluntersuchungen im Vergleich zur Erstuntersuchung angegeben. Der Wert wurde berechnet als: Differenz der Nachweiswahrscheinlichkeit von Kontrolluntersuchung und Erstuntersuchung, dividiert durch die Nachweiswahrscheinlichkeit der Erstuntersuchung und wurde in prozentualer Änderung angegeben. Positive Werte bedeuten eine gestiegene Wahrscheinlichkeit, negative Werte eine reduzierte Wahrscheinlichkeit.

Änderungen der Mikroflora im Überblick

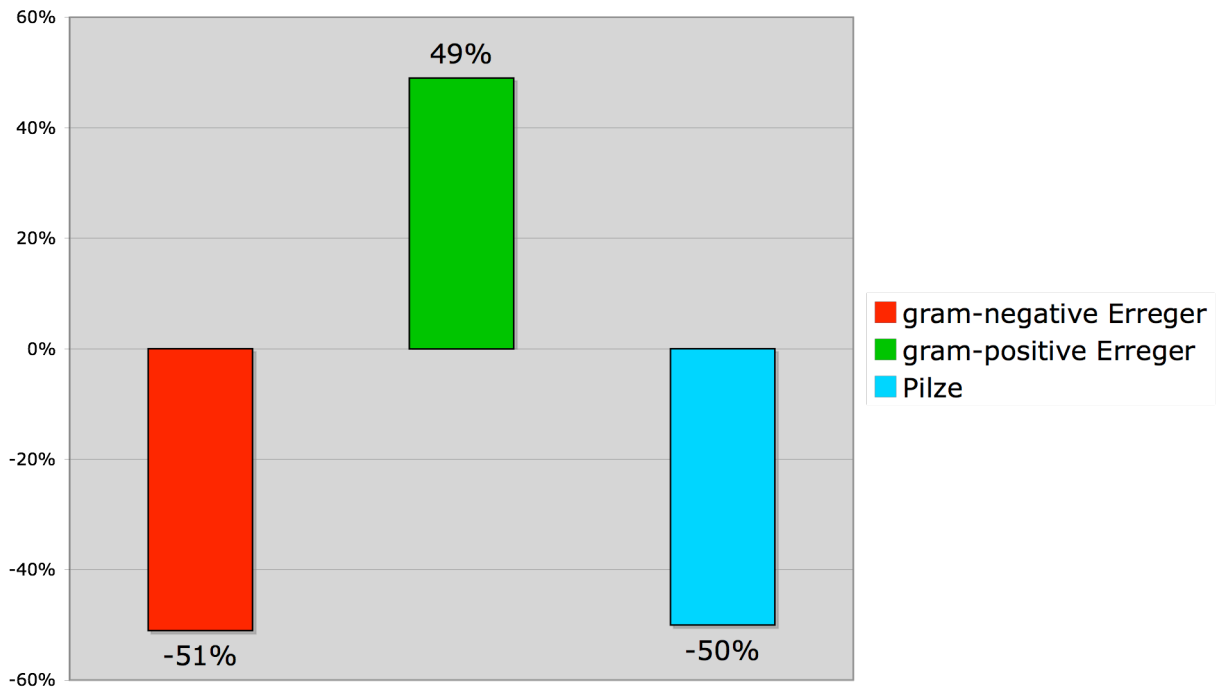


Abbildung 30: Die Nachweiswahrscheinlichkeit von gram-negativen Mikroorganismen und Pilzen ließen sich im Vergleich der Kontroll- mit den Erstuntersuchungen um die Hälfte reduzieren. Bei den gram-positiven Erregern kam es zu einem Zuwachs um fast 50 Prozent.

Änderungen der gram-positiven Mikroflora

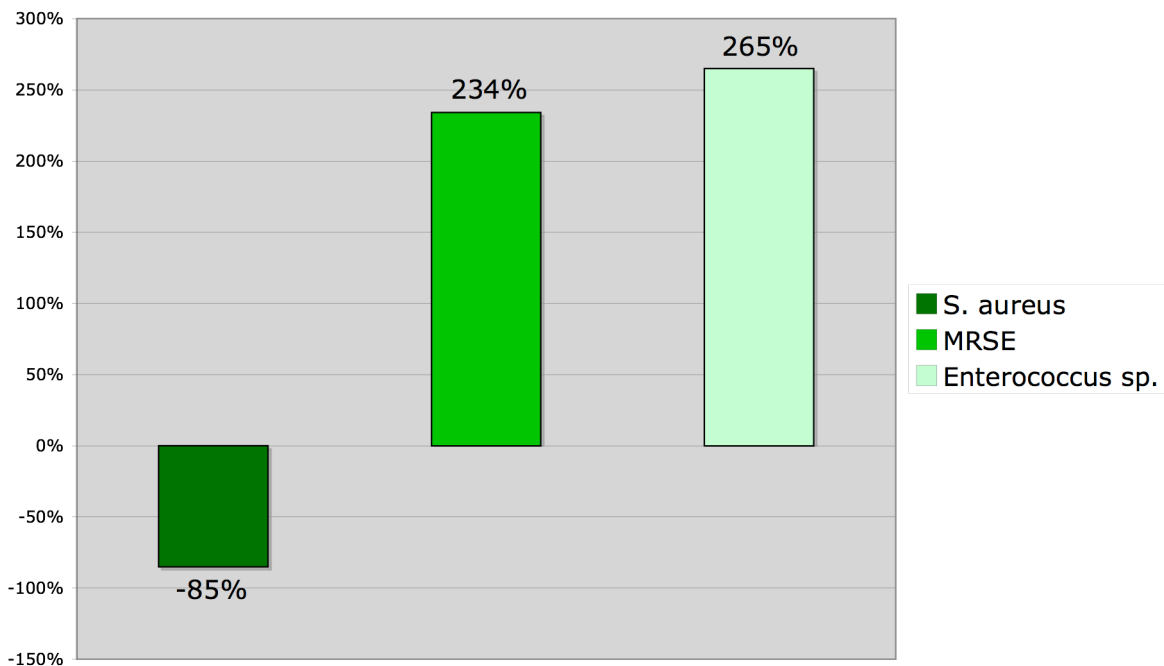


Abbildung 31: Die größten Zuwächse der Nachweiswahrscheinlichkeit der gram-positiven Mikroorganismen fanden sich bei MRSE und bei den Enterokokken. Bei S. aureus gelang jedoch eine Reduktion der Nachweiswahrscheinlichkeit um 85%.

Der Vergleich der Kontroll- mit den Erstuntersuchungen der Tracheobronchialsekrete zeigt eine Reduktion der Nachweiswahrscheinlichkeit für gram-negative Mikroorganismen um 41%. Eine Zunahme der Nachweiswahrscheinlichkeit um 108% war jedoch für *S. maltophilia* zu verzeichnen und von 177% für *Pseudomonas sp.*.

Unter den gram-positiven Erregern, deren Nachweiswahrscheinlichkeit um insgesamt 89% zunahm, waren die größten Zuwächse bei den MRSE (+290%) und den Enterokokken (+229%) zu verzeichnen. Auch in den Tracheobronchialsekreten gelang eine deutliche Reduktion der *S. aureus* Nachweiswahrscheinlichkeit (-82%). (vergl. Tab. 5.)

Tracheobronchialsekrete	Erstuntersuchungen		Kontrolluntersuchungen		% Änderung
	positiv	Prozent	positiv	Prozent	
Candida sp.	205	29,6%	185	10,2%	-65%
Aspergillus	3	0,4%	4	0,2%	-49%
Summe Pilze	208	30,1%	189	10,4%	-65%
KNS	50	7,2%	148	8,2%	13%
MRSE	59	8,5%	602	33,3%	290%
MRSA	1	0,1%	6	0,3%	130%
<i>S. aureus</i>	50	7,2%	23	1,3%	-82%
Streptococcus sp.	10	1,4%	5	0,3%	-81%
<i>E. faecalis</i>	44	6,4%	236	13,0%	105%
<i>E. faecium</i>	0	0,0%	1	0,1%	-
Enterococcus sp.	10	1,4%	86	4,8%	229%
Summe gram-pos. Kokken	224	32,4%	1107	61,2%	89%
Acinetobacter sp.	10	1,4%	9	0,5%	-66%
Citrobacter sp.	2	0,3%	4	0,2%	-23%
<i>E. cloacae</i>	33	4,8%	22	1,2%	-74%
Enterobacter sp.	7	1,0%	9	0,5%	-51%
<i>K. pneumoniae</i>	12	1,7%	13	0,7%	-59%
Klebsiella sp.	3	0,4%	7	0,4%	-11%
<i>E. coli</i>	14	2,0%	13	0,7%	-64%
Proteus sp.	11	1,6%	9	0,5%	-69%
<i>P. aeruginosa</i>	17	2,5%	51	2,8%	15%
<i>Pseudomonas sp.</i>	4	0,6%	29	1,6%	177%
<i>S. maltophilia</i>	7	1,0%	38	2,1%	108%
<i>Serratia sp.</i>	10	1,4%	43	2,4%	64%
<i>Haemophilus sp.</i>	34	4,9%	3	0,2%	-97%
<i>M. morgani</i>	3	0,4%	9	0,5%	15%
Summe gram-neg. Stäbchen	167	24,1%	259	14,3%	-41%
Sonstige Nachweis	17	2,5%	54	3,0%	22%
Durchgeführte Abstriche	692		1809		

Tabelle 5: Erst- und Kontrolluntersuchungen der Tracheobronchialsekrete.

In Spalte 3 und 5 sind angegeben, in wieviel Prozent aller durchgeführten Untersuchungen im entsprechenden Zeitintervall der jeweilige Erreger nachgewiesen wurde. In Spalte 6 wurden die Änderungen der Nachweiswahrscheinlichkeit eines Erregers in den Kontrolluntersuchungen im Vergleich zur Erstuntersuchung angegeben. Der Wert wurde berechnet als: Differenz der Nachweiswahrscheinlichkeit von Kontrolluntersuchung und Erstuntersuchung, dividiert durch die Nachweiswahrscheinlichkeit der Erstuntersuchung und wurde in prozentualer Änderung angegeben.

Positive Werte bedeuten eine gestiegene Wahrscheinlichkeit, negative Werte eine reduzierte Wahrscheinlichkeit.

In den positiven Befunden bei Aufnahme fanden sich noch in 27% gram-negative Mikroorganismen. In den Kontrolluntersuchungen wurden diese Erreger in 16% der positiven Befunde isoliert. Eine ähnliche Entwicklung war auch bei den Pilzen nachweisbar. Es zeigte sich jedoch ein relativer Zuwachs der gram-positiven Erreger (36% vs. 69%) (vergl. Abb. 32 a+b)

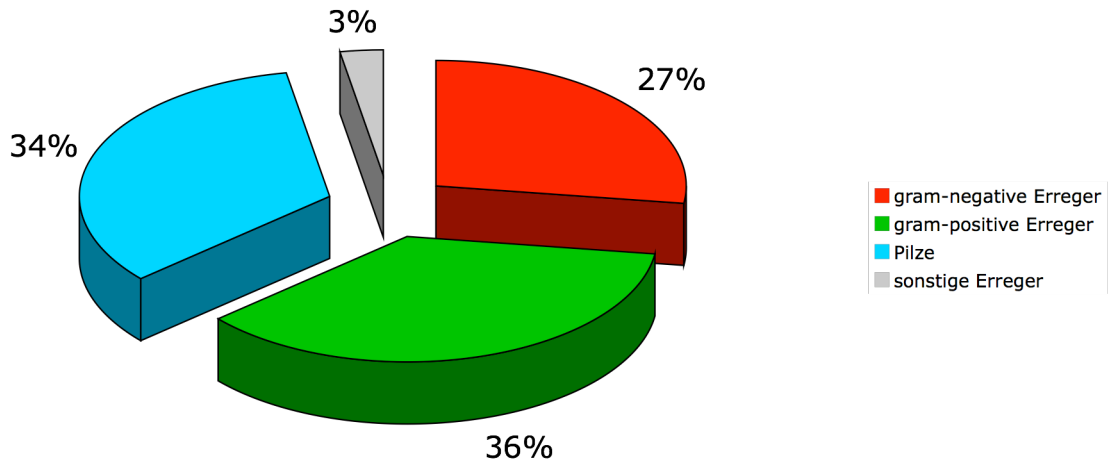
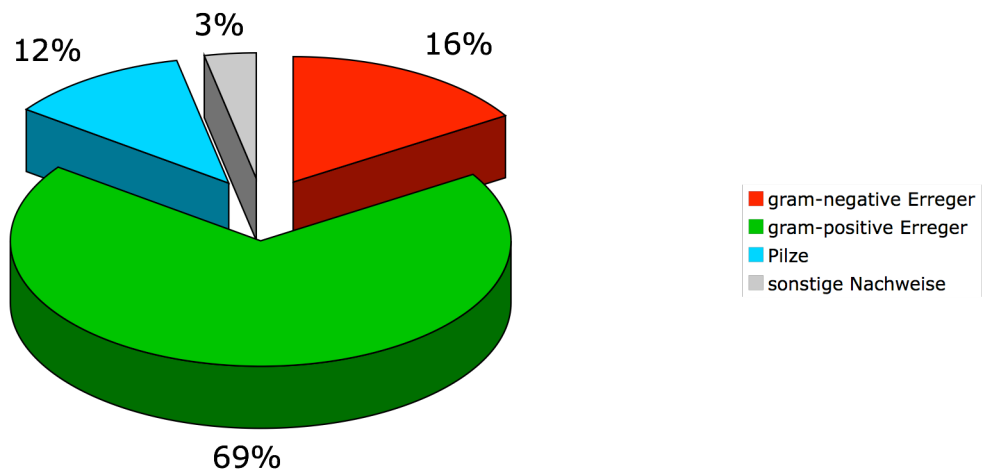
Frühe positive Nachweise im Tracheobronchialsekret**Späte positive Nachweise im Tracheobronchialsekret**

Abbildung 32 a+b: Die positiven Nachweise im Tracheobronchialsekret zeigten in den Kontrolluntersuchungen noch 16 Prozent gram-negative Mikroorganismen, jedoch einen relativen Zuwachs der Nachweiswahrscheinlichkeit für gram-positive Erreger.

In den Rachenabstrichen nahm die Nachweiswahrscheinlichkeit für gram-negative Mikroorganismen von der Erst- zur Kontrolluntersuchung um 62% ab. Anders als im Trachealsekret gelang im Pharynx die Reduktion auch bei *P. aeruginosa* (-37%). Für *Stenotrophomonas maltophilia* stieg jedoch die Nachweiswahrscheinlichkeit auch im Rachen um 140% an.

Die Nachweiswahrscheinlichkeit für gram-positive Mikroorganismen stieg im Rachen um 58%. Auch hier waren die größten Zuwächse bei den MRSE (+211%) und den Enterokokken (+289%) zu verzeichnen. Die Wahrscheinlichkeit *S. aureus* zu isolieren wurde um 85% reduziert (vergl. Tab. 6).

