

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

**Risikospezifische Infektionsraten bei beatmungsassoziierter
Pneumonie und katheterassoziierter Sepsis in der
operativen Intensivmedizin**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von:

Ulrich Vahle
aus Münster

2004

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. F. Hinder
2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. C. von Eiff

Tag der mündlichen Prüfung: 06. Juli 2004

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Van Aken
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. F. Hinder
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. C. von Eiff

ZUSAMMENFASSUNG

Risikospezifische Infektionsraten bei beatmungsassoziierter Pneumonie und
katheterassoziierter Sepsis in der operativen Intensivmedizin
Ulrich Vahle

Intensivstationär erworbene Infektionen wirken sich direkt auf die Prognose der Patienten und die Behandlungskosten aus. Daher ist eine systematische Infektionsüberwachung von überaus wichtigem Interesse für alle Beteiligten. Vergleicht man das eigene Infektionsniveau mit Referenzdaten, kann man sich innerhalb einer Rangfolge positionieren, um weitere Untersuchungen anzuschließen, durch welche die Gründe für zu hohe Infektionsraten analysiert werden. Dazu braucht man vergleichbare Methoden, sowohl der Infektionsdiagnostik, als auch der Häufigkeitsmaße. In dieser prospektiven Studie wurden von November 1995 bis November 1996 auf zwei operativen Intensivtherapiestationen alle neuerworbenen Infektionen nach den Empfehlungen der 'Centers for Disease Control (CDC)', aber auch nach den Sepsiskriterien der 'ACCP/SCCM Consensus Conference' registriert. Bezüglich der invasiven Maßnahmen künstliche Beatmung und Verwendung von Zentralvenenkathetern erfolgte die Berechnung risikospezifischer Infektionsraten, deren Anwendung schon zu Beginn der 90er Jahre u.a. vom 'National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System' der 'CDC' empfohlen wurde. Dieses Verfahren wurde bereits in vielen ähnlichen Studien der letzten Jahre angewendet, u.a. in der deutschen Referenzdatenbank 'Krankenhaus Infektions Surveillance System (KISS)'. Durch diese Methode konnten bereits international und auch national rückläufige Infektionsraten beobachtet werden. In dieser Arbeit wurden Infektionshäufigkeiten auch nach der kumulativen Inzidenz sowie nach der allgemeinen Inzidenzdichte angegeben, um Wechselbeziehungen zwischen diesen Maßen zu verdeutlichen.

Bei 3,6% aller Patienten wurde eine beatmungsassozierte Pneumonie auf der Intensivstation erworben, gemäß 4,5 beatmungsassozierten Pneumonien pro 1000 Patiententage und 5,8 beatmungsassozierten Pneumonien pro 1000 Beatmungstage. Diese Ergebnisse liegen deutlich unter den Zahlen vergleichbarer Studien, speziell unter den ersten Daten des 'KISS'-Projektes. Eine Ursache könnte die konsequente Anwendung der selektiven Darmdekontamination (SDD) sein. Bei 2,5% der Patienten fand sich eine intensivstationär erworbene katheterassozierte Sepsis, entsprechend 2,8 katheterassozierten Septikämien pro 1000 Patiententage und 2,9 katheterassozierten Septikämien pro 1000 Kathetertage. Diese Resultate liegen unter den Zahlen internationaler Studien, jedoch knapp über den 'KISS'-Daten. Als denkbarer Grund dafür spricht neben der niedrigen Spezifität der in dieser Arbeit angewandten Sepsiskriterien zugleich einiges für ein national schlechteres Abschneiden der Intensivstationen dieser Studie, gerade gegenüber neuesten Zahlen. Im Vergleich zu den 'NNIS'-Daten zeigt sich deutlich eine Verschiebung in der Rangfolge durch Verwendung verschiedener Häufigkeitsmaße, vor allem unter Betrachtung der Anwendungsraten.

Inhaltsverzeichnis

I	Einleitung	1
1	Bedeutung nosokomialer und intensivstationär erworbener Infektionen	1
2	Ökonomische Aspekte.....	1
3	Infektionsraten im Vergleich	2
4	Methoden der Infektionserfassung.....	3
5	Fragestellung	6
II	Patienten, Material und Methoden	8
1	Studiendesign.....	8
1.1	Patienten.....	8
1.2	Datenerfassung.....	9
1.3	Datenabfrage	10
1.4	Mikrobiologisches Monitoring.....	11
1.5	Selektive Darmdekontamination (Antibiose)	12
1.6	Stressulkusprophylaxe.....	12
2	Infektionsdefinitionen	13
2.1	Infektionsdiagnosen nach 'CDC' sowie nach Bone.....	13
2.1.1	Pneumonie	13
2.1.2	Sepsis.....	14
2.2	Infektionsdauer	15
2.3	Pathogene Erreger.....	15
2.3.1	Pneumonie	15
2.3.2	Sepsis.....	15
2.4	Invasive Maßnahmen.....	16
2.4.1	Beatmung über künstlichen Atemweg	16
2.4.2	Zentralvenöse Katheter	16
2.5	Maßnahmenassoziierte Infektionsdiagnosen.....	17

2.5.1	Beatmungsassoziierte Pneumonie	17
2.5.2	Katheterassoziierte Sepsis	18
2.6	Prästationär erworben – intensivstationär erworben.....	18
3	Statistische Methoden	19
3.1	Allgemeines	19
3.2	Berechnung risikospezifischer Infektionsraten.....	20
3.2.1	Kumulative Inzidenz	20
3.2.2	Inzidenzdichte	21
3.2.3	Maßnahmenassoziierte Inzidenzdichte	22
3.3	Berechnung von maßnahmenspezifischen Anwendungsraten.....	23
3.4	95%-Konfidenzintervall	23
3.5	Überprüfung von Abhängigkeiten (Signifikanztestung).....	24
3.6	Abschließende Bemerkungen.....	25
III	Ergebnisse.....	26
1	Allgemeine Daten	26
1.1	Patienten.....	26
1.2	Aufnahmediagnosen	28
1.3	Anamnese.....	29
1.4	Operative Maßnahmen	30
1.5	Verstorbene Patienten	32
2	Verweilmaterialien	33
2.1	Beatmung über einen künstlichen Atemweg.....	33
2.2	Zentralvenöse Verweilmaterialien	34
3	Infektionsdaten	35
3.1	Pneumonie.....	35
3.1.1	Häufigkeit und Patienten	35
3.1.2	Prästationär – intensivstationär erworben	35
3.1.3	Mikrobiologische Nachweisverfahren.....	36
3.1.4	Radiologische Veränderungen	37
3.1.5	Vorherige Beatmung.....	38
3.1.6	Assoziation mit künstlicher Beatmung.....	39
3.1.7	Verstorbene Patienten mit Pneumonie.....	42

3.2	Sepsis	43
3.2.1	Häufigkeit und Patienten	43
3.2.2	Prästationär erworben – intensivstationär erworben	43
3.2.3	Mikrobiologische Nachweisverfahren	44
3.2.4	Gleichzeitige Infektion an anderer Stelle	46
3.2.5	Vorherige intravasale Katheteranlage	48
3.2.6	Assoziation mit zentralvenös gelegenen Kathetern.....	48
3.2.7	Verstorbene Patienten mit Sepsis	50
4	Maßnahmenspezifische Anwendungsraten	51
4.1	Beatmung über künstlichen Atemweg	51
4.2	Verwendung zentralvenöser Katheter.....	52
5	Risikospezifische Infektionsraten.....	53
5.1	Pneumonie.....	53
5.1.1	Kumulative Inzidenz	53
5.1.2	Inzidenzdichte	54
5.1.3	Maßnahmenassoziierte Inzidenzdichte	54
5.2	Sepsis	55
5.2.1	Kumulative Inzidenz	55
5.2.2	Inzidenzdichte	56
5.2.3	Maßnahmenassoziierte Inzidenzdichte	56
IV	Diskussion	57
1	Warum risikospezifische Infektionsraten?	57
2	Eigene Studienergebnisse.....	59
2.1	Anwendungsraten	59
2.1.1	Beatmung über einen künstlichen Atemweg	59
2.1.2	Verwendung zentralvenöser Katheter	60
2.2	Pneumonie.....	61
2.2.1	Kumulative Inzidenz	61
2.2.2	Inzidenzdichte	62
2.2.3	Maßnahmenassoziierte Inzidenzdichte	63
2.3	Sepsis	68
2.3.1	Kumulative Inzidenz	68

2.3.2	Inzidenzdichte	69
2.3.3	Maßnahmenassoziierte Inzidenzdichte	70
3	Verwendete Infektionsdiagnosen	76
3.1	Beatmungsassoziierte Pneumonie	76
3.1.1	Entwicklung der diagnostischen Methoden	76
3.1.2	Konsequenzen für diese Studie.....	81
3.1.3	Konsequenzen für zukünftige Studien.....	83
3.2	Katheterassoziierte Sepsis	84
3.2.1	Entwicklung der Diagnosen	84
3.2.2	Konsequenzen für diese Studie.....	89
3.2.3	Konsequenzen für zukünftige Studien.....	89
4	Verstorbene Patienten	91
5	Schlußfolgerungen.....	93
V	Zusammenfassung	99
VI	Literaturverzeichnis	101
VII	Danksagung.....	114
VIII	Lebenslauf	115
IX	Anhang.....	I
1	Tabellen	I
2	Abkürzungsverzeichnis	VII

I Einleitung

1 Bedeutung nosokomialer und intensivstationär erworbener Infektionen

Infektionen stellen weltweit nach wie vor eine bedeutsame Komplikation während der Behandlung im Krankenhaus dar. Sie bedeuten in der Regel eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes, eine erhöhte Mortalität der Patienten (9,17,35,68) und schließlich auch einen erhöhten Einsatz von Ressourcen mit damit verbundenen Kosten (50,56,86,117). Bei intensivtherapeutisch behandelten Patienten liegen die Infektionsraten 5 bis 10fach höher als auf Normalstationen (35). Pneumonien und Septikämien stehen bezüglich dieser nicht unerheblichen medizinischen und ökonomischen Problematik an erster Stelle der intensivstationär erworbenen Infektionen (34,90,100).

2 Ökonomische Aspekte

Ziel einer effizienten Infektionsüberwachung ist die Verbesserung der Patientenbehandlung und damit der Qualität der geleisteten Arbeit. Mit diesen Erfolgen sind ökonomische Auswirkungen direkt verbunden. Bereits in den frühen 70er Jahren initiierten die U.S.-amerikanischen 'Centers for Disease Control and Prevention (CDC)' das 'Study on the Efficacy of Nosokomial Infection Control (SENIC)'-Projekt (52). Bei maximaler Ausschöpfung aller Überwachungsmöglichkeiten und effektiver Anwendung derselben seien Kliniken in der Lage, ihre nosokomialen, d.h. im Krankenhaus erworbenen Infektionen um 32% zu senken. Allerdings nutzten zu der damaligen Zeit nur 0,2% aller U.S.-Kliniken diese Möglichkeiten. Zumeist werden die verschiedenen Komponenten der Infektionskontrolle nicht stimmig und konsequent angewandt (51). Dadurch wird die maximale Effektivität, durch Infektionsüberwachungsprogramme nosokomiale Infektionen zu verhindern, heute auf nur 9% geschätzt (56). Die durch nosokomiale Infektionen entstandenen Kosten wurden für 1992 auf immerhin 4,5 Billionen U.S.-Dollar geschätzt. Im Rahmen des SENIC-Projektes konnte gezeigt werden, daß ab einer Verhütung von mehr als 6% nosokomialer Infektionen ein Nettogewinn bezüglich der Kosten, welche durch diese Infektionen als auch durch die Infektionsüberwachung selbst entstehen, zu erwarten sei. Gastmeier et al. (43) gingen 1999 weiterhin von der Möglichkeit aus, daß ein Drittel aller intensivstationär erworbenen Infektionen verhindert werden könne. Demnach seien in Deutschland bezüglich der katheterassoziierten Sepsis

bei ungefähr 5 Millionen Intensivtagen pro Jahr 1000 bis 1400 zusätzliche Todesfälle und 40000 bis 60000 zusätzliche Intensivtage, verbunden mit entsprechend hohen Kosten, zu verhindern.

Maßgebend ist zunächst, daß man sich dazu entschließt, eine langfristige Infektionsüberwachung und -prävention durchzuführen. Die Bereitschaft, daran mitzuwirken, sollte von allen beteiligten Personenkreisen getragen werden. Für eine verlässliche Erfassung von Daten und Befunden bedarf es sowohl speziell geschulter Hygienefachkräfte als auch entsprechend in die Überwachung eingebundener Mikrobiologen. Laut einer Arbeit von Venberghe et al. (111) aus 2002 sei innerhalb einer großen Intensivstation in Belgien nach Einrichtung einer Vollzeitstelle für eine Hygienefachschwester innerhalb eines 3-Jahres-Zeitraumes eine Reduktion von maßnahmenassoziierten, intensivstationär erworbenen Infektionsraten um 42% festzustellen gewesen. Unentbehrlich ist eine Rückmeldung der Ergebnisse an die behandelnden Ärzte und Pflegekräfte.

3 *Infektionsraten im Vergleich*

Aufschlußreicher noch als die longitudinale Betrachtung von Infektionshäufigkeiten der eigenen Klinik ist der endemische vertikale Vergleich mit anderen Kliniken bzw. Referenzdatenbanken. Nur so kann man den eigenen Platz in einer Rangliste erkennen und in Kenntnis dieser Position weitere Schritte einleiten. Schneidet man im interhospitalen Vergleich schlecht ab, so sind potentielle Ursachen zu analysieren und diese nach Möglichkeit abzubauen. Möchte man durch diese Maßnahmen dauerhaft die Qualität der Patientenbehandlung verbessern, so sind vorher allerdings eindeutige Messkriterien festzulegen. Denn nur so sind die Ergebnisse nachvollziehbar und reproduzierbar. Zum einen sind Infektionen möglichst einheitlich zu definieren. Dazu sind Kriterien festzulegen, welche möglichst den Infektionsdefinitionen vergleichbarer Studien bzw. den Methoden von Referenzdatenbanken entsprechen. Nur so erhält man eine gemeinsame Basis für Gegenüberstellungen. Zum anderen müssen die Methoden, nach welchen die Häufigkeiten von Infektionen beschrieben werden, für Vergleiche geeignet sein. Die Interpretation der Ergebnisse hängt wesentlich vom verwendeten Häufigkeitsmaß ab. Dazu stehen verschiedene Methoden zur Verfügung (3,64):

4 Methoden der Infektionserfassung

Zunächst gibt es den Ansatz der Prävalenzstudie oder auch Querschnittsstudie mit Überwachung eines bestimmten Kollektivs zu einem einzigen Stichtag, oft als Screeninguntersuchung angelegt (6,31,40-42,71,113,116,119). Beispielhaft sei insbesondere auch die deutsche NIDEP-Studie (95) von 1995 genannt. Diese Methode ist meist mit wenig Ressourcen und daher relativ kostengünstig durchzuführen, gewährleistet jedoch in der Regel nur einen groben Überblick über den tatsächlichen Stellenwert, den eine bestimmte Krankheit im Gesamtkollektiv besitzt. Besonders bei Erkrankungen mit niedriger Prävalenz fallen falsch positive und falsch negative Zuordnungen sehr deutlich ins Gewicht, so daß der prädiktive Wert dieser Untersuchungen und damit deren Bedeutung abnimmt. Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Krankheitsdauer, welche durch die Prävalenz nicht erfaßt wird, jedoch auf diese einen nicht unerheblichen Einfluß ausübt und gerade bei längerer Erkrankungsdauer zu Verzerrungen führen kann. Um dieser zeitlichen Komponente entsprechen zu können, wurde die sogenannte Periodenprävalanz eingeführt, welche zusätzlich zu einem Stichtag einen bestimmten Zeitabschnitt erfaßt. Dieses Häufigkeitsmaß hat sich jedoch nicht durchsetzen können.

Ein Häufigkeitsmaß, welches den oben genannten Zeitfaktor berücksichtigt, ist die kumulative Inzidenz. Diese beschreibt das durchschnittliche Risiko, an einer bestimmten Krankheit während eines bestimmten Zeitraumes zu erkranken. Sie wird zumeist im Rahmen einer Longitudinalstudie, auch Kohortenstudie oder Follow-Up-Studie genannt, erfaßt. In früheren Studien wurde fast ausschließlich diese Maßzahl für Krankheitshäufigkeiten verwendet, angegeben als Krankheitsfälle pro 100 Patienten, bzw. in Prozent (20,28,66,69,86,101,108). Problematisch ist bei dieser Maßzahl jedoch die Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Studien mit unterschiedlichen Untersuchungszeiträumen, Patientenkollektiven sowie Risikostreuungen, insbesondere auch unterschiedlicher Liegezeit. Gerade die Länge der Behandlungsdauer stellt einen wichtigen Risikofaktor für nosokomiale Infektionen dar (35,113). Daher wurde in Studien neueren Datums als grundlegendes Maß für Krankheitshäufigkeiten die Inzidenzdichte (oft auch nur Inzidenz genannt) eingeführt. Hierbei beziehen sich die Erkrankungsfälle auf Patientenliegetage, zumeist bezogen auf 1000 Patiententage (24,46,59,79,80,97). Dem Problem der unterschiedlichen Risikostreuung der Patienten wurde in der Vergangenheit immer wieder durch Scoringsysteme versucht gerecht zu werden. Insbesondere das intrinsische Risiko der Patienten, d.h. Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, aktuelle Erkrankung, etc., sollte mit diesen Modellen erfaßt werden, um so Risikoklassen bilden zu können. Grundgedanke war zumeist, anhand eines Scorings eine Aussage

über die zu erwartende Prognose dieser Risikopatienten treffen zu können (7,25,91,115). In vielen Studien wurden diese Scores berechnet und angegeben. Dennoch ist eine Vergleichbarkeit oft nicht gewährleistet, da mehrere verschiedene Scoringssysteme verbreitet sind. Die gebräuchlichsten sind der 'Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE)'-Score sowie der 'Simplified Acute Physiology Score (SAPS)' (47,61). Der wirkliche Nutzen dieser Modelle ist noch immer nicht bewiesen, unter anderem soll die Fehlklassifikationsrate bei 10-15% liegen, und die Anwendung ist oft mit einem immensen Mehraufwand verbunden (32,72,104,105,110,114).