Rachenabstriche	Erstuntersuchung		Kontrolluntersuchungen		% Änderung
	positiv	Prozent	positiv	Prozent	
Erreger					
Candida sp.	299	52,7%	404	28,6%	-46%
Aspergillus flavus	1	0,2%	0	0,0%	-100%
Summe Pilze	300	52,9%	404	28,6%	-46%
KNS	21	3,7%	88	6,2%	68%
MRSE	28	4,9%	217	15,3%	211%
MRSA	1	0,2%	4	0,3%	60%
S. aureus	27	4,8%	10	0,7%	-85%
Streptococcus sp.	9	1,6%	6	0,4%	-73%
E. faecalis	46	8,1%	154	10,9%	34%
Enterococcus sp.	7	1,2%	68	4,8%	289%
Summe gram-pos. Kokken	139	24,5%	547	38,7%	58%
Acinetobacter sp.	11	1,9%	6	0,4%	-78%
Citrobacter sp.	5	0,9%	4	0,3%	-68%
E. cloacae	33	5,8%	6	0,4%	-93%
Enterobacter sp.	8	1,4%	10	0,7%	-50%
K. pneumoniae	10	1,8%	3	0,2%	-88%
Klebsiella sp.	10	1,8%	9	0,6%	-64%
E. coli	22	3,9%	13	0,9%	-76%
P. mirabilis	10	1,8%	1	0,1%	-96%
P. vulgaris	4	0,7%	4	0,3%	-60%
P. aeruginosa	14	2,5%	22	1,6%	-37%
Pseudomonas sp.	5	0,9%	20	1,4%	60%
S. maltophilia	2	0,4%	12	0,8%	140%
Serratia sp.	8	1,4%	20	1,4%	0%
Haemophilus sp.	2	0,4%	0	0,0%	-100%
M. morganii	3	0,5%	8	0,6%	7%
Summe gram-neg. Stäbchen	147	25,9%	138	9,8%	-62%
Sonstige Nachweise	4	0,7%	13	0,9%	30%
Durchgeführte Abstriche	567		1415		

Tabelle 6: Erst- und Kontrolluntersuchungen Rachenabstriche.

In Spalte 3 und 5 sind angegeben, in wieviel Prozent aller durchgeführten Untersuchungen im entsprechenden Zeitintervall der jeweilige Erreger nachgewiesen wurde. In Spalte 6 wurden die Änderungen der Nachweiswahrscheinlichkeit eines Erregers in den Kontrolluntersuchungen im Vergleich zur Erstuntersuchung angegeben. Der Wert wurde berechnet als: Differenz der Nachweiswahrscheinlichkeit von Kontrolluntersuchung und Erstuntersuchung, dividiert durch die Nachweiswahrscheinlichkeit der Erstuntersuchung und wurde in prozentualer Änderung angegeben. Positive Werte bedeuten eine gestiegene Wahrscheinlichkeit, negative Werte eine reduzierte Wahrscheinlichkeit.

Bei Betrachtung der gram-negativen Mikroflora in den verschiedenen Materialien zeigte sich, dass es am wenigsten gelang, die Nachweiswahrscheinlichkeit für *S. maltophilia* und *Pseudomonas* sp. im Tracheobronchialsekret zu reduzieren (vergl. Abb. 33).

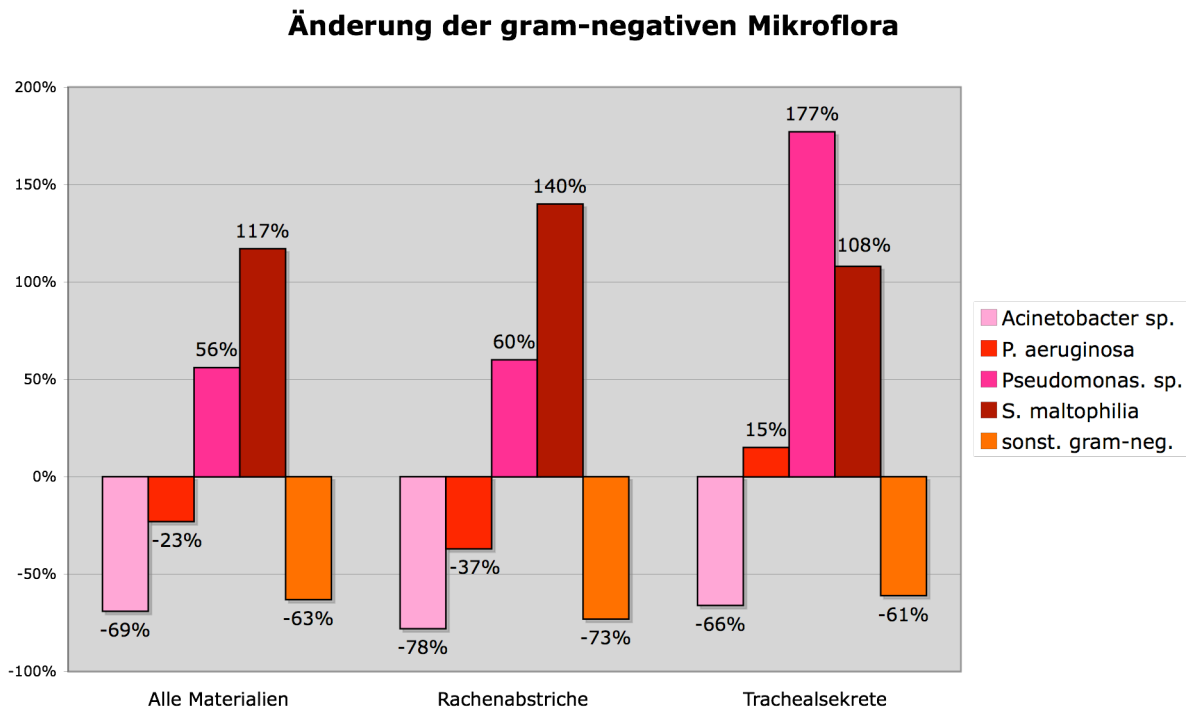


Abbildung 33: Im Trachealsekret gelang es nicht, *P. aeruginosa*, *Pseudomonas* sp. und *S. maltophilia* zu reduzieren.

Bei den Blutkulturen gab es keine Aufnahmeuntersuchungen. Die Ergebnisse bezogen sich daher auf den Vergleich der in den ersten 48 Stunden gewonnenen Proben mit den später entnommenen. Es wurden jedoch nur bei Patienten mit einem entsprechenden Infektionsverdacht Blutkulturen abgenommen.

Es fanden sich höhere Nachweiswahrscheinlichkeiten bei den MRSE (58%) und den Pilzen (120%) in den Kontrolluntersuchungen im Vergleich zu den Erstuntersuchungen (vergl. Tab. 7).

Blutkulturen Erreger	Erstuntersuchungen		Kontrolluntersuchung		Prozent- Änderung
	positiv	Prozent	positiv	Prozent	
Candida sp.	1	0,3%	23	0,7%	120%
Summe Pilze	1	0,3%	23	0,7%	120%
KNS	5	1,5%	31	0,9%	-41%
MRSE	4	1,2%	66	1,9%	58%
MSSA	7	2,1%	6	0,2%	-92%
Streptococcus sp.		0,0%	1	0,0%	-
E. faecalis	1	0,3%	13	0,4%	24%
E. faecium		0,0%	5	0,1%	-
Enterococcus sp.		0,0%	2	0,1%	-
Summe gram-pos. Kokken	17	5,1%	124	3,5%	-30%
E. cloacae	8	2,4%	4	0,1%	-95%
Enterobacter sp.		0,0%	1	0,0%	-
Klebsiella sp.		0,0%	1	0,0%	-
E. coli	3	0,9%	1	0,0%	-97%
P. vulgaris		0,0%	1	0,0%	-
Haemophilus sp.	1	0,3%		0,0%	-100%
Summe gram-neg. Stäbchen	12	3,6%	8	0,2%	-94%
Sonstige Nachweise	7	2,1%	18	0,5%	-75%
Durchgeführte Blutkulturen	336		3509		

Tabelle 7: Erst- und Kontrolluntersuchungen der Blutkulturen.

In Spalte 3 und 5 sind angegeben, in wieviel Prozent aller durchgeführten Untersuchungen im entsprechenden Zeitintervall der jeweilige Erreger nachgewiesen wurde. In Spalte 6 wurden die Änderungen der Nachweiswahrscheinlichkeit eines Erregers in den Kontrolluntersuchungen im Vergleich zur Erstuntersuchung angegeben. Der Wert wurde berechnet als: Differenz der Nachweiswahrscheinlichkeit von Kontrolluntersuchung und Erstuntersuchung, dividiert durch die Nachweiswahrscheinlichkeit der Erstuntersuchung und wurde in prozentualer Änderung angegeben. Positive Werte bedeuten eine gestiegene Wahrscheinlichkeit, negative Werte eine reduzierte Wahrscheinlichkeit.

3.2 Resistenzentwicklung

3.2.1 Resistenz auf Cefotaxim

Unter den gram-negativen Mikroorganismen war bei den Enterobacter sp. ein Trend zu einer vermehrten Resistenzentwicklung auf Cefotaxim zu erkennen. Die Pseudomonas verwandten Spezies zeigten schon in den Aufnahmeuntersuchungen in großer Zahl eine Cefotaximresistenz (P. aeruginosa 58%; S. maltophilia 90% und Pseudomonas sp. 64%).

Siehe auch Tabelle 8.

Resistenz auf Cefotaxim	Alle Nachweise	Resistenz %	Aufnahme Absolut	Resistenz %	Kontrolle Absolut	Resistenz %
KNS (Methicillin sens.)	1800	46	201	36	1599	47
Acinetobacter sp.	55	42	26	42	29	41
Citrobacter sp.	25	12	7	0	18	16
E. coli	191	1	70	0	121	2
Enterobacter sp.	220	23	103	18	117	27
Klebsiella sp.	92	1	47	0	45	2
M. morgani	39	3	9	0	30	3
Proteus sp.	62	7	31	0	31	13
P. aeruginosa	192	53	53	58	139	50
Pseudomonas sp.	163	69	22	64	141	70
S. maltophilia	98	74	10	90	88	72
Serratia sp.	78	10	17	6	61	12

Tabelle 8: Resistenz auf Cefotaxim

Hier wurde aus der Gesamtnachweiszahl des einzelnen Erregers im jeweiligen Zeitintervall der jeweilige Prozentsatz der resistenten Erregernachweise gegenüber Cefotaxim angegeben. Mehrfachisolierungen von wahrscheinlich identischen Erregern (sogenannte copy strains) wurden herausgefiltert.

3.2.2 Resistenz auf Tobramycin

Die Resistenztestungen der gram-negativen Mikroorganismen auf Tobramycin ergaben im Vergleich zwischen den Aufnahmeuntersuchungen und den Kontrolluntersuchungen einen Anstieg der Resistenzlage unter den Pseudomonas verwandten Spezies (S. maltophilia von 30% auf 53%, Pseudomonas sp. von 35% auf 53%). Dieses galt aber für P. aeruginosa nicht in gleichem Maße.

Einen Zuwachs der Resistenzen auf Tobramycin ist ebenso unter Acinetobacter sp. festzustellen (von 17% auf 38%). Die Betrachtung der Tobramycinresistenz ergab hier jedoch, dass insgesamt sieben Patienten betroffen waren. Von diesen sieben Patienten war der resistente Acinetobacter sp. bei vier Patienten schon bei der Aufnahme vorhanden. Die übrigen drei Patienten befanden sich innerhalb von 14 Tagen auf derselben Station, auf der zeitgleich auch einer der Patienten behandelt wurde, bei dem der Erreger schon bei Aufnahme auf die Intensivstation nachweisbar war. Siehe auch Tabelle 9.

Resistenz auf Tobramycin	Alle Nachweise	Resistenz %	Aufnahme Absolut	Resistenz %	Kontrolle Absolut	Resistenz %
Acinetobacter sp.	45	27	24	17	21	38
Citrobacter sp.	19	0	6	0	13	0
E. coli	129	12	51	0	78	21
Enterobacter sp.	178	1	79	0	99	2
Klebsiella sp.	77	0	36	0	41	0
M. morgani	29	4	6	17	23	0
Proteus sp.	52	0	25	0	27	0
P. aeruginosa	190	6	52	2	138	8
Pseudomonas sp.	162	51	23	35	139	53
S. maltophilia	97	53	10	30	87	53
Serratia sp.	72	4	14	0	58	5

Tabelle 9: Resistenzen auf Tobramycin

Hier wurde aus der Gesamtnachweiszahl des einzelnen Erregers im jeweiligen Zeitintervall der jeweilige Prozentsatz der resistenten Erregernachweise gegenüber Tobramycin angegeben. Mehrfachisolierungen von wahrscheinlich identischen Erregern (sogenannte copy strains) wurden herausgefiltert.

3.2.3 Resistenz auf Polymyxin E

Hier ergab der Vergleich zwischen den Aufnahmeuntersuchungen und den Kontrollen keine wesentliche Änderung der Resistenzlage unter den gram-negativen Krankheitserregern. Auffällig war jedoch, dass *M. morgani* und die getesteten *Proteus*stämme eine über 90%ige Resistenz gegenüber Polymyxin E aufwiesen. Eine nahezu 80%ige Resistenzsituation der *Serratia* sp. ist ebenfalls zu verzeichnen.

Siehe auch Tabelle 10.

Resistenz auf Polymyxin E	Alle Nachweise	Resistenz %	Aufnahme Absolut	Resistenz %	Kontrolle Absolut	Resistenz %
Acinetobacter sp.	51	6	26	4	25	8
Citrobacter sp.	24	8	7	0	17	12
E. coli	169	1	69	0	100	1
Enterobacter sp.	210	8	103	3	107	12
Klebsiella sp.	90	2	47	0	43	5
M. morgani	38	92	9	89	29	93
Proteus sp.	59	97	30	97	29	97
P. aeruginosa	175	1	50	0	125	2
Pseudomonas sp.	160	24	22	23	138	24
S. maltophilia	97	21	10	30	87	20
Serratia sp.	71	78	17	94	61	89

Tabelle 10: Resistenzen auf Polymyxin E

Hier wurde aus der Gesamtnachweiszahl des einzelnen Erregers im jeweiligen Zeitintervall der jeweilige Prozentsatz der resistenten Erregernachweise gegenüber Polymyxin E angegeben. Mehrfachisolierungen von wahrscheinlich identischen Erregern (sogenannte copy strains) wurden herausgefiltert.

IV Diskussion

1 Allgemeine Daten und Erfassung

1.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine prospektive Erfassung der Epidemiologie nach 10 Jahren SDD auf zwei operativen Intensivstationen einer deutschen Universitätsklinik. Die täglich aktuell erhobenen Daten wurden in ein Dokumentationssystem eingegeben und nach Abschluss der Datenbank ausgewertet. Um die Daten prospektiv zu erheben, wäre ein patientenseitiges Dokumentationssystem anzustreben gewesen. Dieses war aber zum Zeitpunkt der Erhebung nicht zu realisieren. Zur Vermeidung von Übertragungsfehlern wurde auf der Intensivstation ein zentraler Ort zur Datenerhebung eingerichtet. Um die Fehlerzahl weiter zu minimieren, wurde vor Abschluss der Datenbank jeder Fall auf Plausibilität geprüft.

Das Ziel dieser Studie war nicht, die Effizienz des SDD-Regimes zu überprüfen, sondern die Infektionsraten für Pneumonie und Sepsis, die Keimflora und die Resistenzentwicklung gegen die im Rahmen von SDD verwendeten Antibiotika während des stationären Aufenthaltes der Patienten nach einer Dekade selektiver Darmdekontamination auf zwei operativen Intensivstationen einer deutschen Universitätsklinik zu beschreiben.

Es wurde keine Kontrollgruppe ohne SDD integriert. So wurde die Möglichkeit einer Übertragung von Mikroorganismen von der Studien- auf die Kontrollgruppe vermieden. Einige Autoren berichteten von der Übertragung von Erregern zwischen den verschiedenen Studiengruppen. Bei Krüger und Mitarbeitern (31, 32) stieg sowohl in der SDD-Gruppe als auch in der Plazebo-Gruppe die Anzahl an KNS und Enterokokken, die gegen die Studienmedikamente Ciprofloxacin und Gentamycin resistent waren.

1.2 Erfassungsprogramm

Das verwendete Erfassungssystem HyBase in der Version 4.1 der Firma K&L-Konzepte diente zum Krankenhaushygiene- und Infektionspräventionsmanagement. Nach einer Vorstudie wurde das Programm an unsere Fragestellungen angepasst. Für jeden Patienten wurden die bei Aufnahme auf die Station bestehenden Diagnosen erfasst. Eine Gewichtung der einzelnen Diagnosen erfolgte nicht. Ebenso wurden die operativen Maßnahmen in einem

grogen, organsystembezogenen Katalog zusammengefasst. Es erfolgte jedoch eine Differenzierung in geplante- und Notfalloperationen.