Durch Scoring wird zudem nur das intrinsische Risiko der Patienten erfaßt. Gerade jedoch den extrinsischen Risiken wie Behandlungsdauer, Anwendung von spezifischen Therapien und invasiven Verfahren einschließlich Operationen, künstliche Beatmung sowie intravasale Katheterisierung kommt im Verlaufe des stationären Aufenthaltes bezüglich nosokomialer Infektionen eine hohe Bedeutung zu. Diese extrinsischen Risiken sind letztendlich in der Prävention nosokomialer Infektionen durch konsequente Infektionsüberwachung und -kontrolle mit dem Ziel zu optimieren, sie so gering wie möglich zu halten. Intrinsische Risiken sind dagegen zumeist nicht beeinflussbar.

Bereits 1988 wurde von Larson et al. (67) im Rahmen der Qualitätssicherung von Infektionsraten die Möglichkeit dargestellt, die Häufigkeiten von Infektionen auf eine bestimmte Risikozeit, z.B. Kathetertage zu beziehen. Auch von Wunderink et al. (120) wurde 1992 im Rahmen der Internationalen 'Consensus Conference' in Memphis die Methode der auf Beatmungstage bezogenen Inzidenzdichte als sinnvolle Berechnungsmöglichkeit von vergleichbaren Infektionsraten propagiert. Seit 1991 wird auch vom 'National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System' der 'CDC' die Verwendung risikospezifischer Infektionsraten im Rahmen zukünftiger Infektionsüberwachung empfohlen (44,57). Die Berechnung risikospezifischer Infektionsraten erfolgt auf der Basis der Inzidenzdichte, jedoch in Relation zu Anwendungshäufigkeiten wie der künstlichen Beatmung und der zentralvenösen Katheteranlage. Die Angabe der Infektionshäufigkeiten bezieht sich somit auf 1000 Beatmungstage bzw. Kathetertage. Diese Methode wurde bereits zunehmend in den Veröffentlichungen der letzten Jahre verwendet (30,43,46,48,69,78,87,94,97,99,102,122).

Von Jarvis et al. (57) wurden 1992 sehr detailliert die Zusammenhänge zwischen den beschriebenen Häufigkeitsmaßen dargestellt. So besteht eine starke Korrelation zwischen der kumulativen Inzidenz und der Behandlungsdauer. Bezieht man daher entsprechend der Inzidenzdichte die Infektionshäufigkeit auf Patiententage, so verringert sich diese Korrelation nur geringgradig. Eine weitere starke Korrelation besteht zum

Gebrauch invasiver Maßnahmen wie Beatmung oder Gebrauch von Zentralvenenkathetern. Um auch diesen Risiken Rechnung zu tragen, sollte man zur Beschreibung von Infektionshäufigkeiten risikospezifische, auf Maßnahmentage bezogene Infektionsraten verwenden. Im Rahmen der EPIC-Studie (113) wurden 1995 nochmals die künstliche Beatmung und Anwendung von Zentralvenenkathetern als unabhängige Faktoren für ein erhöhtes Risiko intensivstationär erworbener Infektionen hervorgehoben. Durch das 'NNIS'-System konnte außerdem gezeigt werden, daß zwischen den bisher üblichen Scoringsystemen und maßnahmenassoziierten Infektionsraten keine Assoziation bestehe (84).

Anhand dieser standardisierten Infektionsraten auf Basis zu minimierender Risiken ist eine Vergleichbarkeit zwischen Kliniken mit unterschiedlichem Risikoprofil bezüglich Behandlungsdauer und Einsatz invasiver Maßnahmen geschaffen; eine Möglichkeit, welche bisherige Häufigkeitsmaße nicht boten. Gerade diese Vergleichbarkeit sollte die Grundlage moderner Infektionsüberwachung sein, um einzelnen Kliniken die Möglichkeit zu geben, eigene Infektiologie im Kontext eines flächendeckenden Datennetzes zu betreiben und umgesetzte Verbesserungen auch im interhospitalen Vergleich werten zu können. Dazu bedarf es jedoch dem Aufbau einer Referenzdatenbank, wie sie im Rahmen des seit Januar 1997 gestarteten Pilotprojektes des Nationalen Referenzzentrums für Krankenhaushygiene (NRZ) und des Robert-Koch-Institutes (RKI) mit dem Titel 'Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS)' für Deutschland erstmals angelegt wurde (38,39,45,96). Erklärtes Ziel ist schließlich, die Häufigkeit nosokomialer Infektionen in möglichst allen deutschen Kliniken auf der Grundlage einer Evidenzbasierten-Methode gezielt zu reduzieren.

Bei den am 'NNIS'-System beteiligten Kliniken konnte bereits seit 1987 durch Rückmeldung der risikospezifischen Infektionsraten und Positionierung in einer Rangliste mit anschließender Analyse von möglichen Verbesserungen ein jährlicher Rückgang der maßnahmenassoziierten Infektionen von teilweise 7-10% beobachtet werden (70). Yoo et al. (122) beschrieben 2001 eine koreanische Studie, in welcher zwei 4-Monats-Zeiträume ohne und mit Infektionsüberwachung verglichen wurden. Die eingeführte Überwachungsmethode entsprach den Empfehlungen der 'CDC'. Danach sei auf der betrachteten Intensivstation ein Rückgang von 4,2 katheterassoziierten Septikämien pro 1000 Kathetertage auf 1,3 katheterassoziierte Septikämien pro 1000 Kathetertage festzustellen gewesen. Eine eindeutige Signifikanz konnte aufgrund der geringen Fallzahl jedoch nicht nachgewiesen werden. Zuschneid et al. (123) konnten innerhalb des 'KISS'-Projektes in einem Zeitraum von 2 Jahren auf 84 teilnehmenden Intensivstatio-

nen einen Rückgang der Infektionsraten von durchschnittlich 2,1 katheterassoziierten Septikämien pro 1000 Kathetertage auf 1,5 katheterassoziierte Septikämien pro 1000 Kathetertage feststellen. Dies entsprach einer Reduktion von 28,6%, was dem gesteckten Ziel von einem Drittel zu verhindernder intensivstationär erworbener Infektionen bereits sehr nahe kommt.

5 Fragestellung

Zielsetzung dieser Arbeit war, im Rahmen einer bereits seit Jahren etablierten Hygienekontrolle an der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Van Aken) eine Methode der Infektionsüberwachung einzurichten, die es ermöglicht, eigene Ergebnisse nach dem Modell der risikospezifischen Infektionsraten zu erhalten. Diese wurden den Zahlen nationaler und internationaler vergleichbarer Studien gegenübergestellt. Durch wiederholte Studienansätze über mehrere Jahre könnte sowohl eine longitudinale Betrachtung innerhalb der Klinik als auch ein vertikaler interhospitaler Vergleich, z.B. mit den Referenzdaten des 'KISS' erfolgen.

Als beispielhafte Infektionen von besonderer infektiologischer und ökonomischer Bedeutung für die Intensivtherapie wurden im Rahmen dieser Arbeit Pneumonien und Septikämien betrachtet. Kernstück dieser Arbeit waren die maßnahmenassoziierten Infektionen mit Errechnung von risikospezifischen, auf Maßnahmentage bezogenen Infektionsraten. Als zentrale Frage sollte beantwortet werden, inwieweit bei den Patienten der beteiligten Intensivtherapiestationen die Infektionsraten auf dem Niveau der Referenzdaten der nationalen und internationalen Literatur liegen, bzw. wie sehr sie davon abweichen. Warum es zu Abweichungen kam, konnte mit den gewählten Methoden nur ansatzweise und zumeist hypothetisch beantwortet werden. Zur genaueren Klärung dieser Zusammenhänge sind weitere Untersuchungen nötig.

Einen Schwerpunkt dieser Arbeit bildete die Gegenüberstellung der unterschiedlichen Häufigkeitsmaße kumulative Inzidenz, Inzidenzdichte und maßnahmenassoziierte Inzidenzdichte mit dem Ziel, eine Verschiebung innerhalb von Rangfolgen aufzuzeigen. So fällt bei einer im Vergleich zu anderen Studienergebnissen hohen kumulativen Inzidenz die Inzidenzdichte durch eine längere durchschnittliche Behandlungsdauer deutlich besser aus. Ebenso löst eine sehr hohe Anwendungsrate (durch invasivere Beatmung bzw. häufigeren Gebrauch von Zentralvenenkathetern) einen sogenannten 'shift' aus zu einer vergleichsweise niedrigeren maßnahmenassoziierten Inzidenzdichte. Bei kürzerer Behandlungsdauer bzw. weniger invasiver Behandlung des betrachteten Patien-

tenkollektives tritt der umgekehrte Fall ein. Dieser Wechsel innerhalb einer Rangfolge wird allein durch den unterschiedlichen Gebrauch des Nenners ausgelöst und verdeutlicht die Wichtigkeit von vergleichbaren, standardisierten Häufigkeitsmaßen.

Zugleich wurde detailliert darauf eingegangen, welche unterschiedlichen Definitionskriterien für Infektionen existieren, wie sich die empfohlenen bzw. verwendeten Diagnostikmethoden im Laufe der letzten Jahre verändert haben und welchen Einfluß die Problematik der fehlenden Standardisierung auf die Betrachtung der Studienergebnisse ausübt.

Schließlich wurden, soweit anhand der gewählten Methoden möglich, die Mortalitätsraten der einzelnen Patientenkollektive verglichen. Insbesondere die Sterberaten von Patienten mit intensivstationär erworbenen bzw. maßnahmenassoziierten Infektionen wurden der Vergleichsliteratur gegenübergestellt. Kausalitäten zwischen Infektionen und Sterblichkeit waren mit diesem Studienansatz nicht herzustellen.

II Patienten, Material und Methoden

1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit wurde als prospektive Follow-Up-Studie, d.h. als kontinuierliche Überwachungsstudie, über den Zeitraum eines Jahres durchgeführt.

Die tägliche prospektive Überwachung wurde anhand der Aufnahmebefunde, der kontinuierlichen Patientendokumentation, der radiologischen, mikrobiologischen und laborchemischen Befunde durchgeführt. Anhand eines Infektionserfassungsprotokolls wurden in Rücksprache mit den behandelnden Ärzten täglich klinisch wahrscheinliche Infektionen erfaßt. Daraufhin wurden alle für die Definition dieser wahrscheinlichen Infektionen relevanten Daten im Computersystem dokumentiert.

Nach Abschluß der Erfassung eines Patientenfalles wurden alle Infektionsdiagnosen nach vorher festgelegten Kriterien computerunterstützt standardisiert sowie nochmals sämtliche mikrobiologischen Befunde zugeordnet. Diese abschließende Bearbeitung und Festlegung sämtlicher Infektionen eines Falles erfolgte durch ein zweites Team, welchem ein weiterer, unabhängiger Facharzt der Klinik angehörte. Bei Unklarheiten erfolgte an dieser Stelle eine zweite Durchsicht der Patientenakte.

Es erfolgte eine abschließende Kontrolle aller Daten auf Vollständigkeit und Plausibilität am Ende des Untersuchungszeitraumes durch ein drittes Team.

1.1 Patienten

Als Untersuchungszeitraum wurde der 15.11.1995 bis 14.11.1996 festgelegt.

In der vorliegenden Untersuchung wurden alle Patienten erfaßt, die innerhalb dieses Zeitraumes auf die Intensivtherapiestationen I, II und III der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Münster aufgenommen wurden und länger als 24 Stunden auf einer der Stationen verblieben. Patienten, welche maximal 24 Stunden auf einer dieser Intensivtherapiestationen behandelt wurden, wurden lediglich als sogenannter Kurzliegerfall dokumentiert.

Die Intensivtherapiestationen I und II befinden sich in räumlich voneinander getrennten Klinikgebäuden, die Intensivtherapiestation III als postoperative Akutüberwachungs-

station im Gebäude der Intensivtherapiestation I wurde im Rahmen dieser Studie zur Intensivtherapiestation I hinzugerechnet, da die Patientenverlegung von III zu I in der Regel lückenlos innerhalb der ersten Tage erfolgte.

Die Schwerpunkte der Intensivtherapiestation I waren die Herz-Thorax-Gefäßchirurgie, Neurochirurgie, sowie Orthopädie. Schwerpunkte der Intensivtherapiestation II waren die Allgemeinchirurgie, Unfallchirurgie und HNO.

Eine Verlegung zwischen den beiden Intensivtherapiestationen I und II innerhalb von 24 Stunden wurde nicht als Unterbrechung des Patientenaufenthaltes gewertet. Auch eine Verlegung auf eine periphere Station sowie Wiederaufnahme auf eine der beiden Intensivstationen innerhalb von 24 Stunden zählte nicht als Verlegung.

Die Erfassung eines jeden Patienten endete entweder mit Verlegung länger als 24 Stunden oder bei Todesfall.

1.2 Datenerfassung

Sämtliche Daten wurden mit HyBase 4.1^{®1} erfaßt. Es handelt sich hierbei um ein Softwaresystem, welches auf der Basis des Betriebssystems Windows^{®2} die entsprechenden Daten der Infektionsüberwachung in einer Passwort-geschützten Datenbank verwaltet. Das verwendete Programm bietet u.a. die Möglichkeit, Bewertungsstandards (z.B. Infektionsdiagnosen) zu definieren.

Die Struktur der patientenbezogenen Daten lehnt sich an eine Karteiverwaltung an. Alle benötigten Kriterien befinden sich in variablen Katalogen. Die Dokumentation der Patientenfälle geschieht auf verschiedenen Ebenen:

¹ © 1992 - 1998 K&L Konzepte GmbH

² © Microsoft Corporation

Allgemeine Daten:

Patientennummer, Aufnahmestation, Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Aufnahme-/Entlassungsdatum

Historie:

Daten aus dem klinischen Verlauf des Patienten (Risikofaktoren/Anamnese, Diagnosen, operative Maßnahmen, Antibiotikamedikation, Verweilmaterialien, Therapieergebnis) im zeitlichen Bezug.

OP- Dokumentation:

Art, Zeitpunkt, OP-Bereich, Fachbereich, mikrobiologische Untersuchungen. Berücksichtigt wurden sowohl operative Maßnahmen, welche direkt vor Aufnahme bzw. am Aufnahmetag durchgeführt wurden, als auch operative Maßnahmen im Verlauf des stationären Aufenthaltes.

Mikrobiologie:

Sämtliche Befunde mikrobiologischer Untersuchungen (Material, Abnahmedatum, Erregernachweise, Antibiogramm, Merkmale wie Erst- oder Kontrolluntersuchung)

Infektionen:

Art, Zeitpunkt und Dauer der Infektion, Klassifizierung (fraglich/gesichert, prästationär/intensivstationär erworben), verknüpfte mikrobiologische Befunde.

Follow-Up:

Zeitliche Achse der Patientendokumentation mit der Möglichkeit eines Scorings.

1.3 Datenabfrage

Die nach oben genanntem Muster gesammelten Daten wurden zur Auswertung mit einem HyBase 4.1[®] eigenen Statistikmodul analysiert.

Eine Weiterverarbeitung der mit HyBase 4.1[®] erhobenen Daten erfolgte mit den in Kapitel 3 erwähnten statistischen Methoden.

1.4 Mikrobiologisches Monitoring

Bei allen Patienten erfolgte ein routinemäßig durchgeführtes mikrobiologisches Monitoring unter der Aufsicht einer speziell ausgebildeten Hygienefachkraft, welche fest an der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Münster angestellt war.

Hierbei erfolgte innerhalb der ersten 24 Stunden die standardisierte Abnahme folgender mikrobiologischer Proben:

- Nasenabstrich
- Rachenabstrich
- Trachealsekret
- Rektalabstrich
- Katheterurin
- Candida-/Aspergillus-Serologie
- Vaginalsekret

Diese Proben wurden bei jedem Patienten zweimal wöchentlich routinemäßig abgenommen, bei begründetem Infektionsverdacht auch außerhalb dieser Routine.

Bei positiver Candida/Aspergillus-Serologie (Candida-Hämagglutinationstest, Candida-Latex-Antigentest, Aspergillus-Hämagglutinationstest) erfolgten zusätzlich Antikörperbestimmungen (IgA, IgM, IgG) mittels ELISA.

Die Abnahme der Hepatitis-Serologie erfolgte mindestens einmal während des stationären Aufenthaltes, möglichst ebenfalls zur Aufnahme.

Sämtliche Tracheostomata, Drainagestellen und OP-Wunden wurden regelmäßig, mindestens aber einmal wöchentlich, auf pathogene Keimbesiedlung überprüft. Auch hier wurden die Probenentnahmen bei begründetem Infektionsverdacht häufiger durchgeführt.

Bei begründetem Verdacht einer Infektion des unteren respiratorischen Systems wurden, falls klinisch nicht eindeutig, zusätzlich zur Routine Materialproben mittels endoskopisch durchgeführter bronchoalveolärer Lavage (BAL) zur qualitativen mikrobiologischen Diagnostik entnommen. Quantitative Kulturen wurden nicht angelegt.

Sämtliche intravasalen Katheter sowie Drainagen wurden nach Entfernung auf Keimbesiedlung untersucht, indem die Katheterspitzen zur mikrobiologischen Weiterverarbeitung eingeschickt wurden.

Bei Erhöhung der Körpertemperatur auf über 38,5°C wurden innerhalb von 24 Stunden möglichst 3 Serien je einer aeroben und anaeroben Blutkultur mit peripherem Venenblut beschickt.

Bei suspektem Stuhl wurden Stuhlproben auf darmpathogene Keime entnommen.

1.5 Selektive Darmdekontamination (Antibiose)

Bei allen Patienten, bei denen eine Verweildauer auf der Intensivtherapiestation von mehr als 48 Stunden angenommen wurde, erfolgte zur Prophylaxe sekundär endogener Infektionen ab Aufnahmetag eine selektive Darmdekontamination (SDD) mit nicht-resorbierbaren Antibiotika. Dabei erfolgte die topische Gabe von Antibiotika/Antimykotika nach dem PTA-Regime (109): Eine Suspension, bestehend aus

- 100 mg Polymyxin E
- 80 mg Tobramycin
- 500 mg Amphotericin B

wurde viermal täglich während der gesamten Beatmungszeit entweder via Magensonde verabreicht oder vom Patienten getrunken. Gleichzeitig wurde der Oropharynx durch die topische Applikation einer antimikrobiellen Paste (Orabase®) dekontaminiert. Die Paste enthielt ebenfalls Polymyxin E, Tobramycin und Amphotericin B in jeweils 2%iger Konzentration.

Zusätzlich erfolgte zur Prophylaxe primär endogener Infektionen mindestens über die ersten vier Tage die systemische intravenöse Gabe von 3x2g Cefotaxim als Cephalosporin-Antibiotikum der 3. Generation.

Eine Erweiterung/Modifikation der i.v.-Antibiose bereits zu Beginn oder im stationären Verlauf geschah nach klinischem Infektionsverdacht, bestenfalls nach vorliegenden mikrobiologischen Ergebnissen mit Diagnosesicherung und Resistenzaustestung.

1.6 Stressulkusprophylaxe

Jeder Patient erhielt vom ersten Tag an dreimal täglich 3g Sucralfat als Suspension via Magensonde oder per os zur Magenschleimhautprotektion. Anstatt dessen oder zusätzlich erhielten die Patienten bei gegebener Indikation einen Protonenpumpenhemmer. Es erfolgten regelmäßige Messungen des pH-Wertes des Mageninhaltes.

2 *Infektionsdefinitionen*

2.1 Infektionsdiagnosen nach 'CDC' sowie nach Bone

Sämtliche Infektionen wurden nach den aktuellen, international anerkannten Empfehlungen der 'Centers for Disease Control (CDC)', Atlanta (36), definiert. Abweichend davon übernahmen wir die von Bone et al. (5) 1992 beschriebenen Empfehlungen der 1991 stattgefundenen 'ACCP/SCCM Consensus Conference' zur Definition von SIRS (Systemic inflammatory response syndrom) und Sepsis.

Diese zu Beginn klar definierten und standardisierten Diagnosen wurden für die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Pneumonie- und Sepsisfälle folgendermaßen computerunterstützt bei jedem Patienten geprüft und angewandt:

2.1.1 Pneumonie

Die Diagnose Pneumonie galt nach den Standards der 'CDC' als gesichert, wenn eines der beiden folgenden Kriterien erfüllt war:

Kriterium 1:

Rasselndes Auskultations- oder dumpfes Klopfgeräusch bei der körperlichen Thorax-Untersuchung

und einer der folgenden Befunde:

- Kulturelle Isolierung eines pathogenen Erregers von Materialien, die mittels transtrachealer Aspiration, Bronchialbürste, BAL oder Biopsie entnommen wurden.
- Nachgewiesene Bakteriämie.
- Neu einsetzender Auswurf von eitrigem Sputum oder eine Veränderung in der Beschaffenheit des Sputums.

Kriterium 2:

Die Thorax-Röntgenuntersuchung zeigt ein neues oder fortschreitendes Infiltrat, Konsolidierung, Kavernenbildung oder Pleuraerguß

und einer der folgenden Befunde

- Beginnender Auswurf von eitrigem Sputum oder eine Veränderung in der Beschaffenheit des Sputums.
- Histopathologischer Beweis einer Pneumonie.
- Kulturelle Isolierung eines pathogenen Erregers von Materialien, die mittels transtrachealer Aspiration, Bronchialbürste, BAL oder Biopsie entnommen wurden.
- Nachgewiesene Bakteriämie.
- Nachweis eines einzelnen Antikörpertiters (IgM) oder die vierfache Erhöhung in zwei aufeinanderfolgenden Serumproben (IgG) eines pathogenen Erregers.
- Virusisolierung oder Nachweis von viralem Antigen aus respiratorischen Sekreten.

2.1.2 Sepsis

Die Diagnose Sepsis galt nach Bone et al. (5) als gesichert, wenn bei gesicherter Infektion an anderer Stelle mindestens zwei der folgenden das SIRS definierenden Bedingungen erfüllt waren:

- Herzfrequenz > 90/min
- Tachypnoe > 20/min oder $p\text{CO}_2 < 32$ mmHg
- Leukozytose > 12000
- Körpertemperatur > 38°C oder < 36°C

Zusätzlich zur Definition nach Bone wurde eine Sepsis auch dann diagnostiziert, wenn neben dem SIRS eines der folgenden Kriterien erfüllt wurde:

- Gesicherte Bakteriämie durch mindestens einmalig positive Blutkultur mit pathogenen Keimen oder zweimal mit *Staphylococcus epidermidis* (aus verschiedenen Abnahmestellen)
- Mindestens einmalig nachweisbar kolonisierte Katheterspitze mit pathogenen Keimen (kein *Staphylococcus epidermidis*)

2.2 Infektionsdauer

Die endgültige Infektionsdauer sämtlicher Infektionen wurde in der zweiten Kontrolle durch einen Facharzt der Klinik (sogenannter 'second-reader') festgelegt.

Hierbei wurde in Anlehnung an das vorliegende Infektionsüberwachungsprotokoll, welches täglich auf den Stationen von den behandelnden Ärzten ausgefüllt wurde, ein Konsens zwischen erfüllten Kriterien im Rahmen der computergestützten Diagnostik, dem klinischen Verlauf und letztendlich der persönlichen, medizinisch fundierten Einschätzung des Arztes getroffen.

2.3 Pathogene Erreger

2.3.1 Pneumonie

Da die pathogenetische Rolle von *Enterococcus faecalis* sowie koagulase-negativen Staphylokokken bei Isolierung aus Materialien des unteren Respirationstraktes bisher nicht hinreichend geklärt ist (75), wurden diese Erreger nicht als pathogen berücksichtigt.

2.3.2 Sepsis

Grundsätzlich wurden koagulase-negative Staphylokokken, *Bacillus* sp., *Propionibakterien* sowie Mikrokokken zu den normalen Hautkeimen gerechnet, welche ohne bzw. bei nur einmaliger positiver Blutkultur als Kontaminationskeime angesehen wurden.

Bei zweimaliger Isolierung aus getrennt voneinander abgenommenen positiven Blutkulturen sowie gleichzeitigem Nachweis an mindestens einer Katheterspitze wurden auch koagulase-negative Staphylokokken als pathogene Erreger definiert (54,103).

2.4 Invasive Maßnahmen

Zur Berechnung der Anwendungsraten sowie der maßnahmenassoziierten Infektionsraten wurden folgende intensivtherapeutischen Maßnahmen täglich bei jedem Patienten erfaßt:

2.4.1 Beatmung über künstlichen Atemweg

Erfaßt wurden sämtliche Beatmungstage über einen oralen oder nasalen Endotrachealtubus sowie über eine Trachealkanüle.

2.4.2 Zentralvenöse Katheter

Es wurden sämtliche zentralvenösen Kathetertage berücksichtigt, also peripher angelegte Zentralvenenkatheter (ZVK), Ein-Lumen-/Multi-Lumen-ZVK, zentralvenöse Einführungsschleusen, Shaldonkatheter, pulmonalarterielle Katheter.

2.5 Maßnahmenassoziierte Infektionsdiagnosen

Maßnahmenassoziierte Infektionen sind in den vergangenen Jahren in der internationalen Literatur immer wieder unterschiedlich definiert worden. Diese Problematik wird im Diskussionsteil in Kapitel 3 ausführlich beleuchtet. Häufig handelt es sich nur um geringfügige, teilweise jedoch um grundsätzliche Unterschiede, und so mußte ein anerkannter Mittelweg gefunden werden.

Nach Sichtung einer ganzen Reihe von Literaturquellen, welche ebenfalls detailliert im Diskussionsteil vorgestellt werden, wurden zunächst die in Kapitel 2.1 beschriebenen Diagnostikmethoden der Pneumonie bzw. der Sepsis als Grundgerüst verwendet. Die Diagnose einer beatmungsassoziierten Pneumonie geschah in Anlehnung an die Arbeiten von Torres et al. (107) von 1990 und Kappstein et al. (60) aus dem Jahre 1991. Bezüglich der katheterassoziierten Sepsis wurden zusätzlich zur Sepsis nach Bone et al. (5) die Kriterien der bakteriämischen katheterassoziierten Sepsis, wie bereits 1987 von Brun-Buisson beschrieben (16), verwendet. Letztere wurden auch von den 'CDC' im Jahre 1996 in den 'HICPAC'-Richtlinien (83) übernommen. Dazu näheres in Kapitel 3.2.1 der Diskussion.

2.5.1 Beatmungsassoziierte Pneumonie

Assoziiert mit der iatrogenen Maßnahme der künstlichen Beatmung galt eine nach den Kriterien aus Kapitel 2.1 gesicherte Pneumonie dann, wenn folgende weitere Merkmale erfüllt waren:

- Zum Zeitpunkt der Diagnose endotracheale Beatmung seit mindestens 48 Stunden.
- Zusätzlich ein neues oder fortschreitendes Infiltrat, Konsolidierung, Kavernenbildung oder Pleuraerguß in der Thorax-Röntgenuntersuchung.
- Zusätzlich kulturelle Isolierung eines pathogenen Erregers aus Materialien, die mittels Trachealsekret, BAL oder Bronchialbürste entnommen wurden, frühestens 24 Stunden vor Diagnosenstellung.

2.5.2 Katheterassoziierte Sepsis

Assoziiert mit der iatrogenen Maßnahme eines intravaskulär liegenden Zentralvenenkatheters galt eine nach den Kriterien aus Kapitel 2.1 gesicherte Sepsis dann, wenn folgende weitere Merkmale erfüllt waren:

- Zum Zeitpunkt der Diagnose zentralvenöse Katheteranlage seit mindestens 48 Stunden.
- Mindestens eine kolonisierte Katheterspitze mit pathogenen Keimen an einem intravaskulär gelegenen Katheter in direktem zeitlichen Zusammenhang vor oder während einer Sepsis, frühestens 24 Stunden vor Diagnosenstellung.
- Zusätzlich mindestens eine positive Blutkultur von an anderer Stelle entnommenem Venenblut mit gleichem Erreger (und weitgehend identischem Antibiogramm) wie die kolonisierte Katheterspitze in direktem zeitlichen Zusammenhang vor oder während einer Sepsis, mindestens aber 24 Stunden vor Diagnosenstellung.
- Keine andere Infektion mit gleichem Erreger in direktem zeitlichen Bezug zur Sepsis bzw. keine Infektion, durch welche der septische Verlauf erklärbar ist.

2.6 Prästationär erworben – intensivstationär erworben

Als intensivstationär erworben wurde eine Infektion dann eingestuft, wenn sie nach den oben genannten Kriterien mit Beginn frühestens am 3. Tag, d.h. 48 Stunden nach Aufnahme auf eine der beiden Intensivtherapiestationen als gesichert galt.

Lag die Infektion bereits bei Aufnahme vor oder begann sie innerhalb der ersten 48 Stunden, galt diese nach den oben genannten Kriterien gesicherte Infektion als prästationär, d.h. entweder auf einer vorherigen Station oder im ambulanten Bereich vor Aufnahme erworben.

Der Begriff der 'ambulant erworbenen Infektion' entsprach den Voraussetzungen dieser Studie oft nur ungenau, da bei einer großen Anzahl der Patienten unserer Intensivtherapiestationen ein Krankenhausaufenthalt bzw. sogar ein intensivmedizinischer Aufenthalt mit invasiven Maßnahmen im direkten zeitlichen Zusammenhang vor Aufnahme vorlag. Daher erfolgte die eher unübliche Benennung als 'prästationär erworbene Infektion' in Analogie zur sonst geläufigeren Bezeichnung 'ambulant erworben'.

War bereits vor Aufnahme (im Rahmen eines stationären oder auch intensivmedizinischen Aufenthaltes) eine künstliche Beatmung bzw. Zentralvenenkatheteranlage erfolgt, so wurden die zu diesen Maßnahmen assoziierten Infektionen ebenfalls den prästationär erworbenen Infektionen zugerechnet.

3 *Statistische Methoden*

3.1 Allgemeines

Die vorliegende Arbeit richtet sich nach den Erfordernissen der deskriptiven Statistik (65). Sämtliche Patienten im Untersuchungszeitraum, welche länger als 24 Stunden stationär behandelt wurden, zählten zur Grundgesamtheit und waren Merkmalsträger.

Es erfolgte bei allen Patienten eine Beobachtung von vorher klar definierten Merkmalen (Alter, Diagnose, Liegedauer, Therapie usw.). Als Beobachtungseinheit galt die Summe der Patienten mit bestimmten Merkmalen. Die unterschiedlichen Merkmalsausprägungen waren teils qualitativ zu beschreiben (Diagnose, Operation, Katheterart usw.), teils quantitativ, d.h. zahlenmäßig zu erfassen (Alter, Liegedauer, Katheterdauer usw.). Eine Zusammenfassung in Merkmalsklassen wurde teilweise zur besseren Veranschaulichung vorgenommen. Hierbei wurde ein gewisser Informationsverlust in Kauf genommen. Bei sämtlichen Merkmalsausprägungen erfolgte, soweit sinnvoll, eine Häufigkeitsangabe in Prozent.

Stetige Merkmalsausprägungen wurden mit dem arithmetischen Mittelwert (bzw. bei starken Ausreißern dem Median), der Standardabweichung (bzw. der mittleren Abweichung), sowie dem Quartilsabstand (bzw. der Spannweite) angegeben.

3.2 Berechnung risikospezifischer Infektionsraten

Drei verschiedene Maße der Krankheitshäufigkeiten wurden nach den folgenden Modellen berechnet (3,64):

3.2.1 Kumulative Inzidenz

(engl.: cumulative incidence rate, incidence proportion)

Def.: Anteil der gesunden Personen, die innerhalb eines definierten Zeitraumes erkranken.

- Durchschnittliches Risiko für Personen einer Grundgesamtheit, während eines bestimmten Zeitraumes zu erkranken.

Berechnung:

$$CI = \frac{\text{Patienten, die innerhalb des Beobachtungszeitraumes erkranken}}{\text{Anzahl aller Patienten im Beobachtungszeitraum}}$$

Bem.: Patienten mit mehrfachen Erkrankungen während eines Stationsaufenthaltes gehen nur einmal in den Zähler ein.

Eigentlich ist dieses Häufigkeitsmaß eine dimensionslose Proportion und kann nur Zahlen zwischen 0 bis 1 annehmen.

Zwecks standardisierter Vergleichbarkeit mit anderen Studien bezieht man die Erkrankungshäufigkeit auf 100 Patienten, so daß sich folgendes Krankheitsmaß ergibt:

$$CI = \text{Patienten, die im Beobachtungszeitraum erkranken, pro 100 Patienten.}$$

Dieses entspricht der Häufigkeitsangabe in Prozent.

3.2.2 Inzidenzdichte

(engl.: incidence density)

Def.: Anzahl der Neuerkrankungen innerhalb der Risikozeit der Grundgesamtheit.

- Kein Anteil, sondern sogenannte Verursachungszahl, welche das Krankheitsereignis ins Verhältnis zum Zeitereignis Risikozeit setzt.
- Erkrankungsereignisse pro Zeiteinheit: entspricht etwa einer Erkrankungsgeschwindigkeit.

Berechnung:

$$I = \frac{\text{Anzahl der Neuerkrankungen innerhalb des Beobachtungszeitraumes}}{\text{Risikozeit bzw. Personenzzeit}}$$

Bem. : Da es sich bei den hier erfaßten Infektionen um akute Krankheiten handelte, wurde jeder Infektionsfall als neues, unabhängiges Ereignis aufgefaßt. Daher gehen auch wiederholte Infektionen desselben Patienten als Neuerkrankung in den Zähler ein (64).

Risikozeit: Summe der Zeiträume, in denen sich die Patienten in der Untersuchungspopulation befinden und nicht erkrankt sind.

- Summe jeder einzelnen Patientenliegedauer minus Summe der Infektionstage im Beobachtungszeitraum.

Dieses Häufigkeitsmaß ist keine Proportion, sie kann niemals weniger als null betragen. Es gibt aber auch keine obere Begrenzung.

Zwecks standardisierter Vergleichbarkeit mit anderen Studien bezieht man die Erkrankungshäufigkeit auf 1000 Patiententage, so daß sich folgendes Krankheitsmaß ergibt:

$$I = \text{Anzahl der Neuerkrankungen pro 1000 Patiententage (unter Risiko)}$$

3.2.3 Maßnahmenassoziierte Inzidenzdichte

Def. : Anzahl der Neuerkrankungen innerhalb der Maßnahmenrisikozeit der Grundgesamtheit.

In Anlehnung an die Definition der Inzidenzdichte wurden Erkrankungshäufigkeiten der nach Definition maßnahmenassoziierten Erkrankungen auf die Maßnahmenrisikozeit bezogen.

Berechnung:

$$MI = \frac{\text{Anzahl der maßnahmenassoziierten Neuerkrankungen}}{\text{Maßnahmenrisikozeit}}$$

Maßnahmenrisikozeit: Summe der Zeiträume, in denen eine Maßnahme in der Untersuchungspopulation Anwendung findet und die Patienten nicht maßnahmenassoziiert erkrankt sind.

- Summe aller Maßnahmentage minus Summe der Infektionstage im Beobachtungszeitraum.

Zwecks standardisierter Vergleichbarkeit mit anderen Studien bezieht man die Erkrankungshäufigkeit auf 1000 Maßnahmentage, so daß sich folgendes Krankheitsmaß ergibt:

MI = Anzahl der maßnahmenassoziierten Neuerkrankungen pro 1000 Maßnahmentage

3.3 Berechnung von maßnahmenspezifischen Anwendungsraten

Analog der kumulativen Inzidenz wurde für die beiden Maßnahmen künstliche Beatmung und Zentralvenenkatheter eine maßnahmenspezifische Anwendungsrate berechnet.

Def.: Prozentualer Anteil der Tage mit einer speziellen invasiven Maßnahme an der Gesamtliegezeit aller Patienten im Untersuchungszeitraum.

Zwecks Vergleichbarkeit mit anderen Studien bezieht man diese Rate auf 100 Patiententage, so daß sich folgendes Anwendungsmaß ergibt:

$$\text{Anwendungsrate} = \text{Anzahl der Maßnahmentage pro 100 Patiententage}$$

3.4 95%-Konfidenzintervall

Mit der Angabe eines Schätzwertes für einen unbekanntem Parameter hat man eine sogenannte Punktschätzung angegeben, die nach bestem Wissen als Repräsentant für die Maßzahl der Grundgesamtheit gelten kann. Da die Stichprobe der Studienpopulation zufällig und somit variabel ist, ist es denkbar, daß der wahre Wert mehr oder weniger von dieser Schätzung entfernt liegt. Dies ist in Kauf zu nehmen und somit ist es wünschenswert, daß um die Punktschätzung gewisse Grenzen gelegt werden, in denen die wahre epidemiologische Maßzahl zu vermuten ist.