1.3 Definitionen

Pneumonie

In der Untersuchung fand die Definition der CDC von 1998 Verwendung (21). Danach konnte die Diagnose einer Pneumonie entweder rein klinisch oder unter Zuhilfenahme radiologischer Untersuchungen gestellt werden. Aktuell wird von der CDC eine neue Definition der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie erstellt, die zwar noch nicht veröffentlicht ist, aber über die CDC abgerufen werden kann (<http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/nnis/NosInfDefinitions.pdf>). In den Empfehlungen zur Prävention nosokomialer Pneumonien stellten Mattner und Gastmeier im Jahr 2005 die wesentlichen Unterschiede zur alten Version von 1988 zusammen (39). Der Hauptunterschied besteht darin, dass in Zukunft eine Röntgenthoraxaufnahme zwingend zur Diagnosestellung notwendig sein wird. Außerdem werden in den neuen Richtlinien auch klinische Veränderungen wie ein höherer Sauerstoffbedarf oder eine intensivisierte Beatmungssituation berücksichtigt.

Die vorliegende Untersuchung differenzierte zwischen frühen und späten Pneumonien. Eine späte Pneumonie, welche später als 48 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation begann, wurde mit einer beatmungsassoziierten Pneumonie gleichgesetzt, da in der Erfassung nur Patienten berücksichtigt wurden, die länger als 24 Stunden beatmet auf der Intensivstation lagen. In der überwiegenden Zahl der Untersuchungen zu nosokomialen Pneumonien wurde die beatmungsassoziierte Pneumonie ebenfalls definiert als Pneumonie, welche später als 48 Stunden nach Intubation und Etablierung der Beatmung begann. In einem Übersichtartikel von Chastre und Fagon aus dem Jahr 2002 (9) wurde diese 48 Stundengrenze ebenso verwendet wie auch in den aktuellen CDC Richtlinien. In der neuen Definition der CDC wird die nosokomiale Pneumonie des Weiteren über ihren Beginn charakterisiert: die frühe Pneumonie (Early onset pneumonia) beginnt innerhalb der ersten vier Tage nach Krankenhausaufnahme und wird meistens verursacht durch *M. catarrhalis*, *H. influenza* und *S. pneumoniae*. Für die späte Pneumonie (Late onset pneumonia) sind meistens gram-negative Erreger oder *S. aureus* verantwortlich.

(<http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/nnis/NosInfDefinitions.pdf>)

Zum Zeitpunkt dieser Erhebung lagen die aktuellen Definitionen noch nicht vor, daher wurden die CDC-Definitionen von 1988 verwendet und der Zeitpunkt von 48 Stunden zur Unterscheidung der frühen und späten Pneumonien gewählt.

Sepsis

Für die Sepsis wurden in der vorliegenden Untersuchung verschiedene Definitionen verwendet. Zum einen die von Garner und Mitarbeitern 1988 veröffentlichte Definition der CDC (21). Hier wurde zwischen einer primären und sekundären Sepsis (auch Bakteriämie) unterschieden. Da diese Definition unseres Erachtens dem komplexen septischen Krankheitsbild nicht in ausreichender Form gerecht wird, wurde zusätzlich in der Erfassung eine klinische Sepsisdiagnose, die nicht mehr den Nachweis eines pathogenen Erregers im Blut in den Vordergrund stellt, verwendet. Bei dieser von den Vertretern des ACCP/SCCM Consensus Conference Committee von 1992 unter dem Vorsitzenden Roger C. Bone formulierten Sepsisdefinition (2) steht die systemisch inflammatorische Körperreaktion (SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome) im Mittelpunkt. Die Diagnose Sepsis konnte gestellt werden, wenn das SIRS ursächlich auf eine Infektion oder den Nachweis eines pathogenen Erregers im Blut zurückgeführt werden konnte. Bei der Sepsis ermöglichte die Differenzierung nach früher und später Infektion die Diskussion, ob das frühe SIRS und die daraus diagnostizierte Sepsis durch das vorausgegangene (operative) Trauma beeinflusst wurden. Insgesamt wurde diese Definition häufig in der Literatur verwendet. Insbesondere die diagnostischen Kriterien für das SIRS galten jedoch als zu sensitiv und zu wenig spezifisch (37, 63).

Im Jahr 2001 wurde versucht, eine neue Definition der Sepsis, der schweren Sepsis und des septischen Schock zu erstellen. Die 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference veröffentlichte 2003 einen neuen Katalog diagnostischer Kriterien für die Sepsis und das PIRO-System (**P**redisposing conditions, **I**nfection, **h**ost **R**esponse, **O**rgan dysfunktion) zur Klassifizierung der Sepsis (34). Abschließend wurde jedoch empfohlen, die seit 1992 verwendeten Definitionen der ACCP/SCCM Consensus Conference weiter zu verwenden, bis Erfahrungen aus zukünftigen Studien mit den neuen Kriterien vorlägen. Bis heute liegen diese Erfahrungen nicht vor.

Maßnahmenassoziierte Infektionen

Um die Vergleichbarkeit zu anderen Prävalenzstudien sicherzustellen, wurden die Pneumonie und die Sepsis (CDC) analog zum nationalen Krankenhaus-Surveillance-System (KISS) in maßnahmenassoziierten Infektionsraten angegeben (25). Daraus ergaben sich die Pneumonieraten in Abhängigkeit von der Beatmungsdauer und die Sepsisraten in Abhängigkeit von den Tagen mit intravasalen Fremdkörpern. Auch im KISS-System wurden

die 48 Stunden Beatmungszeit/Katheterzeit als Grenze für die beatmungsassoziierte Pneumonie und die katheterassoziierte Sepsis angegeben (25).

1.4 Daten und Auswertung

Nach Abschluss der Datenbank wurden die benötigten Daten mit dem integrierten Statistikmodul von HyBase 4.1 extrahiert und zur Auswertung in Microsoft Excel® überführt. Die Auswertung der infektiologischen Daten erfolgte deskriptiv. Da eine Kontrollgruppe nicht im Studiendesign vorgesehen war, bestand nur die Möglichkeit, die Infektionsraten mit Prävalenzerhebungen (6, 8, 25, 41, 65) und aktuellen Studien und Metaanalysen zu SDD (11, 15, 32, 35, 40, 56) aus der Literatur zu vergleichen.

Zur Beschreibung der Veränderung des Keimspektrums und der Resistenzen, die sich während des stationären Aufenthalts der Patienten ergaben, wurden die Ergebnisse der Aufnahmeuntersuchungen mit denen der Kontrolluntersuchungen verglichen. Dazu wurden die Wahrscheinlichkeiten angegeben, mit der ein etwaiger Erreger in einem bestimmten Material im jeweiligen Zeitintervall angetroffen wurde. Um diese Aussage treffen zu können, wurden alle positiven mikrobiologischen Befunde auf die Gesamtzahl der durchgeführten Untersuchungen im jeweiligen Zeitintervall bezogen.

Bei den Resistenzentwicklungen wurden Mehrfachisolierungen identischer Erreger aus identischen Materialien mit gleichen Resistogrammen herausgerechnet, um die Resistenzraten durch Mehrfachbestimmungen nicht falsch hoch zu berechnen.

1.5 Demographie

Weder in der Verteilung der Geschlechter (65% männliche Patienten) noch in der Altersstruktur (Median von 60 Jahren) ergaben sich wesentliche Unterschiede zu zwei aktuellen Studien zu SDD (13, 31, 32). In der Untersuchung von de La Cal und Mitarbeitern aus 2005 waren mehr männliche Patienten (83% in der SDD-Gruppe) und deutlich jüngere Patienten (41,4 (\pm 17,7) Jahre) erfasst, was aber wohl darin begründet war, dass diese Studie bei Brandverletzten durchgeführt wurde (15).

Die hohe Liegedauer mit einem Median von 6 Tagen und einem Mittelwert von 9,9 (\pm 10,1) Tagen beruhte darauf, dass alle Patienten mit einer Liegedauer von unter 24 Stunden in der Erfassung nicht berücksichtigt wurden.

Der APACHE II Score lag mit 20,8 Punkten ebenfalls im Bereich der oben angegebenen Studien (Krüger (32) 20,4 Punkte; de Jonge (13) 18,7 Punkte). In der größten bisher veröffentlichten Prävalenzuntersuchung nosokomialer Infektionen in Europa (EPIC-Studie)

lag der mittlere APACHE II Score jedoch nur bei 12,7 Punkten (65). Diese könnte sich dadurch erklären, dass im Gegensatz zu den Prävalenzerhebungen wie der EPIC-Studie (65) oder dem KISS-System (25) auf den in unserer Untersuchung erfassten Stationen keine Observationsbetten vorgehalten wurden. In einer Veröffentlichung des Robert Koch Instituts von 2004, welche auf Daten des KISS-Systems von 1997 bis 2003 beruhte, wurde die Beatmungsrate auf operativen Intensivstationen in Deutschland mit 45,3% angegeben (48), in unserer Untersuchung lag die Beatmungsrate bei 73,9%. Darüber hinaus wurden im Gegensatz zum KISS-System in der vorliegenden Erhebung nur Patienten mit einer Liegedauer von über 24 Stunden erfasst.

2 Infektionsdaten

2.1 Pneumonie

2.1.1 Prävalenz und Letalität der Pneumonie

Prävalenz der Pneumonie

In der vorliegenden Untersuchung lag die Pneumonierate für alle Pneumonien bei 9,0%, für die auf der Intensivstation erworbenen Pneumonien ergab sich eine Rate von 3,8%.

Die bisher größte Erhebung zur Prävalenz von Infektionen auf europäischen Intensivstationen (EPIC-Studie, 1995) an insgesamt 10038 Patienten zeigte, dass von den 2064 Patienten (20,6%), die eine Infektion auf der Intensivstation erwarben, 967 Patienten (9,6%) eine Pneumonie aufwiesen. Dazu kamen noch 368 Patienten mit einer Infektion des unteren Respirationstraktes. Daraus ergab sich, dass insgesamt 1335 Patienten (13,3%) an einer Pneumonie oder Infektion des unteren Respirationstraktes litten (65).

Um eine bessere Vergleichbarkeit der erhobenen Daten zu erzielen, forderte die Gruppe um Gastmeier und Mitarbeiter 1997 nach einem Vergleich zweier Prävalenzstudien zu nosokomialen Infektionen, die Angabe von maßnahmenassoziierten Infektionsraten (23). Die 33 späten Pneumonien in der von uns durchgeführten Erhebung, welche mit den beatmungsassoziierten Pneumonien gleichgesetzt werden konnten, ergaben eine Rate von 5,8 Pneumonien pro 1000 Beatmungstage und von 4,2 Pneumonien pro 1000 Liegetage.

In 2 großen Untersuchungen wurden für den von uns betrachteten Zeitraum die Infektionsraten angegeben. Die Arbeitsgruppe um Geffers und Mitarbeiter gab für Deutschland im Rahmen der Erfassung im KISS für den Zeitraum von 1997 bis 1999 Raten von 10,5 Pneumonien für interdisziplinäre und 13,3 Pneumonien für operative

Intensivstationen pro 1000 Beatmungstage an (25). In den USA gaben die CDC im „National Nosokomial Infections Surveillance“ (NNIS) System (8) für operative Intensivstationen für die Jahre 1997-1999 ebenfalls 13 beatmungsassoziierte Pneumonien pro 1000 Beatmungstage an.

Liegedauer, Beatmungsdauer und Letalität der Pneumonie

Die nosokomiale Pneumonie führte zu einer Verlängerung der Beatmungszeiten und der Behandlungsdauer. Die Liegedauer auf der Intensivstation war in der vorliegenden Erhebung für alle Patienten mit einer Pneumonie verdoppelt im Vergleich zu den Patienten, die nie eine Pneumonie entwickelten ($19,5 \pm 17,4$ Tage gegenüber $8,8 \pm 7,8$ Tage). Für die Patienten mit einer späten (beatmungsassoziierten) Pneumonie betrug die Liegedauer $28,1 \pm 20,1$ Tage. Im Gegensatz dazu betrug die Liegedauer der Patienten mit einer frühen Pneumonie $12,9 \pm 11,5$ Tage und war damit nur 4,1 Tage länger als die der Patienten ohne Pneumonie. Die Beatmungsdauer war für die Patienten mit einer frühen Pneumonie ($10,3 \pm 10,9$ Tage) um 4,0 Tage gegenüber den Patienten ohne Pneumonie ($6,3 \pm 7,4$ Tage) verlängert. Die Patienten mit einer beatmungsassoziierten Pneumonie ($24,7 \pm 20,2$ Tage) wurden 18,5 Tage länger beatmet als die Patienten ohne Pneumonie.

Von der Arbeitsgruppe um Rello und Mitarbeiter wurde im Jahr 2002 in einer retrospektiven Kohortenstudie an 9080 Patienten bei einer Rate der beatmungsassoziierten Pneumonie von 9,3% der Patienten eine Verlängerung der Intensivtherapiedauer ($11,7 \pm 11,0$ Tage gegenüber $5,6 \pm 6,1$ Tage; $p < 0,001$) und eine deutlich verlängerte Beatmungszeit ($14,3 \pm 15,5$ Tage gegenüber $4,7 \pm 7,0$ Tage; $p < 0,001$) angegeben (46). In einer 2006 veröffentlichten multizentrischen prospektiven Kohortenstudie zeigte die Gruppe um Tejerina und Mitarbeiter, dass von 2897 Patienten, welche länger als 12 Stunden beatmet wurden, 439 Patienten (15%) eine beatmungsassoziierte Pneumonie entwickelten. Die Patienten mit einer beatmungsassoziierten Pneumonie hatten eine signifikante Verlängerung der Beatmungszeit (Median: 10, IQR: 5-16 gegenüber 5, IQR: 3-7 Tage) und der Intensivaufenthaltsdauer (Median: 14, IQR: 8-24 gegenüber 8, IQR: 5-14 Tage) ($p > 0,001$) (59). Dies unterstreicht die Wichtigkeit der Prävention der beatmungsassoziierten Pneumonie.

In den meisten Untersuchungen ist die beatmungsassoziierte Pneumonie ebenfalls mit einer deutlichen Erhöhung der Letalität verbunden. Die Letalität der Pneumoniepatienten der vorliegenden Untersuchung lag für die frühe Pneumonie (18,0%) nur unwesentlich über der Letalität der Patienten ohne eine Pneumonie (16,4%). Die Patienten mit einer beatmungsassoziierten Pneumonie hatten eine Letalität von 40%.

Die Arbeitsgruppe um Fagon errechnete im Jahr 1996 in einer Untersuchung von 1118 Patienten eine Inzidenz der beatmungsassoziierten Pneumonie von 28% mit einer Letalität von 53% (20). In einer Übersichtsarbeit von Chastre (9) aus dem Jahr 2002 wurde die Letalität der beatmungsassoziierten Pneumonie aus verschiedenen Studien zwischen 24% und 76% angegeben. Die Arbeitsgruppe um Cook errechnete im Jahr 1998 bei der Untersuchung von 1014 Intensivpatienten eine Inzidenz der Pneumonie von 18% und eine Letalität der Pneumoniepatienten von 24%. Diese lag nicht signifikant über der Mortalität der Patienten ohne Pneumonie (20%) (10). Mattner und Gastmeier gaben 2005 in einer Übersicht die attributive Letalität nosokomialer Pneumonien zwischen 0 und 35% an (39): Eine nicht gestiegene attributive Letalität fand hier die Arbeitsgruppe um Rello 2002 in der retrospektiven Kohortenstudie an 9080 Patienten (46). Die Arbeitsgruppe um Rosenthal und Mitarbeiter zeigte im Jahr 2003 in einer prospektiven Untersuchung in Argentinien eine attributive Letalität der beatmungsassoziierten Pneumonie von 35% (49). Dieses deckt sich mit den Ergebnissen der Arbeitsgruppe von Erbay und Mitarbeitern, die retrospektiv für die Jahre 2000 bis 2002 die gleiche Letalität für die Patienten mit nosokomialer Pneumonie angaben (19). Hier wird deutlich, dass die beatmungsassoziierte Pneumonie weiterhin ein erheblicher Risikofaktor für die Patienten einer Intensivstation darstellt.