So stellt die Konstruktion des Konfidenzintervalls, auch Vertrauensintervall oder Bereichsschätzer genannt, den Bereich dar, welcher den wahren Wert des Parameters nach Maßgabe der zugrundeliegenden Verteilung mit einer bestimmten hohen Wahrscheinlichkeit überdeckt.

Zur Angabe der Präzision der berechneten Krankheitshäufigkeiten wird in den meisten Vergleichsstudien mit ähnlichem Ansatz das 95%-Konfidenzintervall verwendet. Dieses besagt, daß mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% das angegebene Intervall den wahren Wert der beobachteten (und eben nur geschätzten) Krankheitshäufigkeit überdeckt. Diese Methode sollte allerdings nicht als Surrogat für einen Signifikanztest fehlverstanden werden (2,65,81).

Bei den risikospezifischen Infektionsraten wurde je nach verwendetem Häufigkeitsmaß, also der kumulativen Inzidenz bzw. der Inzidenzdichte, das 95%-Konfidenzintervall nach folgenden Formeln berechnet (2):

95%-Konfidenzintervall der kumulativen Inzidenz (CI):

$$CI \pm 1,96 \sqrt{\frac{CI(1-CI)}{N}}$$

N = Anzahl aller Patienten im Beobachtungszeitraum

95%-Konfidenzintervall der Inzidenzdichte (I):

$$I \pm 1,96 \sqrt{\frac{I}{R}}$$

R = Risikozeit

3.5 Überprüfung von Abhängigkeiten (Signifikanztestung)

Um eventuelle Abhängigkeiten von qualitativen Variablen aufzuspüren und Hypothesen zu prüfen, wurden anhand von Kreuztabellen erwartete Häufigkeiten bestimmt. Das Chi-Quadrat lieferte dann ein Maß für die Abweichung zwischen gemessener und erwarteter Häufigkeit bzw. Verteilung.

Zusammen mit dem Freiheitsgrad ergab sich zum jeweiligen Chi-Quadrat ein p-Wert (sog. Irrtumswahrscheinlichkeit). Ab einem p-Wert von ≤ 0.05 erfolgte außerdem die Angabe des Kontingenz-Koeffizienten von Pearson. Dabei steht ein Wert von 0 für völlige Unabhängigkeit, ein Wert von 1 bedeutet direkte Abhängigkeit. Ist der p-Wert für das berechnete Chi-Quadrat größer als 0,05, besteht keine signifikante Abhängigkeit und eine nähere Betrachtung der beiden Parameter erübrigt sich.

Die Berechnungen erfolgten mit WinSTAT^{®3} Version 1999.3 für Microsoft^{®4} Excel

In dieser Studie erfolgte eine Abhängigkeitsüberprüfung allein bei den vergleichenden Sterberaten.

³ © 1999 Robert K. Fitch

⁴ © Microsoft Corporation

3.6 Abschließende Bemerkungen

Die maßnahmenassoziierten Infektionsraten wurden bezüglich der Risikofaktoren künstliche Beatmung für intensivstationär erworbene Pneumonie und Zentralvenenkatheteranlage für katheterassoziierte Sepsis nach den in Kapitel 2.1 und 2.5 genannten Methoden berechnet. Da sich die kumulative Inzidenz auf die Patientenzahl bezieht, wurde diese Infektionsrate sowohl bei prästationär als auch bei intensivstationär erworbenen Infektionen berechnet. Die Inzidenzdichte bezieht sich auf die Summe aller Patiententage unter Risiko, d.h. die Risikozeit. Da die Zeit des in dieser Studie erfassten stationären Aufenthaltes nur für intensivstationär erworbene Infektionen ein Risiko darstellte, für prästationär erworbene Infektionen per definitionem jedoch die Zeit vor dem aktuellen stationären Aufenthalt, wurden nur für intensivstationär erworbene Infektionen Häufigkeiten nach dem Modell der Inzidenzdichte berechnet. Ebenso ließen sich sinnvollerweise maßnahmenassoziierte Infektionsraten nur bei den intensivstationär erworbenen Infektionen berechnen, da sich die Maßnahmenrisikozeit dieser Studie nur auf die Zeit des aktuellen stationären Aufenthaltes bezieht.

Eine Konversion der Häufigkeitsmaße kumulative Inzidenz in Inzidenzdichte sowie Inzidenzdichte in Prävalenz ist bei Populationen im Gleichgewicht theoretisch möglich, da diese Maßzahlen in formalem Zusammenhang stehen. Dieses Vorgehen wird im allgemeinen jedoch nicht empfohlen (3,37,64).

III Ergebnisse

1 Allgemeine Daten

1.1 Patienten

Insgesamt wurden im Untersuchungszeitraum 1152 Patienten stationär aufgenommen und in die Studie eingeschlossen. Davon lagen 793 Patienten maximal 24 Stunden auf einer der beiden Intensivstationen und wurden als Kurzliegerfall dokumentiert. 359 Patienten wurden länger als 24 Stunden behandelt. Diese Patienten wurden als Langliegerfall dokumentiert und im Rahmen dieser Arbeit täglich infektiologisch überwacht.

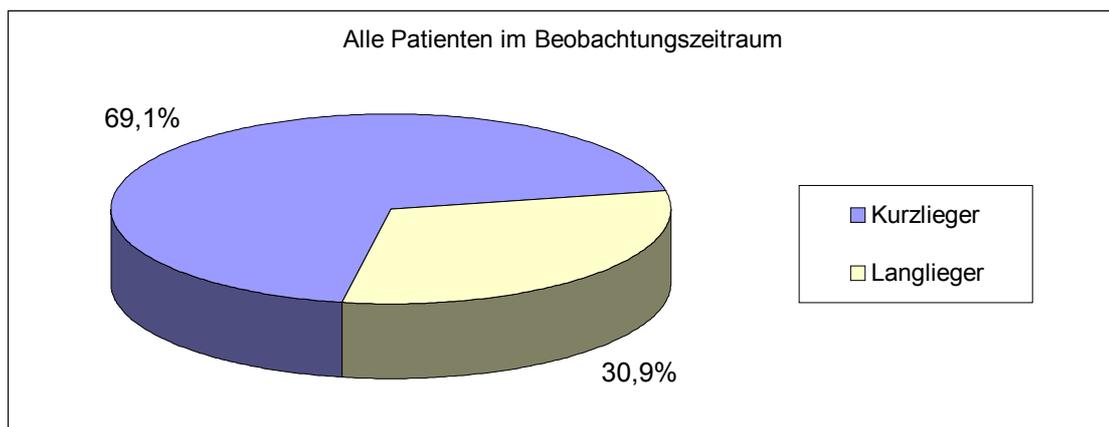


Abbildung 1: Anteil Kurz-/Langlieger

Von den 359 Langliegerpatienten waren 241 (67,1%) männlichen und 118 (32,9%) weiblichen Geschlechts.

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 56,8 (SA±17,9) Jahren. Der jüngste Patient war 7 Jahre alt, der älteste 93 Jahre alt.

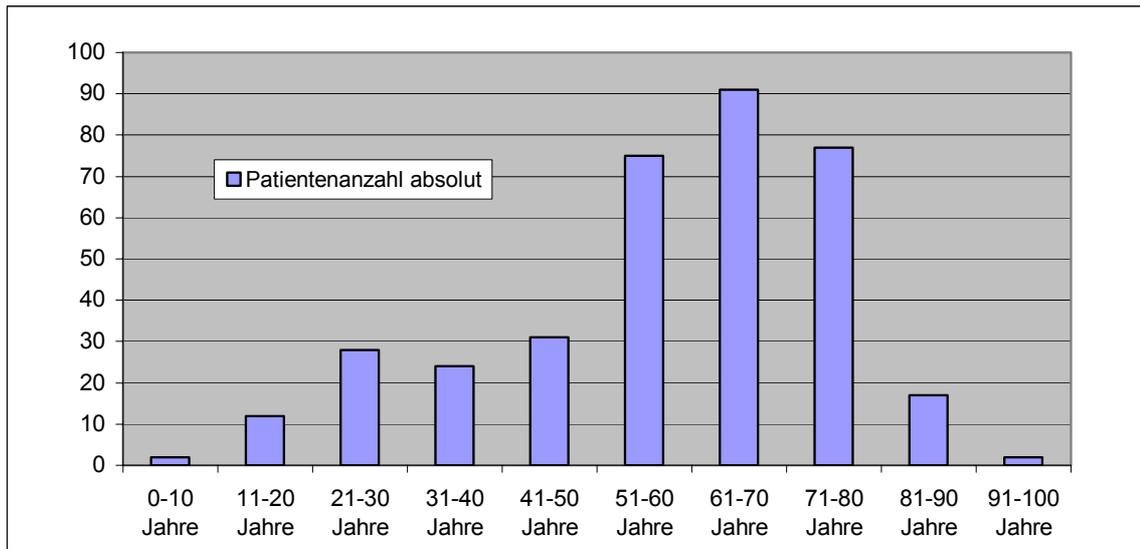


Abbildung 2: Alterskohorten der Langliegerpatienten

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden zwischen 2 und 81 Tagen intensivmedizinisch stationär behandelt. Der Median lag bei 5 Tagen, die mittlere Abweichung betrug 5,9 Tage, die mittleren 50% der Patienten lagen zwischen 3 und 11 Tagen, die mittleren 90% zwischen 2 und 31 Tage auf einer der beiden Intensivtherapiestationen. Die Gesamtliegedauer aller Langliegerpatienten betrug 3259 Patiententage, entsprechend einem arithmetischen Mittelwert von 9,1 Behandlungstagen pro Patient.

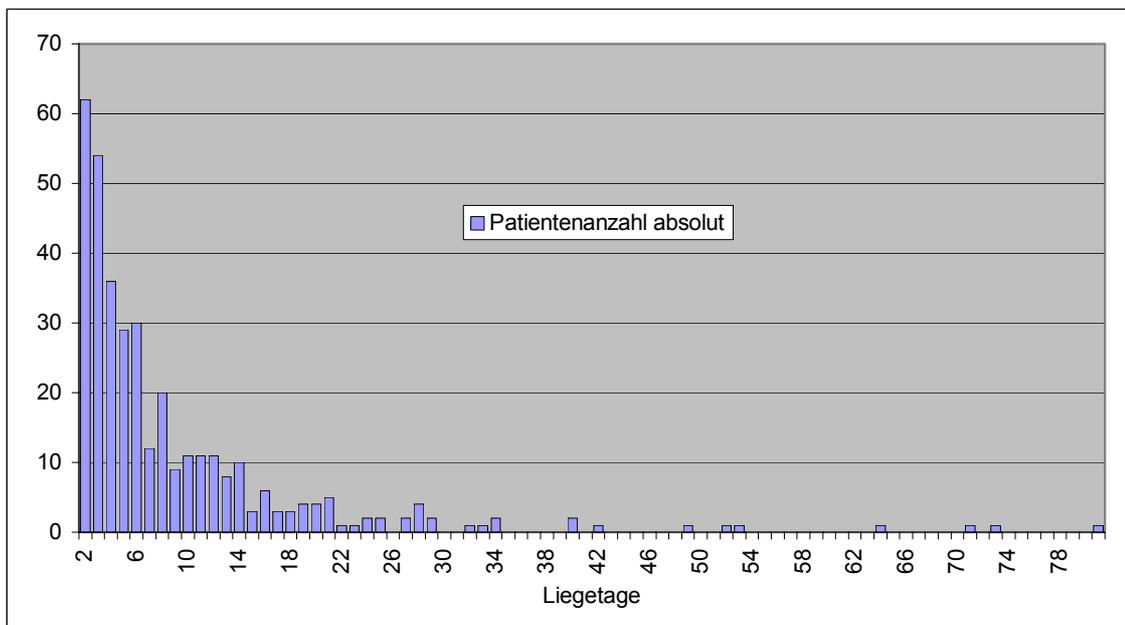


Abbildung 3: Langliegerpatienten pro Liegetage

1.2 Aufnahmediagnosen

Als Aufnahmegrund waren aufgrund der Multimorbidität der Patienten zumeist mehrere Diagnosen gleichzeitig festzustellen.

Von allen Patienten wurden 49,0% aufgrund von Herz-Kreislaufkrankungen behandelt. Bei 27,6% aller Patienten lag eine akute respiratorische Insuffizienz vor. Wegen Erkrankungen intraabdomineller Organe befanden sich 21,7% aller Patienten in intensivtherapeutischer Behandlung. Danach folgten alle sonstigen respiratorischen Erkrankungen mit 15,6%, maligne Neubildungen mit 12,0%, Polytraumata mit 10,9% sowie Patienten mit sonstigen neurologischen Erkrankungen mit 10,6%. Die übrigen Aufnahmediagnosen lagen bei jeweils unter 10%.

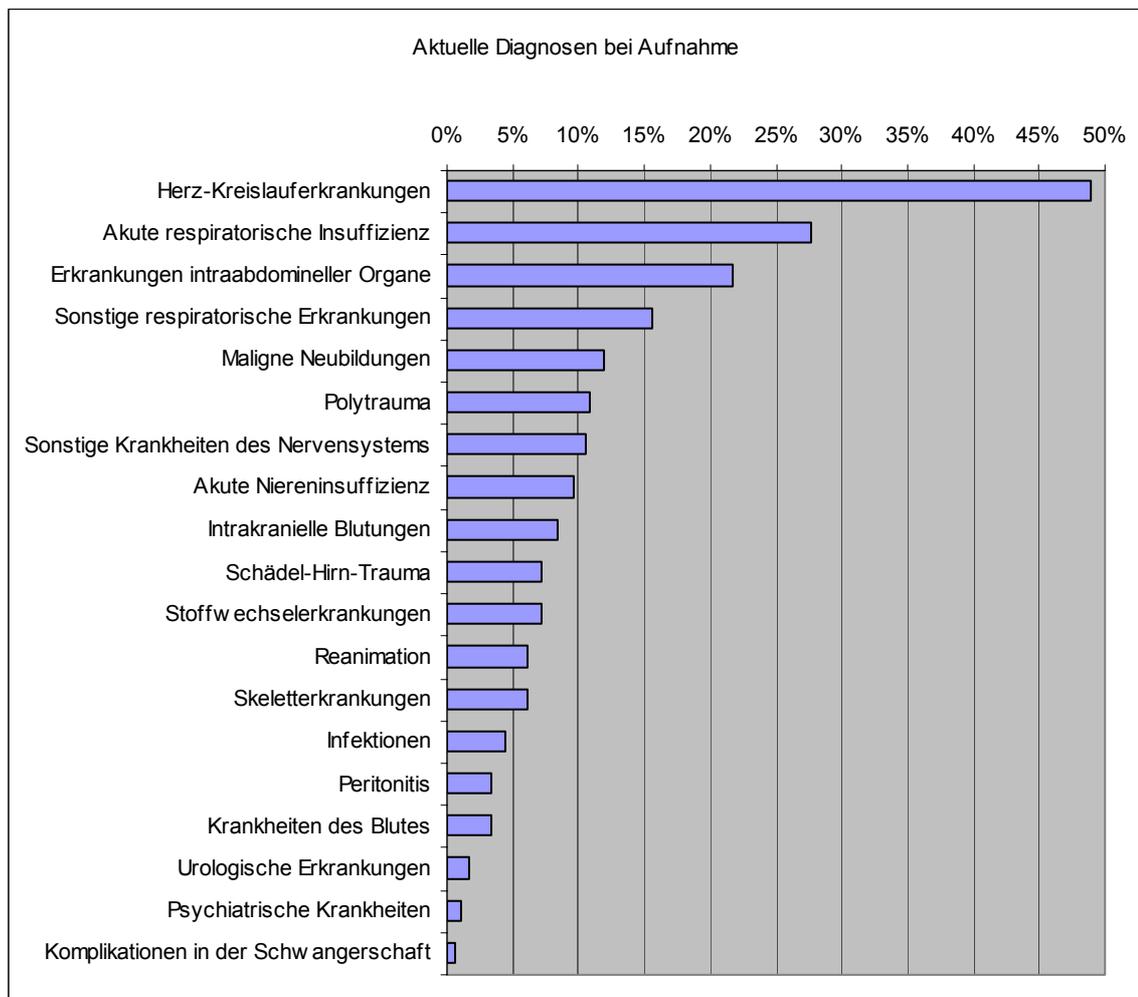


Abbildung 4: Aufnahmediagnosen der Langliegerpatienten

1.3 Anamnese

In der Anamnese der Patienten standen insbesondere allgemeine kardiovaskuläre Vorerkrankungen bei 31,8% aller Patienten sowie koronare Herzerkrankungen bzw. Zustand nach Herzinfarkt bei 27,9% aller Patienten im Vordergrund. Danach folgten gastrointestinalen Vorerkrankungen bei 18,7%, respiratorische Vorerkrankungen bei 15,3%, Stoffwechselerkrankungen bei 12,5%, Nephropathien bei 11,1% sowie Krankheiten des Nervensystems bei 10,9% aller Patienten. Die übrigen Vorerkrankungen waren mit jeweils unter 10% vertreten.

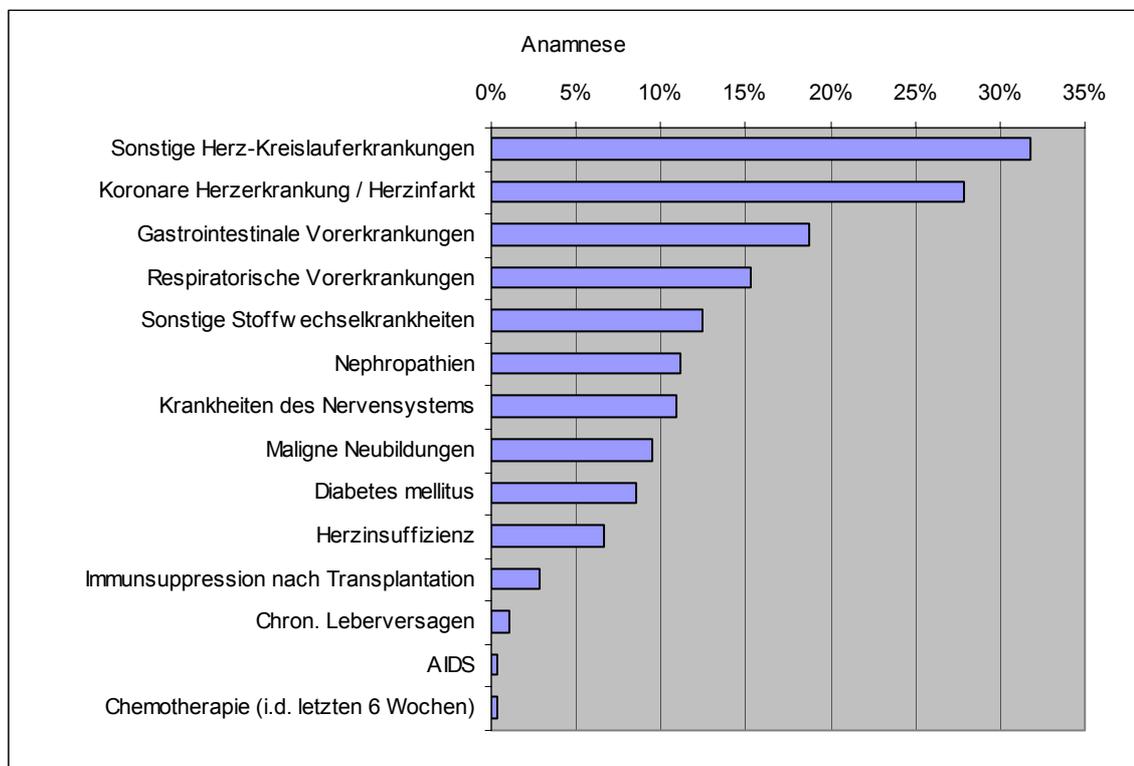


Abbildung 5: Anamnese der Langliegerpatienten

Eine geringe Anzahl der Patienten war in der direkten Vorgeschichte an Infektionen erkrankt. Hierbei standen Infektionen des respiratorischen Systems bei 4,2% aller Patienten, intraabdominelle Infektionen mit 3,9% sowie Infektionen des kardiovaskulären Systems mit 2,8% im Vordergrund.

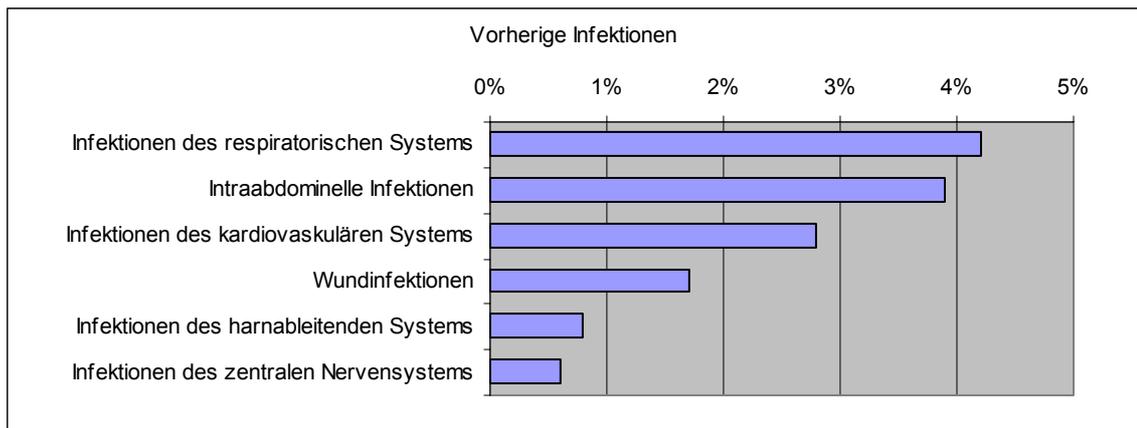


Abbildung 6: Infektionen in der Anamnese

Direkt vor Aufnahme auf eine der beiden Intensivtherapiestationen lag bereits bei 38,2% der Patienten ein stationärer Krankenhausaufenthalt vor. Insgesamt 20,3% aller Patienten wurden vorher intensivtherapeutisch behandelt. 17,5% aller Patienten wurden außerdem vorher künstlich beatmet.

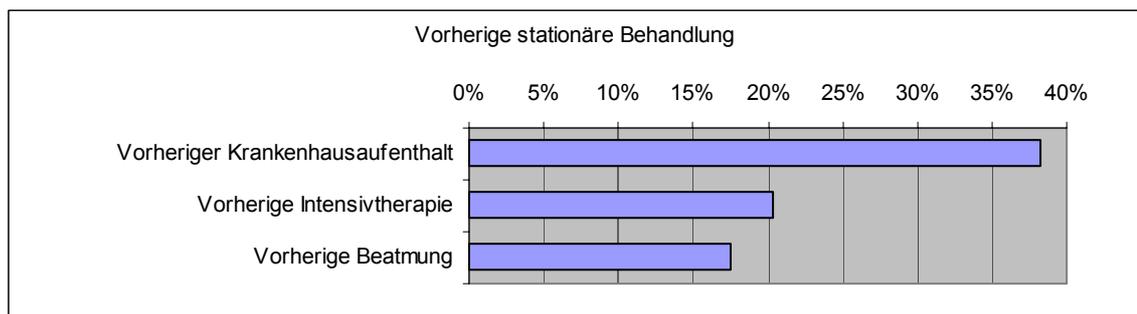


Abbildung 7: Vorherige stationäre Behandlung in der Anamnese

1.4 Operative Maßnahmen

Insgesamt wurden direkt vor stationärer Aufnahme und während des stationären Aufenthaltes 405 operative Eingriffe durchgeführt. Das entspricht durchschnittlich 1,1 Operationen pro Patient.

Den Hauptanteil davon belegten abdominalchirurgische Notfalloperationen mit 16,8% sowie neurochirurgische Notfalleingriffe mit 13,8%. Danach folgten koronare Bypass-Operationen mit 9,6%, Operationen der Hals-Nasen-Ohren- bzw. Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie mit 8,1%, sonstige Thorakotomien mit 7,9% sowie unfallchirurgi-

sche Notfalloperationen mit 6,7%. Die übrigen operativen Eingriffe waren mit jeweils weniger als 5% vertreten.

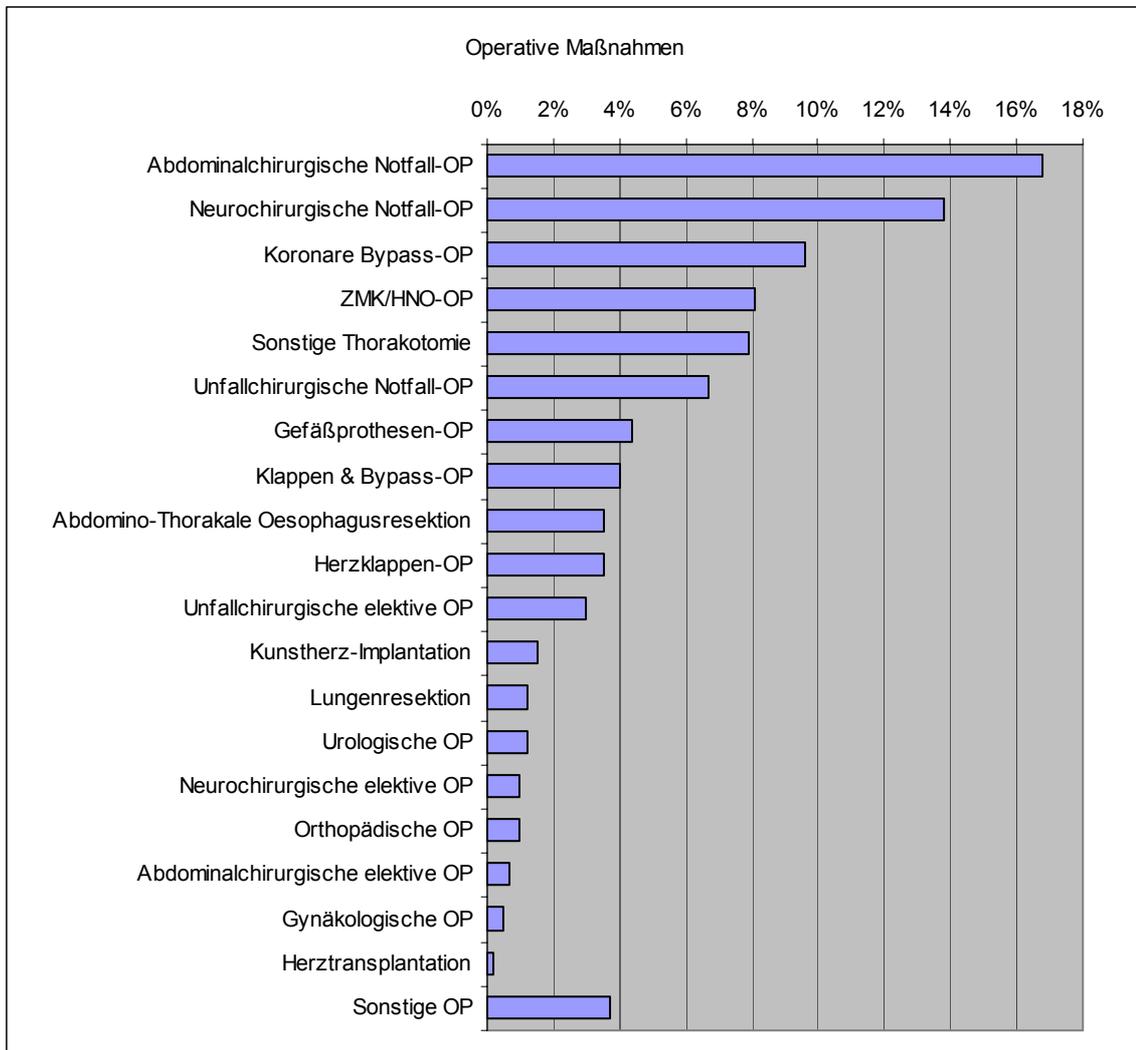


Abbildung 8: Operative Maßnahmen bei allen Langliegerpatienten

1.5 Verstorbene Patienten

Insgesamt sind im Untersuchungszeitraum 64 Langliegerpatienten verstorben. Das entspricht einer Sterberate von 17,8%. Die Hälfte davon verstarb im Multiorganversagen, der größte weitere Anteil im kardiovaskulären Versagen.

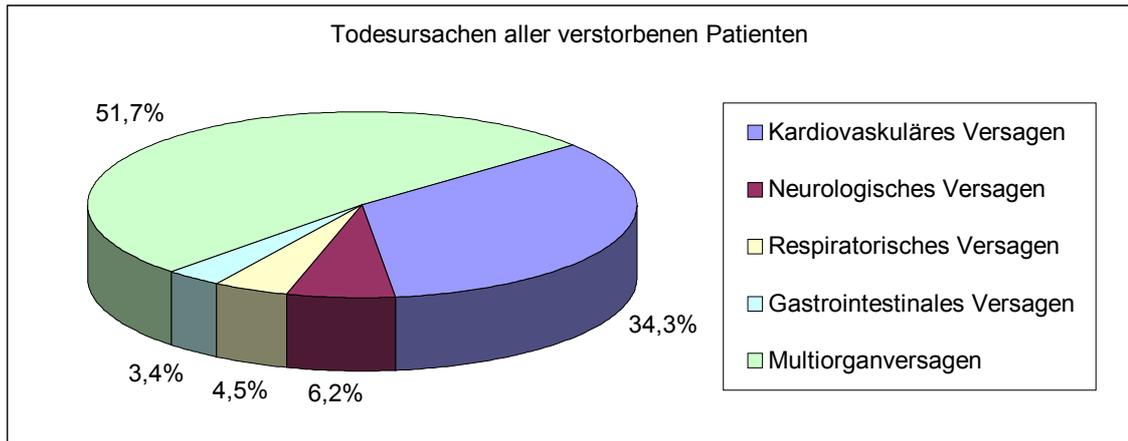


Abbildung 9: Todesursachen aller verstorbenen Langliegerpatienten

2 Verweilmaterialien

2.1 Beatmung über einen künstlichen Atemweg

Insgesamt wurden 96,7% aller Patienten im Beobachtungszeitraum künstlich beatmet. Lediglich 12 Patienten wurden während des intensivstationären Aufenthaltes nicht beatmet.

Von allen Patienten wurden 89,1% über einen oralen Endotrachealtubus beatmet. Die Beatmung über einen nasalen Endotrachealtubus wurde nur bei 10,0% aller Patienten durchgeführt. Dagegen waren 27,9% aller Patienten bereits bei Aufnahme oder wurden während der stationären Behandlung tracheotomiert und über eine Trachealkanüle beatmet.

Das Intubationsverfahren konnte sich im Verlaufe eines Patientenaufenthaltes ändern (z.B. nachträgliche Tracheotomie bei langzeitbeatmeten Patienten), und die Beatmungszeiten pro Intubationsmethode variierten deutlich (z.B. längere Beatmungszeit bei tracheotomierten Patienten). Daher errechnen sich andere Anteile, wenn man die Intubationsform patientenunabhängig über die Beatmungszeit betrachtet. Dann betrug der Anteil der Beatmung an der Gesamtbeatmungszeit von 2576 Tagen im Beobachtungszeitraum über orale Endotrachealtuben 54,6%, über nasale Endotrachealtuben lediglich 4,5% und über Trachealkanülen 40,9%.⁵

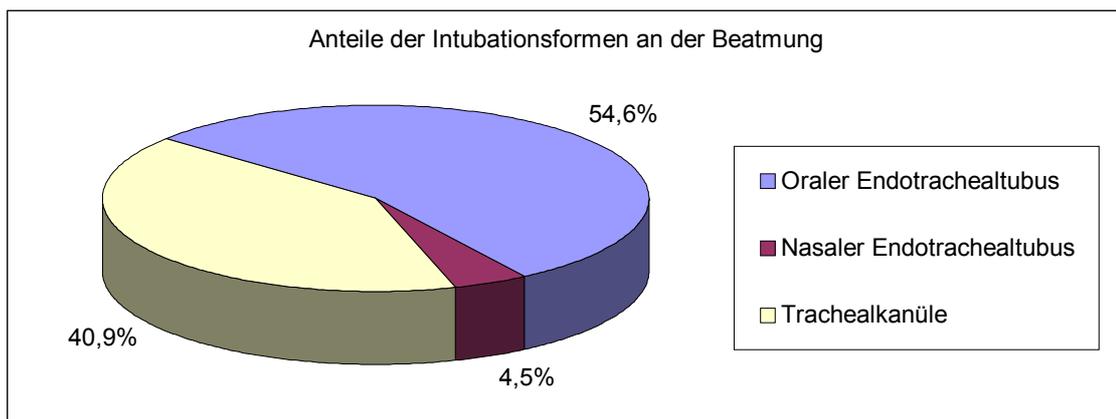


Abbildung 10: Anteil der Intubationsverfahren an der Gesamtbeatmungszeit bei allen Langliegerpatienten

⁵ siehe Tabelle 9 im Anhang

2.2 Zentralvenöse Verweilmaterialien

Es wurden 98,9% aller Patienten mit der invasiven Maßnahme einer ZVK-Anlage versorgt. Lediglich 4 von allen in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten keinen Zentralvenenkatheter im Verlaufe ihres intensivstationären Aufenthaltes.

85,5% aller Patienten erhielten einen Multi-Lumen-Zentralvenenkatheter. Dagegen wurden Ein-Lumen-ZVK nur bei 13,6%, peripher angelegte ZVK (z.B. über die V. basica) bei 24,8% aller Patienten verwendet. Zentralvenöse Einführungsschleusen wurden bei 54,0% aller Patienten verwendet. Einen Shaldonkatheter zur Hämofiltration bzw. Hämodialyse erhielten 30,6% aller Patienten. Pulmonalarterielle Katheter zum kardiopulmonalen Monitoring wurden bei 40,9% aller Patienten eingesetzt.

Betrachtet man die einzelnen Katheter nach ihrer Anzahl an Kathetertagen und berechnet deren Anteil an der Gesamtkatheterliegezeit von 6620 Tagen im Beobachtungszeitraum, so lagen weiterhin die Multi-Lumen-ZVK mit 41,6% an erster Stelle. Danach folgten Einführungsschleusen mit 24,3% und Shaldonkatheter mit 16,6%. Pulmonalarterielle Katheter lagen mit 10,1% nur noch an vierter Stelle. Bezüglich der Katheterliegezeit nahmen peripher angelegte ZVK und Ein-Lumen-ZVK nur eine untergeordnete Rolle ein.⁶

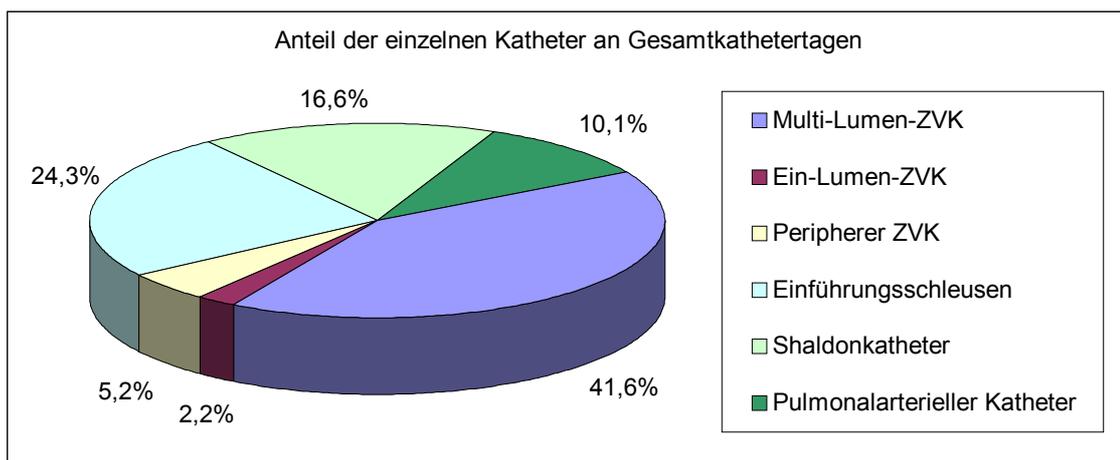


Abbildung 11: Anteil der zentralvenös gelegenen Katheter an der Gesamtkatheterliegezeit bei allen Langliegerpatienten

⁶ siehe Tabelle 10 im Anhang

3 ***Infektionsdaten***

3.1 **Pneumonie**

3.1.1 **Häufigkeit und Patienten**

Im Untersuchungszeitraum wurden 39 gesicherte Pneumonien beobachtet. Diese Pneumonien wurden von 36 (10,0% aller) Patienten erworben.