Vergleich mit aktuellen Untersuchungen zu SDD

In der im Jahr 1998 von D'Amico und Mitarbeitern veröffentlichten Metaanalyse mit 5727 Patienten wurde sowohl eine Senkung der Pneumonierate (OR: 0,35; 0,29-0,41) als auch der Mortalität (OR: 0,8; 0,69-0,93) gezeigt, wenn sowohl die systemische als auch die topische Prophylaxe verabreicht wurde. Die Rate der respiratorischen Infekte wurde in der Behandlungsgruppe mit 16 % und in der Kontrollgruppe mit 36% angegeben (11).

Im Jahr 2002 wurde von Krueger und Mitarbeitern in einer großen prospektiven und randomisierten Doppelblindstudie an 546 Intensivpatienten über die prophylaktische systemische und topische Antibiotikaapplikation mit den Infektionsraten als Studienendpunkt die Rate an auf der Intensivstation erworbenen Pneumonien in der Therapiegruppe mit 2,3% angegeben. In der Plazebogruppe lag die Rate bei 11,1%, wobei zusätzlich noch eine Rate von 14,7% Infektionen des unteren Respirationstraktes in der Behandlungsgruppe und 26,7% in der Kontrollgruppe angegeben wurde (31).

In der aktuellsten Metaanalyse wurde von Liberati und Mitarbeitern 2004 die Inzidenz von Infektionen des Respirationstrakts mit 16% für die Patienten, die eine systemische und topische Prophylaxe erhielten, angegeben. In der Kontrollgruppe betrug sie 32% (35).

In einer 2005 veröffentlichten randomisierten, plazebokontrollierten, doppelt geblindeten Studie an 107 brandverletzten Intensivpatienten gaben de La Cal und Mitarbeiter die Rate der Pneumonien pro 1000 Beatmungstagen an. Sie lag für die SDD-Gruppe bei 17,0 und für die Kontrollgruppe bei 30,8 ($p = 0,03$) (15).

Im Jahr 2006 erschien die aktuellste multizentrisch durchgeführte, randomisierte und kontrollierte SDD-Studie an 401 Polytraumapatienten. Die Gruppe um Stoutenbeek beschrieb eine Infektionsrate der unteren Luftwege von 30,9% in der SDD-Gruppe und von 50,0% in der Kontrollgruppe und eine Pneumonierate von 23% gegenüber 9,5% ($p < 0.01$) (56).

Fazit

Ein Vergleich der von uns erhobenen Daten mit der Literatur bezüglich der Prävalenz und Letalität der nosokomialen Pneumonie war nur schwer durchführbar. Am ehesten gelingt dieser Vergleich mit den oben angegebenen Prävalenzstudien (8, 25, 65). Alle Erfassungen bezogen sich auf die gleichen Infektionsdefinitionen der CDC (21) und 2 Untersuchungen (8, 25) gaben maßnahmenassoziierte Infektionsraten an. In diesem Vergleich zeigte sich die deutliche Tendenz, dass die in unserer Untersuchung festgestellten Pneumonieraten sowohl unter dem deutschen als auch unter dem europäischen und amerikanischen Durchschnitt lagen. Unbestritten in der Literatur war, dass die beatmungsassoziierte Pneumonie zu einer deutlichen Verlängerung der Intensivaufenthalts- und Beatmungsdauer führte. In den angegebenen Studien (46, 59) waren jedoch weder die Beatmungszeit noch die Intensivaufenthaltsdauer in dem Maße erhöht wie in der von uns durchgeführten Untersuchung.

Die Letalität der beatmungsassoziierten Pneumonie wurde in der verwendeten Literatur (10, 19, 20, 46, 49, 50) sehr unterschiedlich angegeben. Einige Autoren (10, 46) berichten, keine attributive Letalität der Pneumonie nachzuweisen. Andere Untersucher (50) gaben eine Letalität bis zu 76% an. In der vorliegenden Untersuchung ergab sich für die späte Pneumonie eine Letalität von 40%. Bemerkenswert war die im Vergleich hierzu geringe Letalität der frühen Pneumonie, welche mit 18% kaum oberhalb der Mortalität der Patienten ohne Pneumonie (16,4%) lag. Da 27% der untersuchten Patienten schon vor Aufnahme auf unsere Intensivstation in stationärer Behandlung und 12% der Patienten schon beatmet waren, konnten die frühen Pneumonien nicht ausnahmslos als ambulant erworben gewertet werden. Eine Erklärung hierfür konnte sein, dass Patienten, die wegen einer schweren Einschränkung der Vitalfunktionen lange auf der Intensivstation behandelt werden müssen, bereits ein erhöhtes Mortalitätsrisiko besitzen.

Der Vergleich von Infektionsraten mit SDD-Studien oder Metaanalysen war nicht möglich, da teilweise keine Pneumonieraten sondern Infektionsraten des (unteren) Respirationstraktes (10, 35) angegeben wurden. Darüber hinaus handelte es sich in einigen Studien (15, 56) um ein selektives Patientengut, welches nicht mit den unselektierten Patienten einer operativen Intensivstation verglichen werden konnte.

2.1.2 Keimspektrum und ätiologisch relevante Erreger

Im Rahmen der Einzelfallbetrachtung jeder Pneumonie wurden aus der Gesamtzahl der Isolate aus dem Respirationstrakt während der Pneumonien die potentiell pathogenen Erreger und damit die mutmaßlich ätiologisch relevanten Mikroorganismen ermittelt. Nach kritischer Überprüfung jedes einzelnen Pneumoniefalles in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und unter Berücksichtigung der jeweiligen Verläufe, Begleiterkrankungen und eingeleiteten Therapien, wurden jedem Fall die mutmaßlich auslösenden Mikroorganismen zugeordnet.

Gram-negative Krankheitserreger:

In der vorliegenden Untersuchung fanden sich bei den frühen Pneumonien in 22 Fällen (52%) gram-negative Erreger. In 8 Fällen (19,0%) war *P. aeruginosa* der Pneumonieerreger. Bei den späten Pneumonien fanden wir in 14 Fällen (42%) gram-negative Bakterien. Davon wurden 4 Pneumonien (12%) durch *P. aeruginosa* ausgelöst.

Die KISS-Daten von 2004 zeigten für Deutschland, dass auf den gram-negativen Mikroorganismen in ihrer Gesamtheit weiterhin ein großes Augenmerk in der Bekämpfung der nosokomialen Pneumonie liegen sollte (26). Es wurden für die operativen Intensivstationen in 51,2% ein gram-negativer Erreger bei den Pneumonien angegeben (*P. aeruginosa* 16,4%, *Klebsiella* sp. 12,6%, *E. coli* 12,6% und *Enterobacter* sp. 9,6%). Dieses bestätigte sich auch im NNIS-Report von 1999, worin für die USA auf allen erfassten Intensivstationen von 1992 bis 1999 in 44% einer der 5 häufigsten gram-negativen Erreger (*P. aeruginosa* 17,0%, *Enterobacter* sp. 11,2%, *K. pneumoniae* 7,2%, *H. influenzae* 4,3% und *E. coli* 4,3%) als ursächlich für die beatmungsassoziierte Pneumonie angegeben wurde (41). In einem Übersichtsartikel von Jean Chastre wurden 24 Studien mit insgesamt 1689 Pneumonien und 2490 isolierten Erregern untersucht. Es wurde bei 24,4% der Pneumonien *P. aeruginosa* als auslösendes Agens ermittelt. In 14,4% waren *Enterobacteriaceae* und in 9,8% *H. influenzae* verantwortlich (9). Insgesamt lag die Rate der Pneumonien durch gram-negative Bakterien bei 58%.

Gram-positive Krankheitserreger:

Unter SDD fanden wir bei 75 Pneumonien in 9 Fällen *S. aureus* (12% der Pneumonien) bei einer MRSA-Pneumonie. Hier fand sich kein Unterschied zwischen den frühen (5 Fälle, 12% *S. aureus*) und den späten Pneumonien (4 Fälle, 12% *S. aureus*).

Von Geffers und Mitarbeitern (26) wurde 2004 im KISS festgestellt, dass in Deutschland *S. aureus* mit 25,5% insgesamt der häufigste Erreger nosokomialer Pneumonien auf operativen Intensivstationen war. In der gleichen Veröffentlichung gab die Arbeitsgruppe den MRSA-Anteil zum Zeitpunkt der vorliegenden Untersuchung (1997) mit 8% an. Im Jahr 2002 war der Anteil an MRSA unter den nosokomialen *S. aureus*-Infektionen auf mittlerweile 26,9% angestiegen (26). Im NNIS-Report von 1999 wurde ebenfalls *S. aureus* als häufigster Auslöser der nosokomialen Pneumonie angegeben (18,1% der Pneumonien) (41). Für die USA wurde jedoch im gleichen Report die Rate an MRSA unter den isolierten *S. aureus*-Stämmen mit über 50% angegeben. In dem oben angegebenen Übersichtsartikel bezifferte Chastre die durch *S. aureus* ausgelösten Pneumonien mit 20,4%, wobei es sich in 55,7% der Fälle um MRSA handelte (9).

Pilze:

In der vorliegenden Untersuchung wurden insgesamt 7 Pilzpneumonien (9% aller Pneumonien) diagnostiziert. *Aspergillus sp.* wurden bei 3 Pneumonien isoliert und eine Schnittbildgebung bestätigte den Verdacht einer Aspergillose. Die Diagnose der übrigen 4 Pilzpneumonien gründeten sich auf wiederholten *C. albicans* Nachweisen bei immuninkompetenten Patienten.

Für Deutschland fanden sich im KISS keine Angaben zur Häufigkeit von Pilzpneumonien. Im NNIS-Report von 1999 wurde die Rate der Pneumonien durch *C. albicans* mit 4,7% angegeben (41). Im Übersichtsartikel von Chastre wurden 24 Studien zusammengefasst, in denen mit bronchoskopischen Techniken die Pneumoniediagnose gesichert wurde (9). Bei insgesamt 1689 Pneumonien mit 2490 isolierten Erregern wurden in 0,7% der Fälle Pilze als ursächliche Erreger angesehen. In einer prospektiven Post-mortem-Studie an 25 nicht neutropenen, für mehr als 72 Stunden beatmeten Patienten zeigte die Arbeitsgruppe um El-Ebiary 1997, dass weder bronchoskopisch noch nichtbronchoskopisch gewonnene Trachealsekrete geeignet sind, die Diagnose einer *C. albicans*-Pneumonie zu sichern (18). Von den 25 Patienten konnte bei 10 Patienten (40%) *Candida sp.* mit verschiedenen

Techniken isoliert werden. Eine Candida-Pneumonie bestätigte sich histopathologisch jedoch nur bei 2 Patienten (8%).

Fazit:

Die sinkende Wahrscheinlichkeit, unter SDD nach einigen Behandlungstagen noch gram-negative Mikroorganismen nachzuweisen, wurde bei Betrachtung des tracheobronchialen Keimspektrums der Pneumoniepatienten deutlich. Stehen bei den frühen Pneumonien die Nachweise gram-negativer, aerober Stäbchenbakterien noch im Vordergrund, so werden diese bei den späten Pneumonien deutlich in den Hintergrund gedrängt. Unter den mutmaßlich Pneumonie auslösenden Erregern fanden sich in 48% der Pneumonien gram-negative Krankheitserreger. Hier war zwar eine Tendenz zwischen den frühen Pneumonien (22 Fälle, 52% der Pneumonien) und den späten Pneumonien (14 Fälle, 43% der Pneumonien) festzustellen. Diese lag jedoch im Bereich der in der Literatur angegebenen Häufigkeiten. Entscheidend war, die geringe absolute Zahl von nur 14 durch gram-negative Mikroorganismen ausgelösten Pneumonien in 2 Jahren.

Bei Betrachtung der Erregernachweise im Trachealsekret der Pneumoniepatienten fiel die große Zahl der gram-positiven Nachweise auf. Für die Lunge nicht pathogene Enterokokken wurden bei 20 Pneumonien (27% aller Pneumonien) und KNS bei 27 Pneumonien (36% aller Pneumonien) isoliert. Bei immunkompetenten Patienten sind diese Nachweise jedoch als Kolonisation und nicht als infektiösauslösend beurteilt worden. Der Nachweis von *S. aureus* fanden sich bei 9 Pneumonien (12% aller Pneumonien), wobei einmal eine Oxacillinresistenz nachgewiesen wurde. Es zeigte sich, dass auch durch eine langzeitige SDD-Applikation eine Überwucherung mit gram-positiven Erregern wie von Ebner und Mitarbeitern (17) kritisiert wurde, zumindest für die Entwicklung von Pneumonien keine klinische Relevanz darstellte.

Die hohe Anzahl an Pilzpneumonien muss, orientiert man sich an der Literatur (9, 18), sicherlich kritisch begutachtet werden, da die Sekretproben nur über endotracheales Absaugen oder eine bronchoalveoläre Lavage gewonnen wurden. Keine der Pneumonien konnte histopathologisch gesichert werden. Die 3 Aspergilluspneumonien gelten zumindest aufgrund der computertomographischen Bildgebung als gesichert. Bei den 4 Pneumonien durch *C. albicans* blieb trotz der Immunsuppression der Patienten und der eingeleiteten antimykotischen Therapie eine gewisse Unsicherheit bezüglich des auslösenden Agens. Der Anstieg der Pilzpneumonien, der bei Ansicht der Daten auffällt (5% der frühen Pneumonien gegenüber 15% der späten Pneumonien), dürfte sich jedoch als weniger bedeutend herausstellen, da die Gesamtzahl der wahrscheinlich durch Pilze verursachten

beatmungsassoziierten Pneumonien mit 7 Fällen gering war. Ein weiterer Hinweis darauf, dass es sich hier nicht um eine Überwucherung durch einen SDD-Effekt handelte, war auch, dass die Nachweiswahrscheinlichkeit von *Candida* sp. und *Aspergillus* sp. im Vergleich der Erst- zu den Kontrolluntersuchungen sowohl bei den Pneumoniepatienten als auch in der Gesamtpopulation um fast zwei Drittel reduziert wurde.

2.2 Sepsis

2.2.1 Prävalenz und Letalität der Sepsis

Prävalenz der primären und sekundären Sepsis (CDC)

In der hier präsentierten Untersuchung wurde bei 36 Patienten (4,6% aller Patienten) eine primäre (bei 3,7% aller Patienten) oder eine sekundäre (bei 0,9% aller Patienten) Bakteriämie später als 48 Stunden nach der Aufnahme auf die Intensivstation diagnostiziert. Bezogen auf die 6985 Kathetertage und die 7064 Patientenliegetage im Untersuchungszeitraum errechneten sich 4,6 primäre Bakteriämien pro 1000 Kathetertage und 4,1 primären Bakteriämien pro 1000 Patientenliegetage.