Die Gesamtinfektionsdauer aller Pneumonien betrug 360 Tage, d.h. an 11,1 % aller Patiententage war ein Patient an einer Pneumonie erkrankt. Daraus ergibt sich ein Durchschnitt von 9,2 Infektionstagen pro Pneumonie.

3.1.2 **Prästationär – intensivstationär erworben**

Etwa die Hälfte aller Pneumonien wurde jeweils prästationär oder intensivstationär erworben.

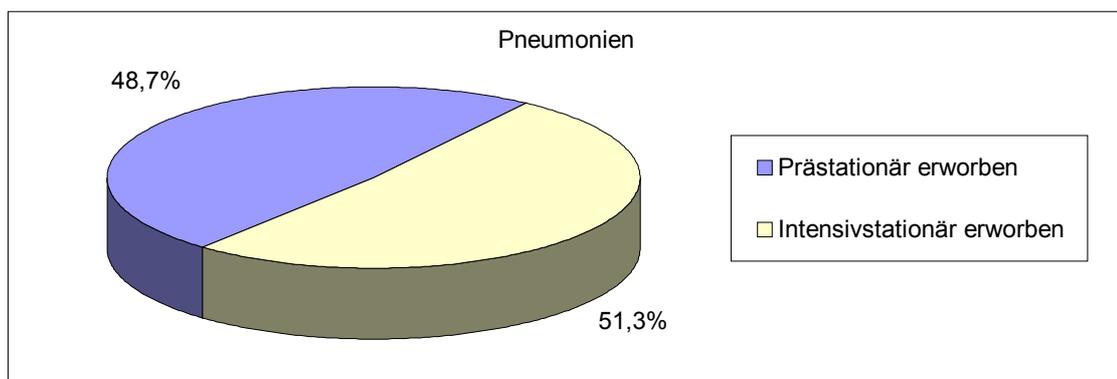


Abbildung 12: Verteilung aller Pneumonien

Tabelle 1: Übersicht prästationär erworbener Pneumonien

Prästationär erworbene Pneumonien	
Häufigkeit (% von allen Pneumonien)	19 (48,7%)
Summe der Infektionstage	167
Durchschnittliche Infektionstage/Pneumonie (SA)	8,8 (\pm 6,4)
Spannweite der Infektionstage	2-27
Anzahl erkrankter Patienten (% von allen Patienten)	19 (5,3%)

Tabelle 2: Übersicht intensivstationär erworbener Pneumonien

Intensivstationär erworbene Pneumonien	
Häufigkeit (% von allen Pneumonien)	20 (51,3%)
Summe der Infektionstage	193
Durchschnittliche Infektionstage/Pneumonie (SA)	9,7 (\pm 9,0)
Spannweite der Infektionstage	2-38
Anzahl erkrankter Patienten (% von allen Patienten)	18 (5,0%)

3.1.3 Mikrobiologische Nachweisverfahren

Bei der Mehrzahl der gesicherten Pneumonien konnte ein Erregernachweis geführt werden. Hierbei stand die kulturelle Isolierung pathogener Erreger von Materialien, die mittels transtrachealer Aspiration gewonnen wurden, deutlich im Vordergrund.

Die Gewinnung von Materialien zur mikrobiologischen Untersuchung mittels BAL wurde bei 48,7% der Pneumoniefälle durchgeführt. Die Materialgewinnung mittels Bronchialbürste oder Biopsie gehörte nicht zu den standardmäßig eingesetzten Methoden auf den beobachteten Intensivtherapiestationen.

Der Nachweis pathogener Erreger im Trachealsekret war bei 32 (82,1% aller) Pneumonien möglich. Im Fall einer Pneumonie fehlte im Trachealsekret ein direkter Erregernachweis, es zeigte sich jedoch eine positive Candida-Serologie mit vierfachem Titeranstieg und IgM-Nachweis. Eine BAL wurde in diesem Fall nicht durchgeführt. Bei drei weiteren Pneumonien konnten im Trachealsekret nur apathogene Keime wie *Staphylococcus epidermidis* bzw. *Enterococcus* sp. nachgewiesen werden. Auch in diesen Fällen wurde eine BAL nicht durchgeführt.

Von allen 19 im zeitlichen Zusammenhang mit einer Pneumonie durchgeführten BAL-Untersuchungen gelang der Nachweis pathogener Erreger in 16 Fällen. Die Trefferquo-

te lag also bei 84,2%. In allen Fällen wurde auch im Trachealsekret dasselbe Erregerspektrum nachgewiesen. In 2 (10,5% aller) BAL-Untersuchungen konnte lediglich *Staphylococcus epidermidis* als apathogener Keim nachgewiesen werden. Das Trachealsekret war in diesen Fällen ohne Erregernachweis. Nur eine BAL verblieb ohne Erregernachweis, obwohl im Trachealsekret *Candida* spp. nachweisbar waren. Somit war zwar ein Nachweis pathogener Erreger durch die BAL bei nur 16 (41,0% aller) Pneumonien möglich. Dennoch blieben nur 7 (17,9% aller) Pneumonien ohne Erregernachweis, wertet man die mikrobiologischen Befunde aus Trachealsekret, wie in dieser Studie geschehen und auf den beteiligten Intensivstationen üblich, als hinreichend.⁷

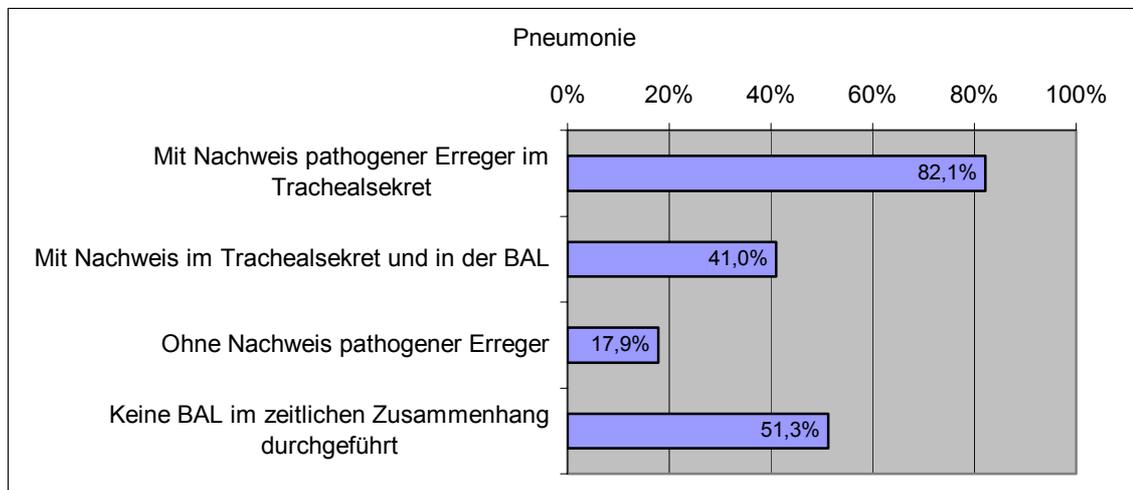


Abbildung 13: Erregernachweis bei allen Pneumonien

3.1.4 Radiologische Veränderungen

Radiologische Zeichen einer Pneumonie im Sinne eines neuen oder fortschreitenden Infiltrates, einer Konsolidierung, Kavernenbildung oder eines Pleuraergusses in der Thorax-Röntgenuntersuchung fanden sich bei den prästationär erworbenen Pneumonien in 17 (89,5%) Fällen, bei den intensivstationär erworbenen Pneumonien in allen Fällen (100,0%).

⁷ siehe Tabelle 11 im Anhang

3.1.5 Vorherige Beatmung

Eine vorherige Beatmung über einen künstlichen Atemweg innerhalb der letzten 48 Stunden vor Infektionsbeginn mit einer Beatmungsdauer von mindestens 48 Stunden lag bei 25 (64,1% aller) Pneumonien vor. Etwa zwei Drittel dieser Patienten wurde vor Infektionsbeginn über einen oralen Endotrachealtubus beatmet, etwa ein Viertel per Trachealkanüle. In nur drei Fällen erfolgte die Beatmung über einen nasalen Endotrachealtubus.

Bei 4 (10,3% aller) Pneumonien wurden die Patienten vorher über weniger als 48 Stunden künstlich beatmet. Diese Pneumonien wurden ausschließlich prästationär erworben. Bei 10 (25,6% aller) Pneumonien wurden die Patienten vor Infektionsbeginn nicht über einen künstlichen Atemweg beatmet.

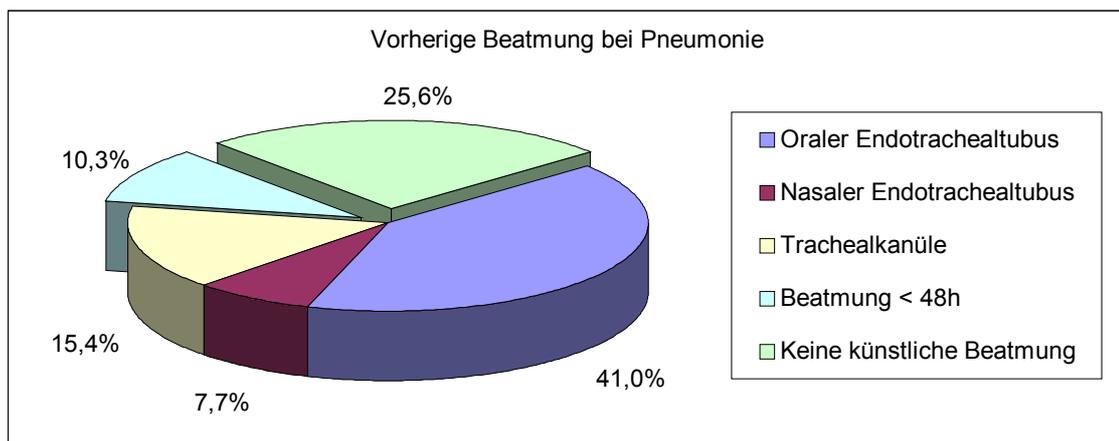


Abbildung 14: Künstliche Beatmung vor Diagnosenstellung Pneumonie

Insgesamt ging bei 8 (42,1% aller) prästationär erworbenen Pneumonien eine künstliche Beatmung mit einer Beatmungsdauer von mehr als 48 Stunden voraus, vor 7 (36,8% aller) prästationär erworbenen Pneumonien wurden die Patienten nicht beatmet. In den übrigen 4 (21,1%) Fällen prästationär erworbener Pneumonien wurden die Patienten wie schon erwähnt vorher weniger als 48 Stunden künstlich beatmet.

Die künstliche Beatmung vor prästationär erworbener Pneumonie geschah in der Mehrzahl der Fälle über den oralen Endotrachealtubus, zweimal über einen nasalen Endotrachealtubus, nur in einem Fall per Trachealkanüle.

Bei 17 (85,0% aller) intensivstationär erworbenen Pneumonien ging eine künstliche Beatmung von mehr als 48 Stunden Beatmungsdauer voraus. Nur bei 3 (15,0% aller) intensivstationär erworbenen Pneumonien wurden die Patienten vorher nicht künstlich beatmet.

Patienten mit intensivstationär erworbener Pneumonie wurden größtenteils vorher oral intubiert. Die nasale Intubation fand sich nur bei einem Patienten mit intensivstationär erworbener Pneumonie. Die übrigen Patienten wurden vorher tracheotomiert und über eine Trachealkanüle beatmet.⁸

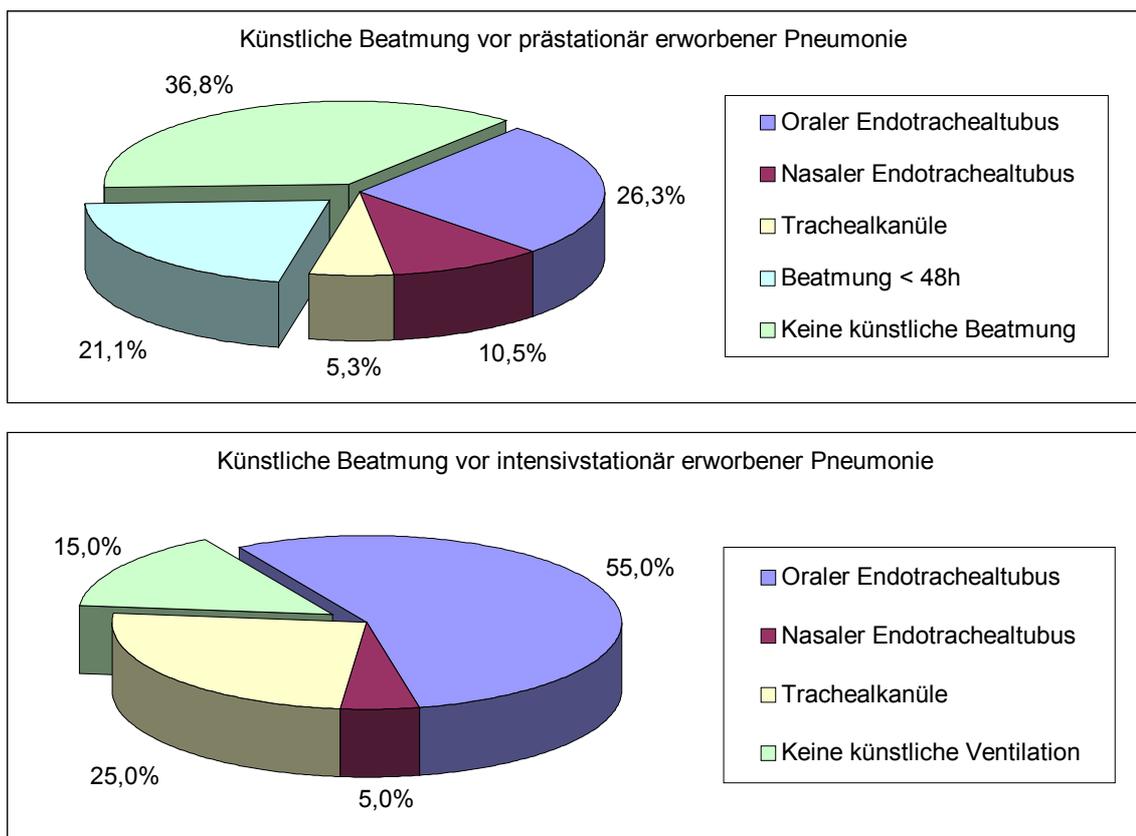


Abbildung 15: Künstliche Beatmung vor prästationär und intensivstationär erworbener Pneumonie

3.1.6 Assoziation mit künstlicher Beatmung

Assoziiert mit der Maßnahme künstliche Beatmung waren nach der im Methodenteil genannten Definition 19 (48,7% aller) Pneumonien. Die übrigen 20 Pneumonien waren somit nicht assoziiert mit einer vorhergehenden Beatmung.

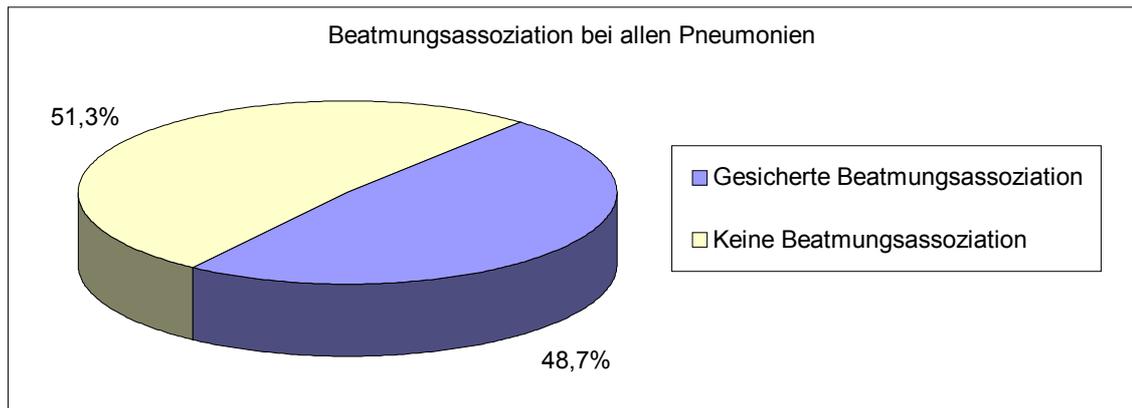


Abbildung 16: Beatmungsassoziation aller Pneumonien

Bei allen beatmungsassoziierten Pneumonien war die überwiegende Anzahl der Patienten oral intubiert, nur 3 Patienten waren nasal intubiert, 4 Patienten waren tracheotomiert.

Vor allen nicht beatmungsassoziierten Pneumonien wurde genau die Hälfte der Patienten nicht beatmet, nur 30% wurden vorher über mindestens 48 Stunden beatmet, davon waren 4 Patienten oral intubiert und 2 Patienten tracheotomiert. Die übrigen 4 Patienten wurden vorher weniger als 48 Stunden über einen künstlichen Atemweg beatmet.

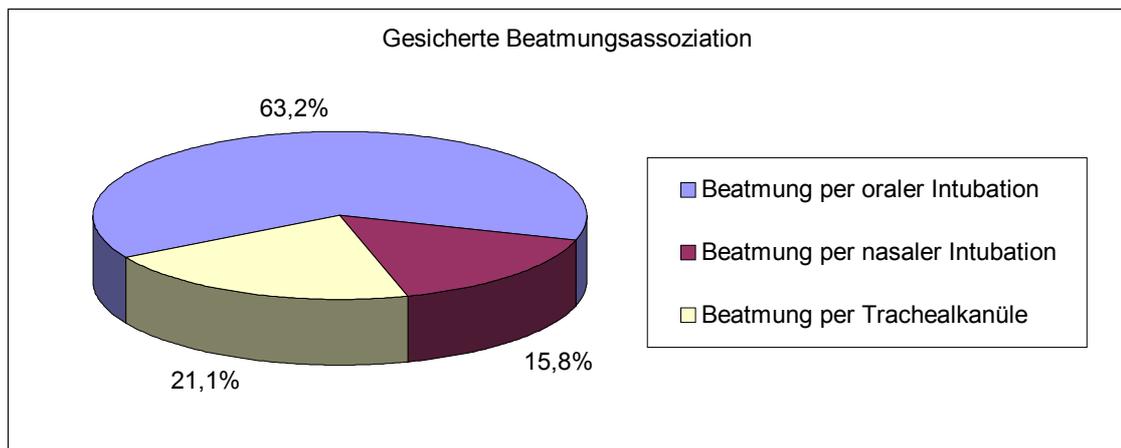


Abbildung 17: Künstliche Beatmung vor beatmungsassoziierter Pneumonie

⁸ siehe Tabelle 13 im Anhang

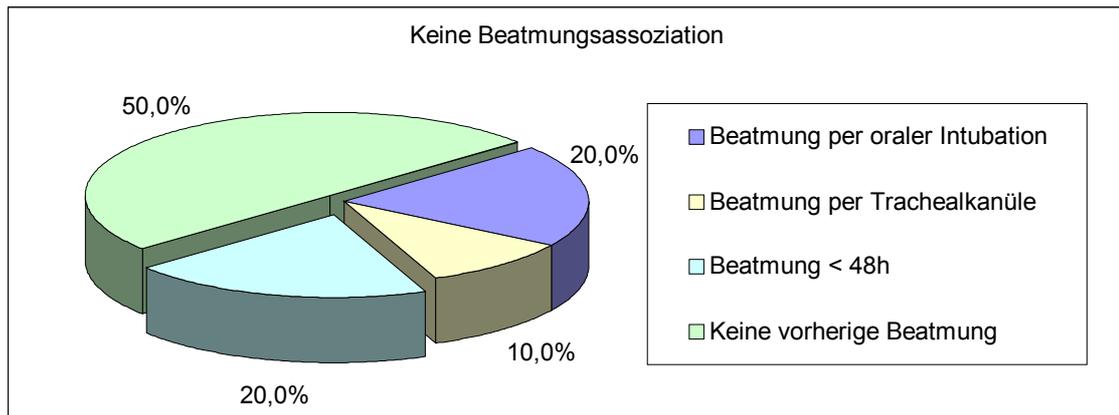


Abbildung 18: Künstliche Beatmung vor nicht beatmungsassoziierter Pneumonie

Die überwiegende Zahl der beatmungsassoziierten Pneumonien wurde intensivstationär erworben. Bei den Pneumonien ohne nachweisbare Beatmungsassoziation kehrte sich dieses Verhältnis in etwa um.⁹

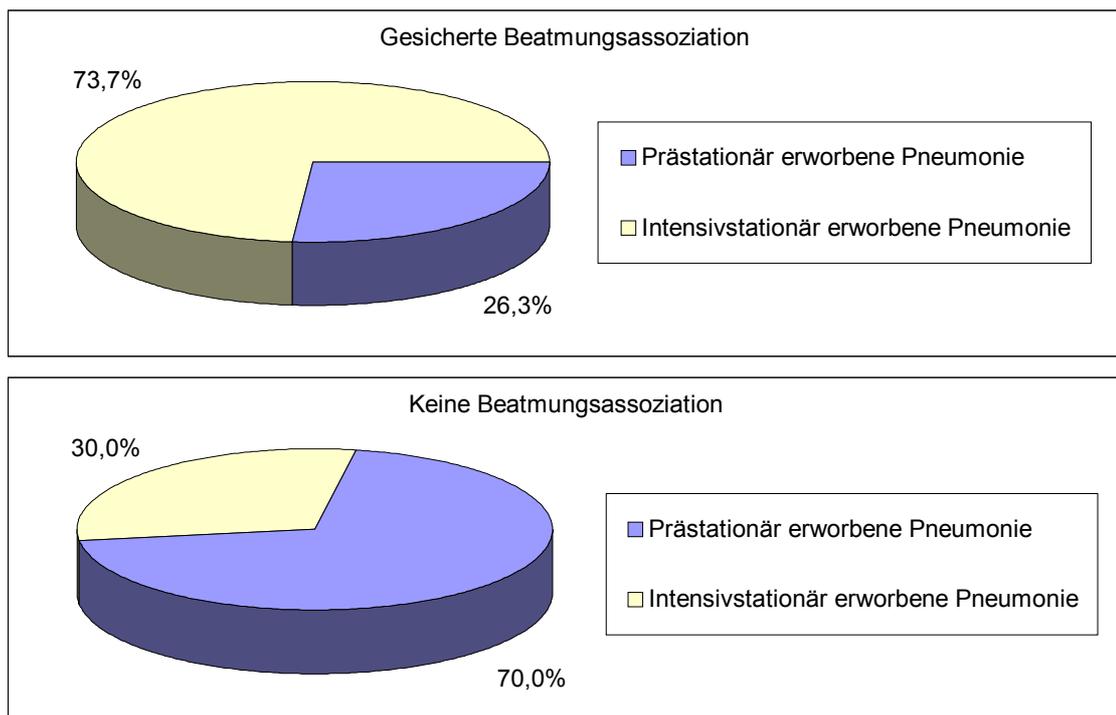


Abbildung 19: Pneumonietypp nach Beatmungsassoziation

⁹ siehe Tabelle 15 im Anhang

3.1.7 Verstorbene Patienten mit Pneumonie

Insgesamt sind 8 (22,2% aller) Patienten mit gesicherter Pneumonie verstorben. Das sind 4,9% mehr im Vergleich zu den Patienten ohne Pneumonie ($p=0,468$)

Mit intensivstationär erworbener Pneumonie sind im Vergleich zur prästationär erworbenen Pneumonie anteilmäßig 22,8% mehr Patienten verstorben ($p=0,092$).

Im Vergleich der Patienten mit beatmungsassoziierter Pneumonie und nicht beatmungsassoziierter Pneumonie lag dieses Verhältnis bei 25,3% ($p=0,063$).

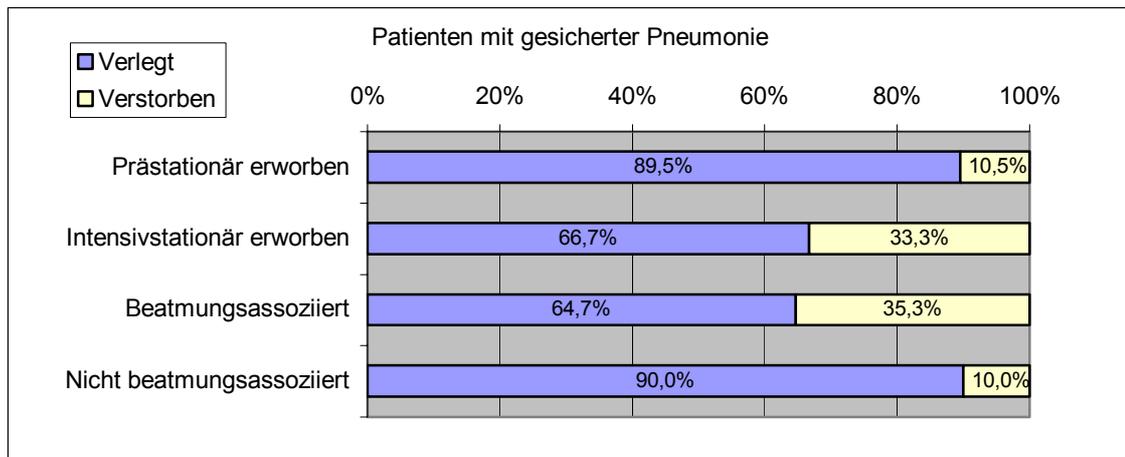


Abbildung 20: Anteil der verstorbenen Patienten bei Pneumonie

3.2 Sepsis

3.2.1 Häufigkeit und Patienten

Insgesamt wurden im Untersuchungszeitraum 106 gesicherte Sepsisfälle beobachtet.

Diese wurden von 94 (26,1% aller) Patienten erworben.

Die Gesamtinfektionsdauer aller Septikämien betrug 885 Tage, d.h. an 27,2% aller Patiententage war ein Patient an einer Sepsis erkrankt. Daraus ergibt sich ein Durchschnitt von 8,3 Infektionstagen pro Sepsis.

3.2.2 Prästationär erworben – intensivstationär erworben

Etwas mehr als die Hälfte aller Septikämien wurde intensivstationär erworben, alle übrigen Septikämien wurden prästationär erworben.

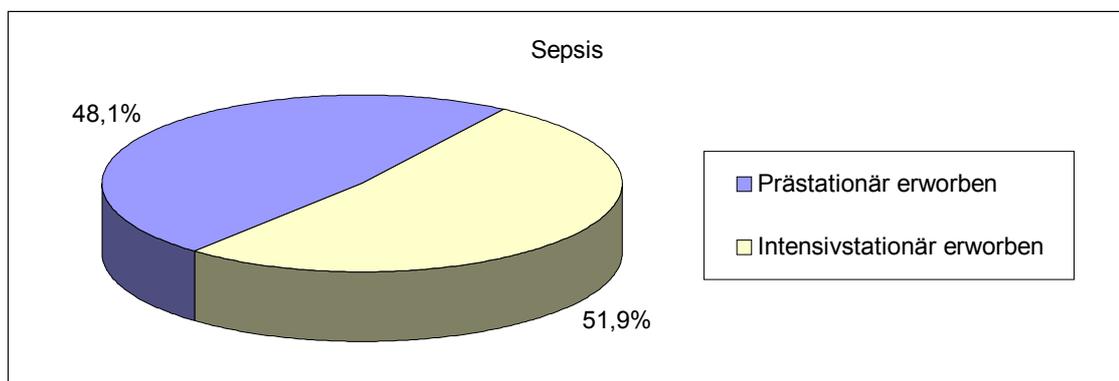


Abbildung 21: Verteilung aller Septikämien

Tabelle 3: Übersicht prästationär erworbener Sepsisfälle

Prästationär erworbene Sepsis	
Häufigkeit (% von allen Sepsisfällen)	51 (48,1%)
Summe der Infektionstage	469
Durchschnittliche Infektionstage/Sepsis (SA)	9,2 (\pm 8,5)
Spannweite der Infektionstage	1-48
Anzahl erkrankter Patienten (% von allen Patienten)	51 (14,2%)

Tabelle 4: Übersicht intensivstationär erworbener Sepsisfälle

Intensivstationär erworbene Sepsis	
Häufigkeit (% von allen Sepsisfällen)	55 (51,9%)
Summe der Infektionstage	416
Durchschnittliche Infektionstage/Sepsis (SA)	7,6 (\pm 6,6)
Spannweite der Infektionstage	1-28
Anzahl erkrankter Patienten (% von allen Patienten)	47 (13,1%)

3.2.3 Mikrobiologische Nachweisverfahren

Ein Nachweis pathogener Sepsiserreger konnte nur bei etwas weniger als der Hälfte aller Sepsisfälle geführt werden. Hierbei standen positive mikrobiologische Ergebnisse von intravasal gelegenen Kathetern im Vordergrund.

In 81,1% der Fälle wurde im zeitlichen Zusammenhang eine Katheterspitze auf pathogene Erreger untersucht. Blutkulturen wurden in 83,0% der Fälle angelegt.

In 8 Fällen ohne eingeschickte Blutkultur waren die Patienten während der Sepsis afebril. In allen 18 Fällen ohne Untersuchung von Blutkulturen lag allerdings eine Infektion (bzw. in einem Fall eine Implantatbesiedlung) vor, durch welche die Sepsis erklärt und definiert werden konnte.

Ein Nachweis von pathogenen Keimen in Blutkulturen konnte lediglich in 28 Sepsisfällen geführt werden. Die Trefferquote der abgenommenen Blutkulturen lag demnach bei nur 31,8%. An Katheterspitzen fanden sich mit einer Trefferquote von genau 50,0% in 43 Fällen pathogene Erreger.

Nur bei 21 (19,8%) Sepsisfällen konnten gleichzeitig pathogene Erreger an intravasal gelegenen Kathetern und in Blutkulturen nachgewiesen werden. In 4 Sepsisfällen wurden pathogene Erreger nur in der Blutkultur nachgewiesen, obwohl Katheterspitzen zur mikrobiologischen Untersuchung eingeschickt worden waren. In einem Fall lag eine eindeutige Implantatbesiedlung eines explantierten Kunstherzes mit *Enterococcus faecalis* vor, ohne daß dieser Keim an Katheterspitzen bzw. in Blutkulturen nachgewiesen wurde.

Ohne Nachweis pathogener Erreger in Blutkultur oder an Katheterspitzen blieben demnach etwas mehr als die Hälfte aller Sepsisfälle.¹⁰

In mehreren Fällen gelang zwar die Identifizierung von *Staphylococcus epidermidis* an intravasal gelegenen Kathetern. Ein zur Einordnung als pathogener Erreger geforderter Nachweis in mindestens zwei unabhängig voneinander abgenommenen Blutkulturen war in diesen Fällen jedoch nicht möglich. Da auch keine anderweitige Infektion vorlag, konnte in diesen Fällen die gesicherte Diagnose Sepsis nach Definition nicht gestellt werden.

Trotzdem wurde in einem Fall eine einmalige Blutkultur mit *Staphylococcus epidermidis* in Verbindung mit ebenfalls kolonisierten Katheterspitzen, in einem Fall auch wiederholt mit *Staphylococcus epidermidis* kolonisierte Katheterspitzen ohne Nachweis in der Blutkultur als Sepsis-begründende Bakteriämie bzw. Katheterbesiedlung definiert. In diesen Fällen lag bei eindeutiger Klinik kein sonstiger Grund für eine Sepsis vor. Somit setzten wir uns in zwei Einzelfällen unseres Erachtens nach gut begründet über das im Methodenteil erläuterte Schema hinweg.

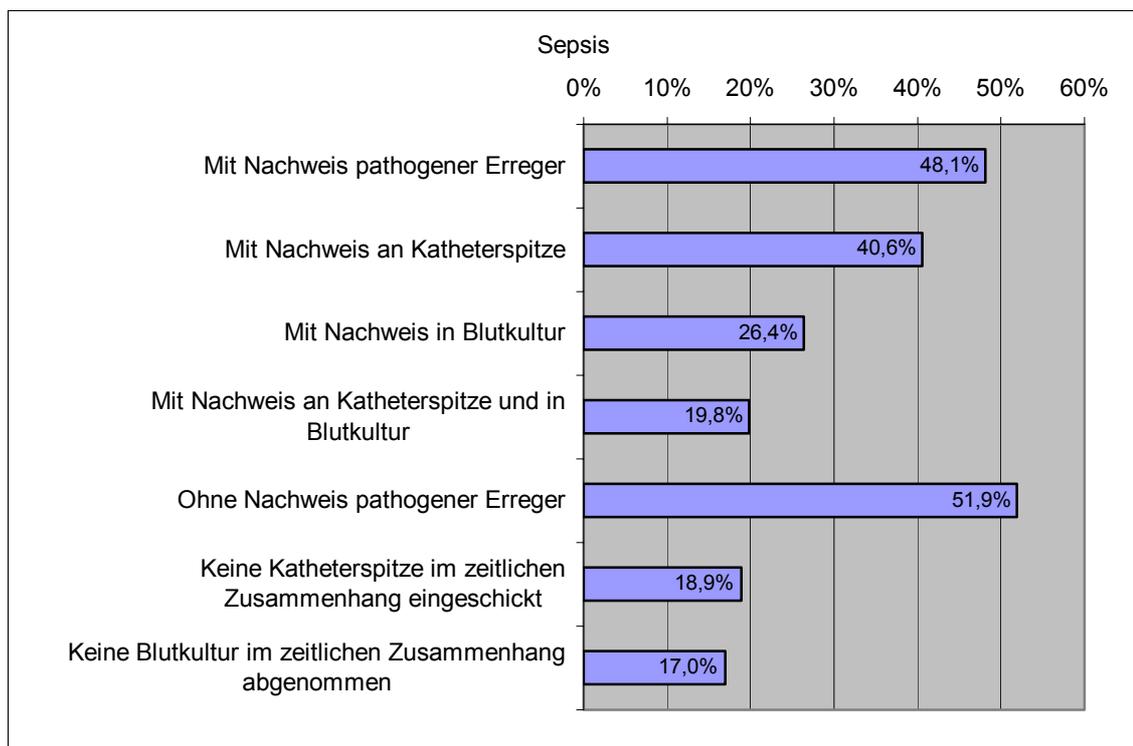


Abbildung 22: Erregernachweis bei allen Septikämien

¹⁰ Siehe Tabelle 12 im Anhang

3.2.4 Gleichzeitige Infektion an anderer Stelle

Insgesamt lagen bei 85 (80,2% aller) Septikämien Infektionen an anderer Stelle im direkten zeitlichen Zusammenhang mit der Sepsis vor. Bei 55 (51,9%) Sepsisfällen wurden keine Sepsiserreger an Katheterspitzen oder in Blutkulturen gefunden, so daß die Sepsisdiagnose rein klinisch gestellt wurde. Die gleichzeitig vorliegende Infektion an anderer Stelle war damit ausschlaggebend für die Diagnosesicherung.

Bei 22 (20,8%) Sepsisfällen wurden zwar pathogene Erreger an Katheterspitzen bzw. in Blutkulturen isoliert, diese fanden sich jedoch auch als infektionsauslösend bzw. in Mischkultur bei den parallel vorliegenden Infektionen an anderer Stelle. Somit war die jeweilige Infektion mit sekundärer Bakteriämie bzw. zusätzlicher Katheterbesiedlung ausschlaggebend für die Diagnose Sepsis. Eine Katheterassoziation war per definitionem in diesen Fällen nicht zu diagnostizieren. Bei 12 (11,3%) Sepsisfällen wurden pathogene Erreger an Katheterspitzen oder/und in Blutkulturen nachgewiesen, ohne daß diese Keimnachweise mit der Infektion an anderer Stelle im zeitlichen Zusammenhang standen. Somit waren in diesen Fällen sowohl Infektion als auch Bakteriämie bzw. Katheterbesiedlung nebeneinander ausschlaggebend für die Diagnose Sepsis, ohne diese nach Priorität werten zu können. Diese Fälle wurden bei Katheterbesiedlung und positiver Blutkultur per Definition als katheterassoziiert gewertet.