Geffers und Mitarbeiter gaben 2000 im KISS eine primäre Bakteriämierate von 1,8 Fällen pro 1000 Kathetertage an (25). Im KISS wurden jedoch alle Patienten der teilnehmenden Intensivstationen betrachtet. In der vorliegenden Untersuchung wurden die Infektionsraten nur aus den 786 Patienten berechnet, die länger als 24 Stunden auf der Intensivstation lagen. Im KISS wurde nur der zeitliche Bezug zum „Device“ (intravasaler Katheter) gewertet. Der mikrobiologische Nachweis, dass die Infektion tatsächlich katheterbezogen war, musste bei dieser Definition nicht erbracht werden. Die Arbeitsgruppe um Renaud und Mitarbeiter fasste aus diesem Grunde im Jahr 2001 die primären Bakteriämien und die katheterassoziierten Bakteriämien zusammen und verglich sie mit den sekundären Bakteriämien (47). Von den 2201 prospektiv beobachteten Patienten mit einer Liegedauer von über 48 Stunden auf der Intensivstation fand die Arbeitsgruppe 111 Patienten (5,0% aller Patienten) mit einer nosokomialen Bakteriämie. Primäre und katheterassoziierte Bakteriämien wurden bei 61 Patienten (2,8%) und sekundäre Bakteriämien bei 50 Patienten (2,3%) gefunden. Die Gruppe gab insgesamt eine Rate von 4,5 Bakteriämien/1000 Patientenliegetage an. In einer prospektiven Studie mit 3163 Patienten fand die Arbeitsgruppe um Warren im gleichen Jahr 60 nosokomiale Bakteriämien (66). Von den 3163 Patienten benötigten jedoch nur 920 Patienten einen zentralen Venenkatheter (ZVK). Hiervon entwickelten 34 Patienten (4% der Patienten mit ZVK) eine primäre Bakteriämie. Bezogen auf die 8434 Kathetertage in der

Studie ergab sich hieraus eine Rate von 4,0 primären Bakteriämien pro 1000 Kathetertage. Für den Zeitraum von 1990 bis 1999 wurde im NNIS System für operative Intensivtherapiestationen 5,4 primäre Bakteriämien pro 1000 Kathetertage angegeben (8). Ebenso wie im KISS wurden im NNIS alle Patienten der teilnehmenden Intensivstationen betrachtet und nicht wie in der vorliegenden Untersuchung nur die Patienten die länger als 24 Stunden beatmet auf der Intensivstation lagen.

Liegedauer und Letalität der Patienten mit primärer und sekundärer Sepsis (CDC)

Die Liegedauer der Patienten ohne eine Sepsis betrug in der vorliegenden Untersuchung 9,3 ($\pm 9,7$) Tage. Die Patienten mit einer späten primären Sepsis lagen im Mittel 9,1 Tage und Patienten mit einer späten sekundären Sepsis 18,4 Tage länger auf der Intensivstation. Die Mortalität aller Patienten ohne Sepsis betrug 15,8%. Die Letalität der Patienten mit später primärer Sepsis betrug 27,6% und die der Patienten mit später sekundärer Sepsis lag bei 71,4%. Insgesamt zeigte sich in der Literatur eine ähnlich verlängerte Intensivaufenthaltsdauer und eine deutlich gesteigerte Letalität, besonders der Patienten mit sekundärer Bakteriämie.

In der von Renaud und Mitarbeitern 2001 veröffentlichten prospektiven Kohortenstudie ergab sich für die Gesamtzahl der Patienten mit nosokomialen Bakteriämien (primäre, katheterassoziierte und sekundäre Bakteriämien) eine Verlängerung der Intensivaufenthaltsdauer von 11,1 ($\pm 16,6$) auf 34,3 ($\pm 28,4$) Tage ($p < 0,001$) und eine gesteigerte Letalität von 18,5% für die gesamte Kohorte auf 54,0% für die Patienten mit nosokomialer Bakteriämie ($p < 0,001$) (47). Die Patienten mit primärer und katheterassoziiertes Bakteriämie hatten eine Letalität von 43%, die Patienten mit sekundärer Bakteriämie eine Letalität von 68%. Ähnliche Daten fanden sich schon 1993 in einer Studie von Pittet und Mitarbeitern (45). Hier fand sich für alle Patienten mit einer nosokomialen Bakteriämie eine Letalität von 33%. Jedoch lag die Letalität der Patienten mit einer sekundären Bakteriämie bei 46% und die der Patienten mit einer primären Bakteriämie bei 28% ($p < 0,001$). Die Arbeitsgruppe um Warren und Mitarbeiter ermittelte für die Patienten mit einer primären Bakteriämie eine Verlängerung der Intensivaufenthaltsdauer von 4,1 ($\pm 5,2$) Tagen für die gesamte Kohorte auf 29,2 ($\pm 24,8$) Tage für die Patienten mit primärer Bakteriämie (66). Die Mortalität aller Patienten der Untersuchung betrug 13,0%. Von den Patienten mit primärer nosokomialer Bakteriämie verstarben 53%.

Prävalenz der Sepsis nach Bone

In der vorliegenden Untersuchung wurde bei 172 Patienten (22% aller Patienten) eine Sepsis diagnostiziert. Bei 91 Patienten (11,6% aller Patienten) war die Sepsis schon bei Aufnahme vorhanden oder entwickelte sich in den ersten 48 Stunden. Bei 86 Patienten (11,0% aller Patienten) galt die Sepsis als auf der Intensivstation erworben.

In einer aktuellen Studie untersuchte die Arbeitsgruppe um Brunkhorst und Mitarbeiter im Jahr 2004 die Prävalenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks auf Intensivstationen in Deutschland (6). In dieser repräsentativen Schätzung bei 3877 Patienten betrug die Rate der Sepsis nach der Definition der ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz 12%, hinzu mussten aber noch 11% aller Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock gezählt werden. Die Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock waren in der von uns vorgelegten Untersuchung in der Gruppe der Patienten mit einer Sepsis nach Bone enthalten. Im Jahr 2006 veröffentlichten Vincent und Mitarbeiter die Daten der SOAP (Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients) Studie (64). In der prospektiven multizentrisch durchgeführten Observationsstudie wurden 3147 Intensivpatienten in 13 europäischen Ländern zwischen dem 01. und 15. Mai 2002 erfasst. Eine Sepsis nach der Definition der ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz fanden die Untersucher bei 1177 Patienten (37% aller Patienten). Von diesen septischen Patienten war bei 777 Patienten (24,7% aller Patienten) die Sepsis schon bei Aufnahme präsent, 121 Patienten (3,8% aller Patienten) entwickelten die Sepsis in den ersten 48 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation und bei 279 Patienten (8,9% aller Patienten) galt die Sepsis als auf der Intensivstation erworben. In dieser Untersuchung wurden ebenfalls die Patienten mit einer Liegedauer von weniger als 24 Stunden ausgeschlossen.

Liegedauer und Letalität der Patienten mit Sepsis nach Bone

Die von uns vorgestellten Daten zeigen im Mittel eine Verlängerung der Intensivaufenthaltsdauer von 6,5 Tagen für die Patienten mit einer frühen Sepsis und von 16,2 Tagen für die Patienten mit einer auf der Intensivstation erworbenen Sepsis. Die Letalität der Patienten mit früher Sepsis lag bei 25,3%, die der Patienten, die eine Sepsis auf der Intensivstation erwarben, bei 33,8%.

In der Untersuchung von Brunkhorst und Mitarbeitern wurde für die schwere Sepsis und den septischen Schock auf der Intensivstation eine Letalität von 47% und im Krankenhaus eine Letalität von 54% angegeben. Zusätzlich verstarben noch 20% der Patienten mit Sepsis. Die sich hieraus ergebende Zahl von ca. 60000 Todesfällen pro Jahr bedeutete, dass septische

Erkrankungen die dritthäufigste Todesursache in Deutschland waren (6). Vincent und Mitarbeiter fanden im Rahmen der SOAP Studie eine Verlängerung des Medians der Intensivaufenthaltsdauer von 2,1 (IQR: 1,3– 4,0) Tage für nicht septische Patienten auf 6,9 (IQR: 3,1-15,0) Tage für Patienten mit Sepsis (64). Die Krankenhausaufenthaltsdauer war für die Patienten mit einer Sepsis im Median um 8,4 Tage verlängert. Die Letalität auf der Intensivstation wird von den Autoren mit 27% der Patienten mit einer Sepsis gegenüber 14% für die nicht septischen Patienten angegeben ($p < 0,001$). Bei den Patienten, die eine Sepsis schon bei Aufnahme hatten, lag die Letalität bei 27%. Für die Patienten, die eine Sepsis in den ersten 48 Stunden des Intensivaufenthaltes entwickelten, lag die Letalität bei 20%. Bei den Patienten mit einer auf der Intensivstation entwickelten Sepsis lag die Letalität bei 28% ($p = 0.562$).

Vergleich mit aktuellen Untersuchungen zu SDD

Im Jahr 2002 wurde von Krueger und Mitarbeitern in der prospektiven und randomisierten Doppelblindstudie an 546 Intensivpatienten die Rate an auf der Intensivstation erworbenen Bakteriämien nach CDC in der Therapiegruppe mit 5,3% angegeben. In der Placebogruppe lag die Rate bei 13,7% ($p < 0,007$) (31).

In der 2005 veröffentlichten Studie an 107 brandverletzten Intensivpatienten gaben de La Cal und Mitarbeiter die Bakteriämierate pro 1000 Behandlungstage an. Sie lag für die SDD-Gruppe bei 20,7 und für die Kontrollgruppe bei 15,0. Insgesamt wurde bei 19 (36%) der 53 SDD Patienten und 17 (31%) der Kontrollpatienten eine Bakteriämie (CDC) diagnostiziert (15).

Im Jahr 2006 fand die Gruppe um Stoutenbeek bei 401 Polytraumapatienten keinen Unterschied in der Inzidenz der Bakteriämie (CDC): die Rate lag bei 15,4% in der SDD-Gruppe und bei 15,5% in der Kontrollgruppe ($p = 0.98$) (56).

Fazit:

Der Vergleich mit den in der Literatur angegebenen Bakteriämieraten nach der Definition der CDC zeigte eine weitgehende Übereinstimmung mit den von uns gefundenen Ergebnissen. Die Infektionsraten pro Kathetertage oder pro Patientenbehandlungstage unterschieden sich nicht wesentlich von den bei Renaud (47), Warren (66) oder im NNIS (8) angegebenen Raten. Die Raten, die im KISS (25) angegeben wurden, lagen hier weit unterhalb der anderen und auch unserer Untersuchung. Jedoch war anzumerken, dass es sich im KISS-System um einen Querschnitt der deutschen Intensivstationen handelte und in der von uns durchgeführten

Untersuchung alle Patienten mit einer Liegedauer von unter 24 Stunden unberücksichtigt blieben. Außerdem wurden Kliniken der Maximalversorgung bis zu kleinen Grundversorgungskrankenhäusern einbezogen und es wurde nicht zwischen Intensivtherapie- und Intensivobservationsbetten unterschieden. Dieser Sachverhalt verdeutlichte sich in der Katheterrate, die in unserer Untersuchung bei 89,7 pro 100 Patiententage lag und im KISS mit 75,1 pro 100 Patiententage angegeben wurde (25).

Eine Zunahme der Intensivbehandlungsdauer und der Letalität durch die primäre und sekundäre Bakteriämie zeigte sich in allen betrachteten Untersuchungen. Besonders die Patienten mit einer auf der Intensivstation erworbenen sekundären Bakteriämie haben in vergleichbaren Untersuchungen eine über 50%ige Letalität.

Nach der Definition der Sepsis des ACCP/SCCM Consensus Conference Committee zeigten sich ebenfalls vergleichbare Inzidenzen der Sepsis. In den von uns präsentierten Daten lag die Rate der auf der Intensivstation erworbenen Sepsis etwas höher als in der SOAP-Studie (64). Auch waren die Liegedauer und die Letalität der auf der Intensivstation erworbenen Sepsis in unserer Untersuchung im Vergleich erhöht. Ein Schwachpunkt der von uns vorgelegten Untersuchung ist, dass eine weitere Differenzierung nach schwerer Sepsis (severe Sepsis) und septischem Schock (septic Shock) nicht erfolgte und somit alle Patienten unter dem Begriff der Sepsis Bone zusammengefasst wurden. Außerdem handelte es sich in der SOAP Studie um einen Querschnitt verschiedener europäischer Intensivstationen. Hinweise auf weniger schwer erkranktes Patientengut in der SOAP Studie im Vergleich zu unserer Untersuchung können jedoch konkret nicht angegeben werden.

Im Vergleich zu den aktuellen Studien zu SDD zeigte sich, wie schon bei den Pneumonien, eine sehr unterschiedliche Prävalenz der Sepsis. Die Ursache liegt auch hier in dem besonderen Patientengut der Untersuchungen von de La Cal (15) und Stoutenbeek (56). Ein Vergleich mit dem nicht selektierten Patientengut einer operativen Intensivstation war nicht möglich. Die Rate der Bakteriämie in der SDD-Gruppe der Untersuchung von Krueger (31) lag wenig über der von uns angegebenen Bakteriämierate.

Insgesamt wurde die Definition der Sepsis des ACCP/SCCM Consensus Conference Committee jedoch häufig als zu sensitiv und zu wenig spezifisch beschrieben (37, 63). Dieses deckt sich auch mit den Ergebnissen von Vincent und Mitarbeitern, die im Rahmen der SOAP-Studie herausfanden, dass alle Patienten mit einer Infektion auch die SIRS-Kriterien erfüllten (64). In einer von Alberti und Mitarbeitern im Jahr 2003 veröffentlichten Studie wurden SIRS, Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock bei 14364 Intensivpatienten untersucht (1). Infektionen wurden bei 3608 Patienten gefunden. Es zeigte sich, dass sich die

Patienten, die nur eine Infektion hatten, und die Patienten, die eine Infektion und ein SIRS (= Sepsis) hatten, von der Prognose bezüglich Intensivaufenthaltsdauer und Letalität nicht unterschieden. In zukünftigen Erhebungen sollten erweiterte Definitionen der Sepsis, wie sie im Jahr 2001 von der SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference (34) veröffentlicht wurden, eingesetzt werden. Sowohl der erweiterte Katalog diagnostischer Kriterien zur Sepsisdiagnostik als auch das zur systematischen Klassifizierung der Sepsis dienende PIRO-System scheinen gute Ansätze zu bieten. Bisher liegen noch keine klinischen Erfahrungen mit diesen Definitionen vor (42).

2.2.2 Erregernachweise und Ursachen der Sepsis

Erreger der primären und sekundären Sepsis (CDC)

In der vorliegenden Untersuchung galten 32 primäre Bakteriämien als auf der Intensivstation erworben. Von den 38 isolierten Erregern fanden sich in 77% der Nachweise gram-positive Bakterien. KNS wurden in 58% aller Nachweise isoliert. *S. aureus* wurde in 8% aller Nachweise gefunden. *E. cloacae* wurde 2-mal isoliert (5% aller Nachweise) und *Candida sp* fand sich in 7 Fällen (18% aller Nachweise). Bei den 7 sekundären Bakteriämien, die auf der Intensivstation erworben wurden, wurden 11 Erreger isoliert. Hier fanden sich in 54,5% der Nachweise gram-positive Erreger. In 36,4% der Nachweise wurde *Enterococcus sp.* isoliert.

Als häufigste Erreger der katheterassoziierten Sepsis auf deutschen Intensivstationen wurden 2004 im KISS von Geffers und Mitarbeitern KNS (31% aller Infektionen) angegeben (26). Als zweithäufigsten Erreger auf operativen Intensivstationen gab die Gruppe *S. aureus* mit 15,8% an. Warren und Mitarbeiter fanden 2001 bei 3163 Patienten 38 Fälle von primärer Bakteriämie (66). In 29 Fällen (76% aller Fälle) wurden gram-positive Mikroorganismen isoliert, in 18 Fällen (47%) handelte es sich um KNS. In 4 Fällen fanden sich gram-negative aerobe Bakterien (11%). In 3 Fällen wurde *P. aeruginosa* (8%) nachgewiesen. In 4 Fällen (11%) wurden Pilze nachgewiesen. Im NNIS-Report von 1990 bis 1999 wurden von 21943 Erregern in der Blutkultur 8181-mal (37,3%) KNS identifiziert (41). Die Arbeitsgruppe um Wisplinghoff veröffentlichte 2004 die Daten des SCOPE (Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance) Projekts (67). Von 1995 bis 2002 wurden prospektiv die Daten von 49 Kliniken der USA gesammelt. Insgesamt wurden 27847 nosokomiale Bakteriämien (BSI, Bloodstream Infection) erfasst. Hiervon waren 20978 Bakteriämien monomikrobiell und davon 10515 Infektionen auf einer Intensivstation erfasst. In dieser Untersuchung wurden in 35,9% der Bakteriämien KNS (davon 75% methicillinresistent) isoliert. Die Letalität der Bakteriämie mit KNS lag jedoch nur bei 25,7%. Der zweithäufigste Erreger war mit 16,8% der Nachweise *S. aureus* (davon 44%

methicillinresistent). Die ermittelte Letalität lag hier bei 34,4%. Die höchste Letalität unter den gram-positiven Mikroorganismen fand sich für die Enterokokkensepsis (9,8% aller Bakteriämien) mit 43% der Patienten. Unter den gram-negativen aeroben Bakterien wurde als häufigster Erreger *P. aeruginosa* in 4,7% der Blutkulturen identifiziert. Die Letalität der Patienten mit einer *P. aeruginosa* Bakteriämie wurde mit 47,9% angegeben. Weiterhin fanden sich in 10,1% Candidämien. *Candida sp.* war der dritthäufigste Erreger der primären und sekundären Sepsis in dieser Untersuchung. Die Letalität der Patienten mit einer nachgewiesenen Candidämie lag bei 47,1% (Letalitäten für: *C. albicans* 36,3%, *C. glabrata* 50,1%, *C. krusei* 58,7%).

Ursachen der Sepsis nach Bone

Die Pneumonie war bei 41% der Patienten Ursache der frühen Sepsis nach Bone. Eine intraabdominelle Infektion hatten 27% der Patienten mit früher Sepsis nach Bone. Bei 12% der Patienten mit früher Sepsis nach Bone fand sich eine Bakteriämie. Hier wurden zu 55% gram-positive Mikroorganismen isoliert. Die häufigste Ursache der auf der Intensivstation erworbenen Sepsis nach Bone war in der vorliegenden Untersuchung bei 33% der Patienten die Pneumonie. Eine Bakteriämie fand sich bei 27% der Patienten. Eine katheterassoziierte Sepsis fand sich bei 15% der Patienten. Insgesamt wurden bei der späten Sepsis nach Bone im Blut oder an Katheterspitzen zu 77% gram-positive Mikroorganismen nachgewiesen. Intraabdominelle Infektionen fanden sich bei 8% der Patienten mit einer auf der Intensivstation erworbenen Sepsis.

In der Studie der Arbeitsgruppe um Brunkhorst und Mitarbeiter aus dem Jahr 2004 wurde als häufigster Fokus der septischen Erkrankung in Deutschland eine Atemwegsinfektion (63%) gefolgt von einer intraabdominellen Infektion (25,3%) angegeben (6). Vincent und Mitarbeiter gaben im Rahmen der SOAP Studie die Ursachen der Sepsis getrennt nach auf der Intensivstation erworbener Sepsis und nach nicht auf der Intensivstation erworbener Sepsis an (64). Bei 80% der Patienten mit einer auf der Intensivstation erworbenen Sepsis fand sich ein respiratorischer Infekt, bei 23% eine Bakteriämie, bei 18% ein Harnwegsinfekt und bei 14% eine katheterassoziierte Sepsis. Die intraabdominelle Infektion war bei der auf der Intensivstation erworbenen Sepsis nur bei 11% der Patienten die Ursache. Bei der schon bei Aufnahme vorhandenen oder in den ersten 48 Stunden aufgetretenen Sepsis war der respiratorische Infekt bei 64% der Patienten am häufigsten diagnostiziert worden. An zweiter Stelle lagen hier die intraabdominellen Infektionen mit 26% der Patienten, gefolgt von der Bakteriämie bei 20% der Patienten.

Fazit:

Die hohen Nachweisraten von gram-positiven Bakterien in der Sepsis fanden sich in den betrachteten Untersuchungen wieder. Bei den Bakteriämien waren die KNS die häufigsten Erreger. Dieses fanden Geffers und Mitarbeiter (26) für Deutschland und der NNIS-Report (41) für die USA. Dies zeigte sich auch in der vorliegenden Untersuchung. Aus der Untersuchung von der Arbeitsgruppe um Wisplinghoff (67) ging jedoch hervor, dass Bakteriämien mit KNS eine geringe Letalität bewirken. Gram-positive Mikroorganismen, die mit einer höheren Letalität vergesellschaftet sind, wie *S. aureus* und *Enterococcus sp.* fanden sich in unserer Untersuchung nur in 8% bzw. 11% der Bakteriämien.

Aus den vorliegenden Daten konnte in der Sepsis eine relative Überwucherung mit gram-positiven Krankheitserregern abgeleitet werden. Der Grund hierfür lag jedoch eher darin, dass die Nachweiszahlen für gram-negative, aerobe Mikroorganismen und Pilze im Verhältnis niedrig waren. Da KNS und *Enterococcus sp.* im Wirkprofil von SDD nicht abgedeckt werden, sollten die vermehrten Nachweise dieser Mikroorganismen bei der späten sekundären Sepsis jedoch dazu Anlass geben, regelmäßig bei entsprechendem Verdacht Blutkulturen durchzuführen und verdächtige intravasale Katheter zu entfernen. In den zwei Jahren der Untersuchung verstarben lediglich vier Patienten an einer Sepsis durch *Enterococcus sp.* oder KNS.

Dass die selektive Darmdekontamination besonders in der Prävention der gram-negativen Sepsis einen hohen Stellenwert hat, zeigte sich darin, dass sich die Nachweise dieser Mikroorganismen im späteren Verlauf auf Einzelfälle beschränkten.

Der respiratorische Infekt war in beiden oben angegebenen Untersuchungen (6, 64) die häufigste Infektion im Zusammenhang mit der Sepsis nach Bone. Die Rate lag in der von uns vorgestellten Untersuchung deutlich unter den angegebenen Studien. Eine Ursache hierfür ist sicherlich, dass in unserer Studie nur Pneumonien berücksichtigt wurden, die genannten Studien jedoch alle Infektionen des unteren Respirationstraktes angaben. Hinsichtlich der übrigen Infektionen unterscheiden sich die Untersuchungen nur wenig. Der hohe Anteil der intraabdominellen Infektionen bei der frühen Sepsis in der Studie von Vincent und Mitarbeitern (64) fiel auch in der von uns durchgeführten Untersuchung auf. Die Ursache hierfür lag sicherlich in den vor Aufnahme auf die Intensivstation durchgeführten abdominalchirurgischen Operationen.

3 Mikroflora

3.1 Erregerspektrum

Ein Kern dieser Studie war der Vergleich des Aufnahmezustand der Patienten mit den Kontrolluntersuchungen, um die Veränderungen in der Mikroflora unter SDD zu beschreiben. Eine wichtige Säule dieses Regimes war die regelmäßige Kontrolle der Kolonisation des Patientenkollektives, um sowohl den Erfolg als auch mögliche Überwucherungseffekte oder Resistenzentwicklungen zu überwachen. Auch die Detektion von Problemkeimen wie MRSA und das Ergreifen entsprechender Maßnahmen wie Schutzisolierung, Absetzen von SDD und kausale Therapien gegen die entsprechenden Mikroorganismen waren Bestandteile des Regimes. In den drei großen Untersuchungen der vergangenen Jahre, welche sich mit der Kolonisation und der Resistenzentwicklung unter SDD beschäftigten, schlussfolgerten die Autoren, dass ein regelmäßiges Überwachen des Keimspektrums auf der Intensivstation unter SDD unverzichtbar ist (13, 21, 31).

In dieser Erhebung wurden bei jedem Patienten bei Aufnahme Routineabstriche der Nase auf MRSA und Rachenabstriche durchgeführt und von allen Patienten Tracheobronchialsekret gewonnen. Die Routineuntersuchungen von Rachen und Tracheobronchialsekret wurden zweimal pro Woche wiederholt und durch zusätzliche notwendige Untersuchungen ergänzt.

Erregerspektrum auf der Intensivstation

In der von uns vorgelegten Untersuchung gelang eine Reduktion der Nachweiswahrscheinlichkeit für gram-negative Mikroorganismen um 51%. Lediglich für *S. maltophilia* stieg die Nachweiswahrscheinlichkeit um 117% an. Die Nachweiswahrscheinlichkeit für Pilze konnte ebenfalls um 50% reduziert werden. Die Wahrscheinlichkeit gram-positive Mikroorganismen in den Kontrolluntersuchungen zu isolieren stieg zwar insgesamt um 49%, für *S. aureus*, den häufigsten Erreger nosokomialer Infektionen auf der Intensivstation, sank die Nachweiswahrscheinlichkeit jedoch um 85%.

Geffers und Mitarbeiter gaben im Jahr 2004 im KISS die häufigsten Erreger nosokomialer Infektionen auf deutschen Intensivstationen an (26). Der häufigste Erreger aller nosokomialer Infektionen war *S. aureus* mit 16,5%. Von den Autoren wurde für 1997 eine Oxacillinresistenz von 8% der *S. aureus* Nachweise angegeben. Für das Jahr 2002 ermittelten Geffers und Mitarbeiter eine Rate von mittlerweile 26,9%. Unter den gram-positiven Mikroorganismen wurden als Auslöser nosokomialer Infektionen noch *Enterococcus* sp.

(13,4%) und KNS (9,1%) angegeben. Bei 14,2% der nosokomialen Infektionen wurde *P. aeruginosa* als pathogener Erreger isoliert. Von den Enterobacteriaceae waren *E. coli* an 13,9%, *Klebsiella sp.* an 9,4% und *Enterobacter sp.* an 7,4% der nosokomialen Infektionen auf der Intensivstation beteiligt. Insgesamt wurde *C. albicans* von der Arbeitsgruppe um Geffers mit 11,2% als fünfthäufigster Erreger nosokomialer Infektionen auf deutschen Intensivstationen angegeben.

In der bisher größten Prävalenzstudie zu nosokomialen Infektionen in Europa (EPIC-Studie) fanden Vincent und Mitarbeiter im April 1992 von 10038 Patienten 4501 Patienten mit einer auf der Intensivstation erworbenen Infektion (65). Die häufigsten isolierten Erreger bei diesen Patienten waren Enterobacteriaceae (34,4%), *S. aureus* (30,1%), *P. aeruginosa* (28,7%), KNS (19,1%) und Pilze (17,1%).

Vergleich mit aktuellen Untersuchungen zu SDD

Die 2002 von Krueger und Mitarbeitern veröffentlichte Untersuchung an 546 Intensivpatienten zeigte in der Therapiegruppe (N = 265) unter den Patienten mit einer Infektion insgesamt 48 Patienten mit Nachweisen von gram-negativen Mikroorganismen, in der Placebogruppe (N = 262) waren es 236 Patienten. In der Behandlungsgruppe wurden bei 79 Patienten gram-positive Mikroorganismen isoliert, in der Kontrollgruppe bei 188 Patienten. Pilze wurden in beiden Gruppe bei 53 Patienten gefunden (31).

In der SDD-Studie der Arbeitsgruppe um Stoutenbeek von 2006 fand sich bei 36% aller Patienten der Placebogruppe eine Infektion der unteren Luftwege mit Enterobacteriaceae, in der SDD-Gruppe waren es 1,5% der Patienten ($p < 0,001$), *Pseudomonas sp.* waren die zweithäufigsten Erreger der nosokomialen Infektion der unteren Luftwege (14% in der Kontrollgruppe gegenüber 5,5% in der Behandlungsgruppe ($p < 0,001$)) (56).

Ähnliche Ergebnisse veröffentlichte auch die Arbeitsgruppe um Leone und Mitarbeiter im Jahr 2003. In der über sechs Jahre erhobenen Langzeituntersuchung an 360 Polytraumapatienten im Vergleich zu einer retrospektiven Kontrollgruppe fanden sie eine signifikante Reduktion der Nachweise von gram-negativen Stäbchenbakterien (29% vs. 55%; $p < 0,001$) (33).

Von einigen Autoren wurde jedoch auch von einem Anstieg besonders der Nonfermenter berichtet. In den Untersuchungen von Hammond und Mitarbeitern 1995 (27) oder von Verwaest 1997 (62) wurde eine Ausbreitung von *Acinetobacter sp.* beschrieben. Die Zunahme von *Acinetobacter sp.* konnte in der Untersuchung von Hammond und Mitarbeitern jedoch nicht spezifisch auf SDD zurückgeführt werden (27).

Eine Überwucherung mit gram-positiven Mikroorganismen wurde vermehrt von Kritikern des SDD-Regimes angegeben. Dieses befürchteten Ebner und Mitarbeiter in einer Arbeit aus 2000 (17). Im Jahr 2003 berichtete Kollef in einem Übersichtsartikel (30) über Studien, bei denen es unter SDD zu einer deutlichen Zunahme von Staphylokokken-Pneumonien gekommen ist (5, 22.). Die Arbeitsgruppe um Marc Leone veröffentlichte 2003 die oben schon erwähnte Untersuchung über den Langzeiteffekt von SDD und fand eine relative Zunahme an gram-positiven Nachweisen, wobei die absolute Anzahl der Nachweise sich in der SDD und der Kontrollgruppe nicht unterscheidet. Die Arbeitsgruppe gab jedoch eine signifikante Zunahme an MRSE unter den SDD-Patienten an, nicht aber an MRSA (33). In weiteren Untersuchungen wurde jedoch auch über eine Zunahme von MRSA-Nachweisen berichtet, Lingnau und Mitarbeiter berichteten von einem Anstieg der Nachweise von 17% auf 71%, räumen aber Defizite im Infektionskontrollverhalten ein (36). Auch bei Sanchez Garcia und Mitarbeitern (51) stieg die MRSA-Rate von 55% auf 75% an.

Fazit:

In unserer Erhebung zeigte sich im Vergleich der Erst- mit den Kontrolluntersuchungen eine bis zu 75%ige Reduktion der Nachweiswahrscheinlichkeit für Enterobacteriaceae. Die Senkung der Nachweiswahrscheinlichkeit für gram-negative Mikroorganismen konnte in der Analyse (s. Tabelle 4-7) sowohl für die Rachenabstriche (-62%), die Trachealsekrete (-41%) als auch für die Blutkulturen (-94%) gezeigt werden.

Für *P. aeruginosa*, in der Literatur einer der häufigsten Erreger nosokomialer Infektionen, gelang eine Reduktion der Nachweiswahrscheinlichkeit nur bedingt. In den Rachenabstrichen, wo direkt die SDD-Paste appliziert wurde, wiesen wir eine 37%ige Reduktion der Nachweiswahrscheinlichkeit nach. Im Tracheobronchialsekret zeigte sich jedoch bei *P. aeruginosa* ein Anstieg der Nachweiswahrscheinlichkeit um 15%. Es liegt der Schluss nahe, dass *P. aeruginosa* aufgrund der 50%igen intrinsischen Resistenz auf Cefotaxim im Tracheobronchialsystem persistieren konnte.

Bei den *Pseudomonas* sp. und bei *S. maltophilia* war in allen Materialien ein Anstieg der Nachweiswahrscheinlichkeit zu verzeichnen. Da diese Keime neben der hohen Resistenzrate gegenüber Cefotaxim auch zunehmende Resistenzen gegen Tobramycin und Polymyxin E aufweisen, war hier ein mikrobiologisches Monitoring inklusive Resistenztestung erforderlich, da SDD eine Eradikation nicht in ausreichendem Maße bewirken konnte. In der weiteren Analyse (s. Abb. 37) zeigte sich, dass es am wenigsten gelang, die Nachweiswahrscheinlichkeit für *S. maltophilia* im Trachealsekret zu reduzieren. Im

Gegensatz zur Sepsis hat *S. maltophilia* als Erreger der beatmungsassoziierten Pneumonien eine untergeordnete Bedeutung. In den zwei Jahren der Untersuchung fanden wir allerdings keine positive Blutkultur mit *S. maltophilia*. Die in einigen Untersuchungen unter SDD gestiegenen Nachweise von *Acinetobacter* sp. (27, 62) waren in unserer Untersuchung nicht zu erkennen. Die Nachweiswahrscheinlichkeit wurde um 69% reduziert. Dies gelang größenordnungsmäßig sowohl in allen der Untersuchung zugeführten Materialien als auch in der Einzelbetrachtung von Rachenabstrichen und Tracheobronchialsekreten.

Die Nachweiswahrscheinlichkeit für gram-positive Kokken hat im Vergleich der Kontrolluntersuchungen mit den Aufnahmeuntersuchungen um 49% zugenommen. Der sowohl in Europa (26, 65) als auch in den USA (41) häufigste Erreger nosokomialer Infektionen war *S. aureus*. Die hier präsentierten Zahlen zeigten eine Reduktion der Nachweiswahrscheinlichkeit in den Kontrolluntersuchungen von 85%. Dieses Phänomen fand sich sowohl in den Rachenabstrichen als auch im Trachealsekret. Die Nachweiswahrscheinlichkeit für MRSA konnte aufgrund des Wirkprofils von SDD nicht reduziert werden. Die MRSA-Rate lag im Untersuchungszeitraum auf den untersuchten Intensivstationen bei 2%. Der Bundesdurchschnitt für das Jahr 1997 wurde von Geffers und Mitarbeitern mit 8% der isolierten *S. aureus* Stämme beziffert (26).

Entscheidend für die Eindämmung von MRSA war ein funktionierendes Kontrollsystem, welches unter dem SDD-Regime unverzichtbar ist. Ein MRSA-Screening über Nasenabstriche wurde bei jeder Aufnahme auf die Station durchgeführt. Für Patienten, die zuvor in einem anderen Krankenhaus, in einem Pflegeheim oder auf einer anderen Intensivstation gelegen haben, galt eine Umkehrisolation bis sie nachweislich frei von MRSA waren. Auf den untersuchten Intensivstationen galten strikte Vorschriften zur Infektionsprävention. Das wichtigste war die Händedesinfektion vor und nach jedem Patientenkontakt und nach dem Wechsel von der „unreinen zur reinen“ Patientenseite. Eine geschlossene Zimmerpflege mit einer Pflegekraft für maximal zwei Patienten sollte ebenfalls ein Ausbreiten potentieller pathogener Mikroorganismen eindämmen. Patienten, die mit einem MRSA kolonisiert oder infiziert waren, erhielten kein SDD-Regime.

Ein deutlicher Anstieg der Nachweiswahrscheinlichkeit für KNS (insbesondere für MRSE) und für *Enterococcus* sp. war in der vorliegenden Untersuchung zu verzeichnen (s. Tab. 4). Unter SDD war eine Eradikation von MRSE aufgrund des Wirkprofils nicht möglich. Hohe Resistenzraten gegen Methicillin fanden sich unter den KNS in Europa und auch in den USA. Stefani und Mitarbeiter berichteten für Europa von bis zu 70 Prozent Methicillinresistenz der KNS (55), und im NNIS-Report 1999 wurde für die Vereinigten Staaten eine Rate von 86,7%

angegeben (41). KNS und *Enterococcus* sp. spielten als Erreger der beatmungsassoziierten Pneumonie eine untergeordnete Rolle. In den meisten Fällen handelte es sich hier um eine Kolonisation der Patienten, aus der nur in den seltensten Fällen eine Infektion folgte. Jedoch müssen bei den Bakteriämien und in den Sepsisfällen die oben genannten Erreger genau beachtet werden. Für den Fall einer aufgetretenen Infektion war daher eine mikrobiologische Überwachung inklusive einer Resistenztestung eine zwingende Notwendigkeit. Suspekte intravasale Katheter wurden in den Fällen entfernt und ebenfalls der mikrobiologischen Untersuchung zugeführt. In der vorliegenden Untersuchung stieg die Nachweiswahrscheinlichkeit von KNS und *Enterococcus* sp. in den Blutkulturen deutlich an. Von den 17 Patienten mit einer Sepsis durch KNS verstarben sieben Patienten, von den sieben Patienten mit einer Enterokokkenbakteriämie verstarben vier. Bei Ansicht der einzelnen Fälle verstarben jedoch nur jeweils zwei Patienten an der Sepsis.

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich eine Halbierung der Nachweiswahrscheinlichkeit für Pilze. Insgesamt wurden die Hefen von der Arbeitsgruppe um Geffers als fünfthäufigster Erreger nosokomialer Infektionen auf deutschen Intensivstationen angegeben (26). Vincent und Mitarbeiter gaben die Rate von Pilzinfektionen im Rahmen der EPIC-Studie mit 17,1% an (65). In der hier vorgelegten Untersuchung gelang eine Reduktion der Nachweiswahrscheinlichkeit von Pilzen im Tracheobronchialsekret um 65%. In der Analyse der Blutkulturen zeigt sich jedoch ein deutlicher Anstieg der Wahrscheinlichkeit, *Candida* sp. in den Kontrolluntersuchungen nachzuweisen. Hier waren sieben Patienten innerhalb der zwei Jahre betroffen. Von diesen Patienten verstarben drei, zwei davon mit einer systemischen Candidamykose. Eine Erklärung war auch, dass bei den Blutkulturen keine routinemäßigen Aufnahmeuntersuchungen durchgeführt wurden und somit keine exakten Ausgangswerte vorlagen. Dass Candidämien im Verlaufe einer verlängerten Liegezeit häufiger nachzuweisen sind, deckt sich mit den Daten von Peres-Bota und Mitarbeitern, die im Jahr 2004 zeigten, dass neben der Anwesenheit anderer Infektionen, besonders mit resistenten Erregern, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation ein unabhängiger Risikofaktor für eine Candidainfektion darstellte (43).

3.2 Resistenzentwicklung

In der hier vorliegenden Untersuchung fanden wir im Vergleich der Kontrolluntersuchungen mit den Aufnahmeuntersuchungen keine alarmierende Resistenzentwicklung unter den gram-negativen Krankheitserregern, auf die für SDD verwendeten Antibiotika.

Die schon in den Aufnahmeuntersuchungen hohen Resistenzraten von *P. aeruginosa* (58%), *S. maltophilia* (90%) und *Pseudomonas* sp. (64%) auf Cefotaxim waren sicherlich die Erklärung dafür, dass es in der Erhebung nicht gelang, die *Pseudomonas* verwandten Spezies in den Tracheobronchialsekreten zu reduzieren.

Betrachtet man die gram-negativen Bakterien, so wurden lediglich die Nachweiswahrscheinlichkeiten für *Pseudomonas* sp. und *S. maltophilia* nicht reduziert. Hier könnte die zunehmende Resistenz auf Tobramycin (51% bzw. 53%) und eine über 20%ige Resistenz gegenüber Polymyxin E die Ursache sein.

Ein leichter Anstieg der Resistenz von *E. coli* und *Acinetobacter* sp. gegen Tobramycin und von *Proteus* sp. und *Citrobacter* sp. gegenüber Cefotaxim erschien von untergeordneter Bedeutung zu sein, da die Nachweiswahrscheinlichkeit dieser Mikroorganismen unter dem SDD-Regime um 75% reduziert wurde (vergl. Tab.4). Außerdem erfolgte wahrscheinlich im Falle der *Acinetobacter* sp. eine Übertragung von Patient zu Patient und nicht eine Resistenzzunahme aufgrund der SDD-Applikation.

Die von Ebner und Mitarbeitern in ihrer Übersichtsarbeit (17) im Jahr 2000 befürchtete Ausbreitung multiresistenter gram-negativer Bakterienstämme unter SDD ließ sich aus den vorliegenden Daten nicht ableiten. Auch der von Verwaest und Mitarbeitern gefundene signifikante Anstieg tobramycin-resistenter *Enterobacter* sp. (62) wurde nicht nachgewiesen. Nach zehn Jahren SDD lag die Resistenzrate von *Enterobacter* sp. auf den untersuchten Intensivstationen bei 1%. Die SENTRY-Arbeitsgruppe um F.-J. Schmitz gab 1999 für Europa eine Resistenzrate von *Enterobacter* sp. auf Tobramycin von 13,2 % an (53).

Die Arbeitsgruppe um de Jonge zeigte 2003 eine deutlich gesenkt Rate an multiresistenten gram-negativen Bakterien in der Behandlungsgruppe. Die Kolonisation mit gram-negativen aeroben Stäbchenbakterien mit Resistenzen gegen Imipenem, Ceftazidim, Ciprofloxacin, Tobramycin oder Polymyxin E zeigte sich zu 16% in der SDD-Gruppe verglichen mit 26% in der Kontrollgruppe (RR 0,6; 0,5-0,8). Die Arbeitsgruppe führte diesen Befund darauf zurück, dass annähernd alle aeroben gram-negativen Stämme für die Kombination aus Tobramycin und Polymyxin E sensibel waren und sie daher durch die hohen intraluminären Konzentrationen im Darm eradiziert wurden, bevor sich Resistenzen entwickeln konnten (14). Insgesamt zeigten die hier vorliegenden Daten auch nach Langzeitanwendung von SDD eine deutliche Reduktion von gram-negativen Krankheitserregern, so dass zumindest von einer Ausbreitung resistenter Mikroorganismen nicht gesprochen werden kann.

V Zusammenfassung und Schlussfolgerung

In dieser Untersuchung sollten die Infektionsraten für die Pneumonie und die Sepsis, die mikrobielle Kolonisation und die Resistenzentwicklung gegen die für SDD verwendeten Antibiotika nach einer Dekade selektiver Darmdekontamination auf zwei operativen Intensivstationen einer deutschen Universitätsklinik untersucht werden.

Die Pneumonieraten lagen in der vorliegenden Untersuchung sowohl unter dem deutschen als auch unter dem europäischen und amerikanischen Durchschnitt. Unbestritten ist, dass die beatmungsassoziierte Pneumonie zu einer deutlichen Verlängerung der Intensivaufenthalts- und Beatmungsdauer führte. Die Letalität der beatmungsassoziierten Pneumonie wurde sehr unterschiedlich angegeben. In der vorliegenden Untersuchung ergab sich für die beatmungsassoziierte Pneumonie eine Letalität von 40%.

Deutlich zeigte sich die sinkende Wahrscheinlichkeit, unter SDD nach einigen Behandlungstagen noch gram-negative Mikroorganismen nachzuweisen. Bei den beatmungsassoziierten Pneumonien fanden sich zwar in 43% der Pneumonien gram-negative, aerobe Mikroorganismen, entscheidend war aber die absolute Zahl von 14 durch gram-negative Mikroorganismen ausgelösten Pneumonien in 2 Jahren.

Die Prävalenz der Bakteriämie nach der Definition der CDC und der Sepsis nach Bone zeigte eine weitgehende Übereinstimmung mit den in der Literatur angegebenen Infektionsraten. Es zeigte sich eine Zunahme der Intensivbehandlungsdauer und der Letalität durch die Bakteriämie und die Sepsis nach Bone. Für die Sepsis fanden sich hohe Nachweisraten von gram-positiven Bakterien. KNS waren die am häufigsten isolierten Erreger. Bakteriämien mit KNS hatten jedoch eine geringe Letalität. Gram-positive Mikroorganismen, die mit einer höheren Letalität vergesellschaftet sind, wie *S. aureus* und *Enterococcus* sp., fanden sich in unserer Untersuchung nur in 8% bzw. 11% der Bakteriämien. Der hohe Stellenwert von SDD in der Prävention der gram-negativen Sepsis zeigte sich darin, dass sich die Nachweise dieser Mikroorganismen im späteren Verlauf auf Einzelfälle beschränkten.

In unserer Erhebung zeigte sich im Vergleich der Erst- mit den Kontrolluntersuchungen eine bis zu 75%ige Reduktion der Nachweiswahrscheinlichkeit für Enterobacteriaceae. Für *P. aeruginosa*, einem der häufigsten Erreger nosokomialer Infektionen, gelang eine Reduktion der Nachweiswahrscheinlichkeit nur bedingt. Es lag der Schluss nahe, dass *P. aeruginosa* aufgrund der 50%igen intrinsischen Resistenz auf Cefotaxim im Tracheobronchialsystem persistieren konnte. *P. aeruginosa* wurde im Rachen jedoch erfolgreich reduziert. Für *Pseudomonas* sp. und *S. maltophilia* war in allen Materialien ein Anstieg der

Nachweiswahrscheinlichkeit zu verzeichnen. Diese Keime wiesen neben der hohen Resistenzrate gegenüber Cefotaxim auch zunehmende Resistenzen gegen Tobramycin und Polymyxin E auf. Es zeigte sich, dass es am wenigsten gelang, die Nachweiswahrscheinlichkeit für *S. maltophilia* im Trachealsekret zu reduzieren. *S. maltophilia* ist jedoch als Erreger beatmungsassoziierter Pneumonien von untergeordneter Bedeutung. Anders ist dies in der Sepsis. In den zwei Jahren der Untersuchung fanden wir allerdings keine positive Blutkultur mit *S. maltophilia*.

Die Nachweiswahrscheinlichkeit für gram-positive Kokken hat im Vergleich der Aufnahmeuntersuchungen mit den Kontrolluntersuchungen um 49% zugenommen. Für den häufigsten Erreger nosokomialer Infektionen, *S. aureus*, zeigte sich jedoch eine Reduktion der Nachweiswahrscheinlichkeit in den Kontrolluntersuchungen von 85%. Die MRSA-Rate lag im Untersuchungszeitraum auf den untersuchten Intensivstationen bei 2%. Entscheidend für die Eindämmung von MRSA war ein funktionierendes Kontrollsystem, welches unter dem SDD-Regime unverzichtbar ist. Ein deutlicher Anstieg der Nachweiswahrscheinlichkeit für KNS (insbesondere für MRSE) und für *Enterococcus* sp. war in der vorliegenden Untersuchung zu verzeichnen. Unter SDD war aufgrund des Wirkprofils eine Eradikation von MRSE nicht möglich. Jedoch müssen bei den Bakteriämien und in den Sepsisfällen die oben genannten Erreger genau beachtet werden. In der vorliegenden Untersuchung stieg die Nachweiswahrscheinlichkeit von KNS und *Enterococcus* sp. in den Blutkulturen deutlich an. Erfreulicherweise zeigte sich eine Halbierung der Nachweiswahrscheinlichkeit für Pilze. In der Analyse der Blutkulturen zeigt sich jedoch ein deutlicher Anstieg der Wahrscheinlichkeit, *Candida* sp. in den Kontrolluntersuchungen nachzuweisen.

Wir fanden in der vorliegenden Untersuchung im Vergleich der Aufnahmeuntersuchungen mit den Kontrolluntersuchungen keine alarmierende Resistenzentwicklung unter den gram-negativen Krankheitserreger auf die für SDD verwendeten Antibiotika.

Fazit:

In den 2 Jahren der Untersuchung fanden wir unter selektiver Darmdekontamination niedrige Raten der nosokomialen Pneumonie. Gram-negative aerobe Mikroorganismen wurden nach einigen Behandlungstagen nur noch in Einzelfällen isoliert. Die Rate der Sepsis nach Bone und auch der Sepsis nach der Definition der CDC unterschied sich jedoch nicht wesentlich von den in der Literatur angegebenen Raten. Eine klinisch relevante Überwucherung mit gram-positiven Mikroorganismen konnten wir nicht feststellen.

VI Literaturverzeichnis

1: Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, Guidici D, Granton J, Moreno R, Smithies M, Thomas O, Artigas A, Le Gall JR; European Sepsis Group.

Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients.

Am J Respir Crit Care Med. 2003 Jul 1;168(1):77-84.

2: Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ.

Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine.

Chest. 1992 Jun;101(6):1644-55.

3: Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA.

Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group.

Crit Care Med. 1989 May;17(5):389-93.

4: Bonten MJ, Kullberg BJ, van Dalen R, Girbes AR, Hoepelman IM, Hustinx W, van der Meer JW, Speelman P, Stobberingh EE, Verbrugh HA, Verhoef J, Zwaveling JH.

Selective digestive decontamination in patients in intensive care.

J Antimicrob Chemother. 2000 Sep;46(3):351-62.

5: Bonten MJ, van Tiel FH, van der Geest S, Stobberingh EE, Gaillard CA.

Enterococcus faecalis pneumonia complicating topical antimicrobial prophylaxis.

N Engl J Med. 1993 Jan 21;328(3):209-10.

6: Brunkhorst F.M, Engel C, Reinhart K, Bone H.-G, Brunkhorst R, Burchardi H, Eckhardt K.-U, Forst H, Gerlach H, Grond S, Gründling M, Huhle G, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Seeger W, Stüber F, Weiler N, Welte T, and Loeffler M. for the German Competence Network Sepsis (SepNet).

Epidemiology of severe sepsis and septic shock in Germany - results from the German "Prevalence" Study.

Critical Care 2005; 9(Suppl 1): S83

7: Carrico CJ, Meakins JL, Marshall JC, Fry D, Maier RV.

Multiple-organ-failure syndrome.

Arch Surg. 1986 Feb;121(2):196-208.

8: CDC

Monitoring Hospital-Acquired Infections to Promote Patient Safety-United States, 1990-1999.

MMWR Weekly, March 03, 2000 / 49(08);149-153.

9: Chastre J, Fagon JY.

Ventilator-associated pneumonia.

Am J Respir Crit Care Med. 2002 Apr 1;165(7):867-903.

10: Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, Jaeschke RZ, Brun-Buisson C.

Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients.

Ann Intern Med. 1998 Sep 15;129(6):433-40.

11: D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, Torri V, Tinazzi A, Liberati A.

Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: systematic review of randomised controlled trials.

BMJ. 1998 Apr 25;316(7140):1275-85.

12: Daschner FD, Frey P, Wolff G, Baumann PC, Suter P.

Nosocomial infections in intensive care wards: a multicenter prospective study.

Intensive Care Med. 1982 Jan;8(1):5-9.

13: de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, Bossuyt PM, Vroom MB, Dankert J, Kesecioglu J. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Sep 27;362(9389):1011-6.

14: De Jonge E. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and antibiotic resistance in the intensive-care unit. *Curr Opin Crit Care*. 2005 Apr;11(2):144-9.

15: de La Cal MA, Cerda E, Garcia-Hierro P, van Saene HK, Gomez-Santos D, Negro E, Lorente JA. Survival benefit in critically ill burned patients receiving selective decontamination of the digestive tract: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Surg*. 2005 Mar;241(3):424-30.

16: Digiovine B, Chenoweth C, Watts C, Higgins M. The attributable mortality and costs of primary nosocomial bloodstream infections in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Sep;160(3):976-81.

17: Ebner W, Kropec-Hubner A, Daschner FD. Bacterial resistance and overgrowth due to selective decontamination of the digestive tract. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000 Apr;19(4):243-7.

18: el-Ebiary M, Torres A, Fabregas N, de la Bellacasa JP, Gonzalez J, Ramirez J, del Bano D, Hernandez C, Jimenez de Anta MT. Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. An immediate postmortem histologic study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Aug;156(2 Pt 1):583-90.

19: Erbay H, Yalcin AN, Serin S, Turgut H, Tomatir E, Cetin B, Zencir M. Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish university hospital: a 2-year survey. *Intensive Care Med*. 2003 Sep;29(9):1482-8.

- 20: Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trouillet JL, Novara A, Gibert C.
Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units.
JAMA. 1996 Mar 20;275(11):866-9.
- 21: Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM.
CDC definitions for nosocomial infections, 1988.
Am J Infect Control. 1988 Jun;16(3):128-40.
- 22: Gastinne H, Wolff M, Delatour F, Faurisson F, Chevret S.
A controlled trial in intensive care units of selective decontamination of the
digestive tract with nonabsorbable antibiotics. The French Study Group on
Selective Decontamination of the Digestive Tract.
N Engl J Med. 1992 Feb 27;326(9):594-9.
- 23: Gastmeier P, Schumacher M, Daschner F, Ruden H.
An analysis of two prevalence surveys of nosocomial infection in German intensive care
units.
J Hosp Infect. 1997 Feb;35(2):97-105.
- 24: Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Zuschneid I, Behnke M, Ruden H.
Mortality in German intensive care units: dying from or with a nosocomial infection?
Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2005 May;40(5):267-72.
- 25: Geffers C, Koch J, Sohr D, Nassauer A, Daschner F, Ruden H, Gastmeier P.
Establishment of a national database for ICU-associated infections. First results from the
"Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System" (KISS)
Anaesthesist. 2000 Aug;49(8):732-7.
- 26: Geffers C, Zuschneid I, Sohr D, Ruden H, Gastmeier P.
Microbiological isolates associated with nosocomial infections in intensive care units: data of
274 intensive care units participating in the German Nosocomial Infections Surveillance
System (KISS)
Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2004 Jan;39(1):15-9.

27: Hammond JM, Potgieter PD.

Long-term effects of selective decontamination on antimicrobial resistance.

Crit Care Med. 1995 Apr;23(4):637-45.

28: Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP.

Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients. Emergence of gram-negative bacilli.

N Engl J Med. 1969 Nov 20;281(21):1137-40.

29: Johanson WG Jr, Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD.

Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract.

Ann Intern Med. 1972 Nov;77(5):701-6.

30: Kollef MH.

Selective digestive decontamination should not be routinely employed.

Chest. 2003 May;123(5 Suppl):464S-8S.

31: Krueger WA, Lenhart FP, Neeser G, Ruckdeschel G, Schreckhase H, Eissner HJ, Forst H, Eckart J, Peter K, Unertl KE.

Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients: a prospective, stratified, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial.

Am J Respir Crit Care Med. 2002 Oct 15;166(8):1029-37.

32: Krueger WA, Lenhart FP, Neeser G, Ruckdeschel G, Schreckhase H, Eissner HJ, Forst H, Eckart J, Peter K, Unertl KE.

Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients: a prospective, stratified, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial.

Online Supplement erhältlich über www.atsjournals.org

- 33: Leone M, Albanese J, Antonini F, Nguyen-Michel A, Martin C.
Long-term (6-year) effect of selective digestive decontamination on antimicrobial resistance in intensive care, multiple-trauma patients.
Crit Care Med. 2003 Aug;31(8):2090-5.
- 34: Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; International Sepsis Definitions Conference.
2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference.
Intensive Care Med. 2003 Apr;29(4):530-8. Epub 2003 Mar 28.
- 35: Liberati A, D'Amico R, Pifferi, Torri V, Brazzi L.
Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care.
Cochrane Database Syst Rev. 2004;(1):CD000022.
- 36: Lingnau W, Berger J, Javorsky F, Fille M, Allerberger F, Benzer H.
Changing bacterial ecology during a five-year period of selective intestinal decontamination.
J Hosp Infect. 1998 Jul;39(3):195-206.
- 37: Marshall JC.
SIRS and MODS: what is their relevance to the science and practice of intensivecare?
Shock. 2000 Dec;14(6):586-9.
- 38: Marshall JC, Christou NV, Horn R, Meakins JL.
The microbiology of multiple organ failure. The proximal gastrointestinal tract as an occult reservoir of pathogens.
Arch Surg. 1988 Mar;123(3):309-15.
- 39: Mattner F, Gastmeier P; Centers of Disease Control and Prevention; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee.
Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia
Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2005 Feb;40(2):79-84.

40: Nathens AB, Marshall JC.

Selective decontamination of the digestive tract in surgical patients: a systematic review of the evidence.

Arch Surg. 1999 Feb;134(2):170-6.

41: National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1990-May 1999, issued June 1999.

Am J Infect Control. 1999 Dec;27(6):520-32.

42: Opal SM.

Concept of PIRO as a new conceptual framework to understand sepsis.

Pediatr Crit Care Med. 2005 May;6(3 Suppl):S55-60.

43: Peres-Bota D, Rodriguez-Villalobos H, Dimopoulos G, Melot C, Vincent JL.

Potential risk factors for infection with *Candida* spp. in critically ill patients.

Clin Microbiol Infect. 2004 Jun;10(6):550-5.

44: Pittet D, Tarara D, Wenzel RP.

Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality.

JAMA. 1994 May 25;271(20):1598-601.

45: Pittet D, Li N, Wenzel RP.

Association of secondary and polymicrobial nosocomial bloodstream infections with higher mortality.

Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1993 Nov;12(11):813-9.

46: Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, Kollef MH; VAP Outcomes Scientific Advisory Group.

Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database.

Chest. 2002 Dec;122(6):2115-21.

- 47: Renaud B, Brun-Buisson C; ICU-Bacteremia Study Group.
Outcomes of primary and catheter-related bacteremia. A cohort and case-control study in critically ill patients.
Am J Respir Crit Care Med. 2001 Jun;163(7):1584-90.
- 48: RKI.
Surveillance nosokomialer Infektionen in Intensivstationen.
Epidemiologisches Bulletin, Nr.41, 8. Oktober 2004.
- 49: Rosenthal VD, Guzman S, Orellano PW.
Nosocomial infections in medical-surgical intensive care units in Argentina: attributable mortality and length of stay.
Am J Infect Control. 2003 Aug;31(5):291-5.
- 50: Salata RA, Lederman MM, Shlaes DM, Jacobs MR, Eckstein E, Tweardy D, Toossi Z, Chmielewski R, Marino J, King CH, et al.
Diagnosis of nosocomial pneumonia in intubated, intensive care unit patients.
Am Rev Respir Dis. 1987 Feb;135(2):426-32.
- 51: Sanchez Garcia M, Cambronero Galache JA, Lopez Diaz J, Cerda Cerda E, Rubio Blasco J, Gomez Aguinaga MA, Nunez Reiz A, Rogero Marin S, Onoro Canaveral JJ, Sacristan del Castillo JA.
Effectiveness and cost of selective decontamination of the digestive tract in critically ill intubated patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial.
Am J Respir Crit Care Med. 1998 Sep;158(3):908-16.
- 52: Saunders GL, Hammond JM, Potgieter PD, Plumb HA, Forder AA.
Microbiological surveillance during selective decontamination of the digestive tract (SDD)
J Antimicrob Chemother. 1994 Oct;34(4):529-44. Erratum in: J Antimicrob Chemother 1995 Apr;35(4):561.

53: Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC.

Prevalence of aminoglycoside resistance in 20 European university hospitals participating in the European SENTRY Antimicrobial Surveillance Programme.

Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1999 Jun;18(6):414-21.

54: Schottmüller H.

Wesen und Behandlung der Sepsis.

Verh Dtsch Ges Inn Med 1914;31:257-80.

55: Stefani S, Varaldo PE.

Epidemiology of methicillin-resistant staphylococci in Europe.

Clin Microbiol Infect. 2003 Dec;9(12):1179-86.

56: Stoutenbeek CP, van Saene HK, Little RA, Whitehead A; for the Working Group on Selective Decontamination of the Digestive Tract.

The effect of selective decontamination of the digestive tract on mortality in multiple trauma patients: a multicenter randomized controlled trial.

Intensive Care Med. 2006 Dec 5; [Epub ahead of print]

57: Stoutenbeek CP, Van Saene HK, Miranda DR, Zandstra DF.

A new technique of infection prevention in the intensive care unit by selective decontamination of the digestive tract.

Acta Anaesthesiol Belg. 1983 Sep;34(3):209-21.

58: Stoutenbeek CP, van Saene HK, Miranda DR, Zandstra DF.

The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonisation and infection rate in multiple trauma patients.

Intensive Care Med. 1984;10(4):185-92.

59: Tejerina E, Frutos-Vivar F, Restrepo MI, Anzueto A, Abroug F, Palizas F, Gonzalez M, D'Empaire G, Apezteguia C, Esteban A; Internacional Mechanical Ventilation Study Group.

Incidence, risk factors, and outcome of ventilator-associated pneumonia.

J Crit Care. 2006 Mar;21(1):56-65.

60: Van Nieuwenhoven CA, Buskens E, van Tiel FH, Bonten MJ.

Relationship between methodological trial quality and the effects of selective digestive decontamination on pneumonia and mortality in critically ill patients.

JAMA. 2001 Jul 18;286(3):335-40.

61: Van Nieuwenhoven CA, van Tiel FH, Buskens E, Bonten MJ.

Influence of methodological quality on study conclusions, letter.

JAMA. 2001 Nov 28;286(20):2547

62: Verwaest C, Verhaegen J, Ferdinande P, Schetz M, Van den Berghe G, Verbist L, Lauwers P.

Randomized, controlled trial of selective digestive decontamination in 600 mechanically ventilated patients in a multidisciplinary intensive care unit.

Crit Care Med. 1997 Jan;25(1):63-71.

63: Vincent JL.

Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you...

Crit Care Med. 1997 Feb;25(2):372-4.

64: Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators.

Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study.

Crit Care Med. 2006 Feb;34(2):344-53.

65: Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M.

The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe.

Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study.

EPIC International Advisory Committee.

JAMA. 1995 Aug 23-30;274(8):639-44.

66: Warren DK, Zack JE, Elward AM, Cox MJ, Fraser VJ.

Nosocomial primary bloodstream infections in intensive care unit patients in a nonteaching community medical center: a 21-month prospective study.

Clin Infect Dis. 2001 Oct 15;33(8):1329-35.

67: Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB.

Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study.

Clin Infect Dis. 2004 Aug 1;39(3):309-17.

VII Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, Ria und Paul David und meiner Schwester Simone David. Ihnen verdanke ich die Möglichkeit mein Medizinstudium durchzuführen, zu bestehen und den Beruf auszuüben, dem ich heute mit Begeisterung nachgehe.

Darüber hinaus gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Frank Hinder, der mich in den letzten Jahren betreut und begleitet hat. Von Ihm habe ich sehr viel über die operative Intensivmedizin gelernt. Auch danke ich Ihm für die konstruktive und produktive Kritik an dieser Dissertationsarbeit.

Ganz herzlich danke ich meiner Frau, Sabine für die Motivation und die Unterstützung in der Fertigstellung der Arbeit.

Weiterhin danke ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. H. Van Aken) für die Zusammenarbeit bei der Erhebung der notwendigen Daten.

Außerdem danke ich Frau Sabine Holtfester und Herrn Dr. med. Peter Korsmeier.

VIII Lebenslauf

Persönliche Daten

André David
Mauritzstraße 29
48143 Münster
geboren am 17.10.1970 in Emsdetten

Schulbildung:

1977-1981 Paul-Gerhard-Grundschule Emsdetten
1981-1990 Städt. Gymnasium Martinum Emsdetten
1990 Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Medizinische Ausbildung:

Mai 1992 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
Oktober 1992 Fortsetzung des Studiums der Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
März 1995 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
September 1997 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Dezember 1998 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Berufliche Tätigkeit:

Januar 1999-Juni 2000 Arzt im Praktikum in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin (Direktor Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. H. Van Aken) der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
Seit Juli 2000 Arzt in Weiterbildung zum Facharzt für Anästhesiologie in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin (Direktor Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. H. Van Aken) des Universitätsklinikum Münster

Münster, 14. Februar 2007