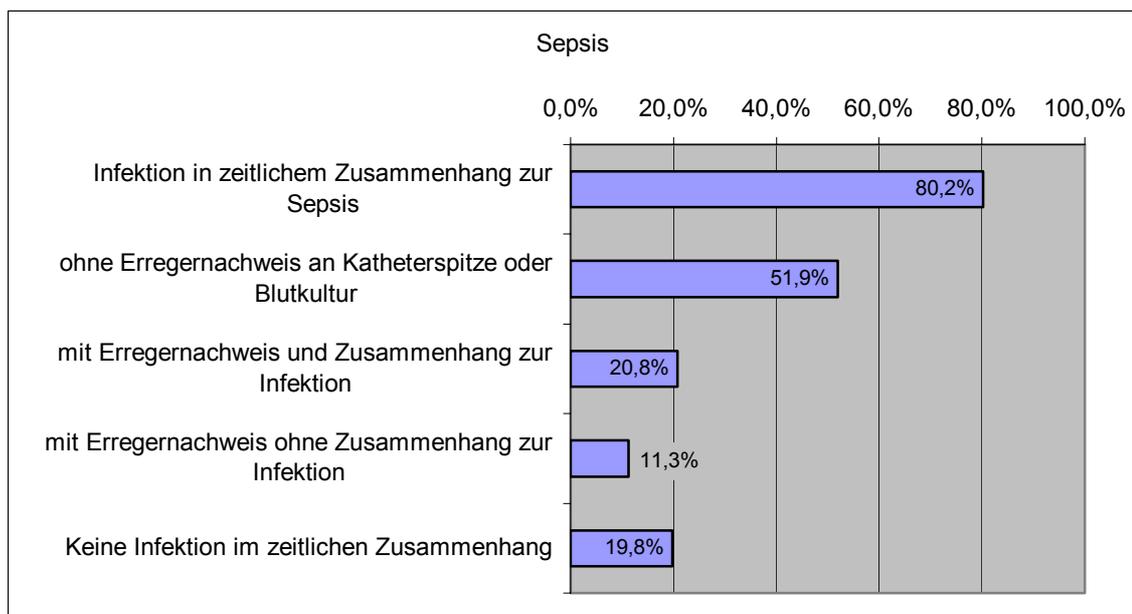


Abbildung 23: Infektionen und Erregernachweis bei Sepsis

Bei den gleichzeitig zur Sepsis vorliegenden Infektionen an anderer Stelle standen Pneumonien deutlich an erster Stelle mit 39 (42,9%) Fällen, gefolgt von 24 (26,4%) intraabdominellen Infektionen und mit weitem Abstand 9 (9,9%) Wundinfektionen. Danach folgten erst Infektionen des Urogenitaltraktes sowie Infektionen der oberen Atemwege (darunter auch akute Bronchitis und Sinusitis). In drei Fällen war eine Meningitis assoziierte Infektion, in zwei Fällen eine Endokarditis, schließlich noch ein Fall einer Mediastinitis. In einem Fall wurden zwar reichlich pathogene Keime an einem besiedelten Kunstherz nach Explantation isoliert, jedoch nicht an Katheterspitzen oder in Blutkulturen.

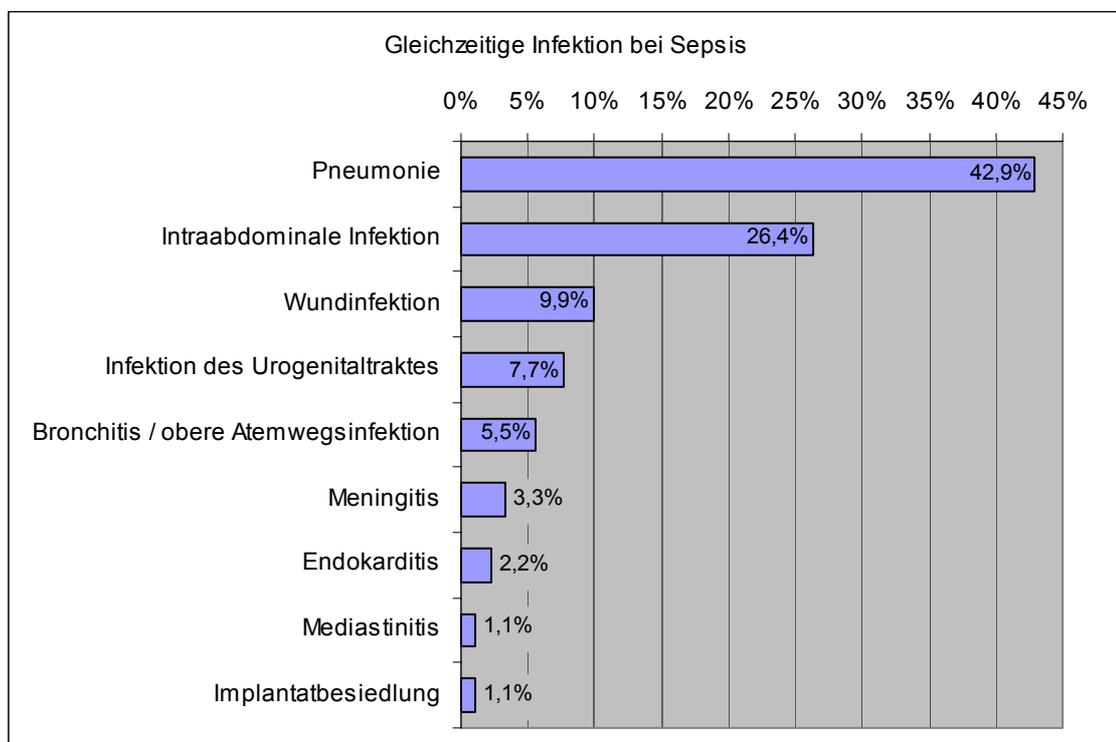


Abbildung 24: Gleichzeitige Infektion an anderer Stelle bei Sepsis

3.2.5 Vorherige intravasale Katheteranlage

Mindestens ein zentralvenös liegender Katheter über mindestens 48 Stunden vor Infektionsbeginn fand sich bei 77 (72,6%) Sepsisfällen. Bei 13 (12,3%) Sepsisfällen fand sich zwar ein Zentralvenenkatheter, allerdings lag dieser weniger als 48 Stunden vor Infektionsbeginn. Bei 16 (15,1%) Sepsisfällen wurde vor Infektionsbeginn kein zentralvenöser Katheter gelegt.

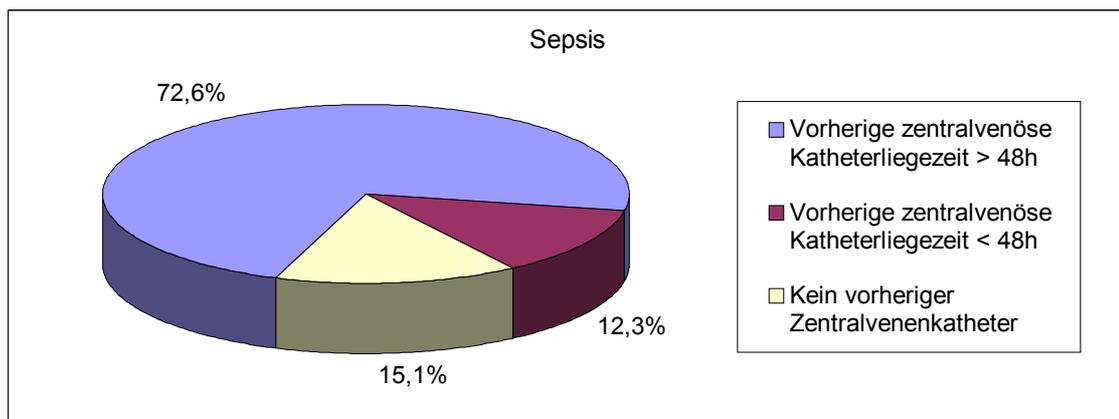


Abbildung 25: Vorherige zentralvenöse Katheteranlage vor Sepsis

Sämtliche Sepsisfälle mit vorheriger Zentralvenenkatheterlage von weniger als 48 Stunden bzw. ohne vorherige Katheteranlage wurden prästationär erworbenen. Dagegen fand sich bei allen intensivstationär erworbenen Sepsisfällen ein vorher länger als 48 Stunden gelegener Zentralvenenkatheter.¹¹

3.2.6 Assoziation mit zentralvenös gelegenen Kathetern

Assoziiert mit der Maßnahme zentralvenöse Katheteranlage waren insgesamt nur 10 (9,4% aller) Sepsisfälle. Nicht assoziiert mit zentralvenös gelegenen Kathetern waren somit 96 (90,6% aller) Sepsisfälle.¹²

¹¹ siehe Tabelle 14 im Anhang

¹² siehe Tabelle 16 im Anhang

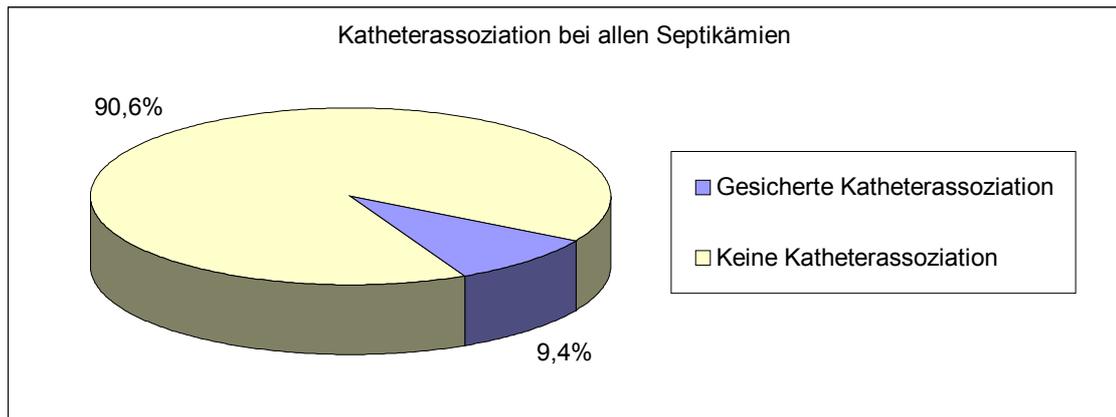


Abbildung 26: Katheterassoziation aller Septikämien

Die weit überwiegende Anzahl der katheterassoziierten Septikämien wurde intensivstationär erworben. Nur eine katheterassoziierte Sepsis wurde prästationär erworben. Bei den Septikämien ohne Katheterassoziation wurde etwa die Hälfte jeweils prästationär oder intensivstationär erworben.

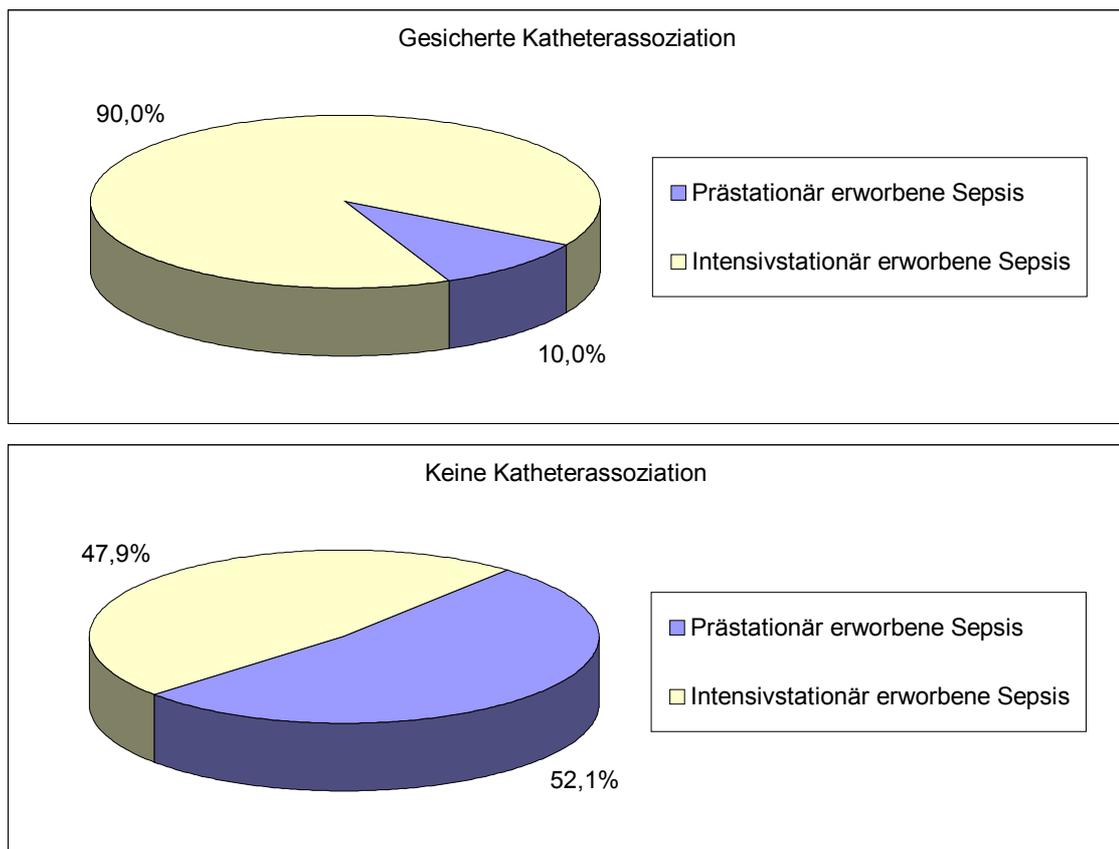


Abbildung 27: Sepsistyp nach Katheterassoziation

3.2.7 Verstorbene Patienten mit Sepsis

Insgesamt sind 23 (24,5% aller) Patienten mit gesicherter Sepsis verstorben. Das sind 9,0% mehr im Vergleich zu den Patienten ohne Sepsis ($p=0.050$, Kontingenz-Koeffizient nach Pearson 0,103). Mit intensivstationär erworbener Sepsis sind im Vergleich zur prästationär erworbenen Sepsis 12,2% mehr Patienten verstorben ($p=0.157$). Die Differenz der Sterberaten von Patienten mit katheterassoziierter Sepsis und Patienten mit nicht katheterassoziierter Sepsis betrug 18,2% ($p=0.201$).

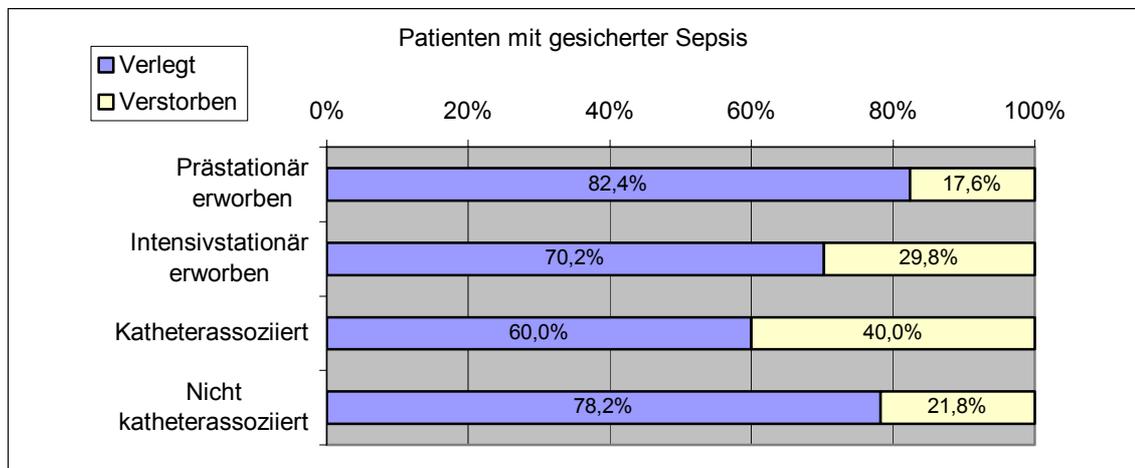


Abbildung 28: Anteil der verstorbenen Patienten bei Sepsis

4 **Maßnahmenspezifische Anwendungsraten**

Die Berechnung der maßnahmenspezifischen Anwendungsraten erfolgte sowohl nach der Gesamtzahl der Tage, an denen diese invasiven Maßnahmen angewendet wurden, als auch getrennt nach den verschiedenen Beatmungsformen bzw. Zentralvenenkatheterarten. Bezüglich der Gesamtkathetertage wurde jeweils ein Patiententag, an dem mindestens ein Zentralvenenkatheter lag, als Risikotag gezählt. Dabei war es unwesentlich, wieviele Katheter gleichzeitig am selben Patienten angelegt waren. Im Durchschnitt lagen pro Patiententag zwei zentralvenöse Katheter.

Die Berechnung der maßnahmenspezifischen Infektionsraten erfolgte allein auf Basis der Gesamtmaßnahmentage.

4.1 **Beatmung über künstlichen Atemweg**

An insgesamt 2576 Tagen, entsprechend 79,0% aller Patiententage, wurden die Patienten dieser Studie während der intensivstationären Behandlung über einen künstlichen Atemweg beatmet.

Die Beatmung über orale Endotrachealtuben stand dabei deutlich im Vordergrund. An etwa 10% weniger Patiententagen wurden die Patienten über ein Tracheostoma beatmet. Der nasale Endotrachealtubus wurde prozentual nur an sehr wenigen Tagen verwendet.

Beatmungstage / 100 Patiententage	
Beatmung gesamt	79,0
Beatmung über oralen Endotrachealtubus	43,2
Beatmung über nasalen Endotrachealtubus	3,5
Beatmung über Tracheostoma	32,3

Tabelle 5: Anwendungsraten bei künstlicher Beatmung

4.2 Verwendung zentralvenöser Katheter

Die Patienten dieser Studie waren an 3182 Tagen, entsprechend 97,6% aller Patiententage, mit mindestens einem Zentralvenenkatheter versorgt. Hierbei standen Multi-Lumen-Zentralvenenkatheter deutlich im Vordergrund, mit Abstand gefolgt von Einführungsschleusen, Shaldonkathetern und pulmonalarteriellen Kathetern. Peripher gelegte Zentralvenenkatheter und Ein-Lumen-ZVK spielten nur eine untergeordnete Rolle.

Kathetertage / 100 Patiententage	
Zentralvenenkatheter gesamt	97,6
Multi-Lumen-ZVK	84,6
Ein-Lumen-ZVK	4,4
Peripher angelegte ZVK	10,6
Einführungsschleusen	49,3
Shaldonkatheter	33,7
Pulmonalarterielle Katheter	20,5

Tabelle 6: Anwendungsraten bei Zentralvenenkatheterverwendung

5 Risikospezifische Infektionsraten

5.1 Pneumonie

5.1.1 Kumulative Inzidenz

Insgesamt waren im Untersuchungszeitraum 10,0% (KI 6,9-13,1) aller Patienten an einer Pneumonie erkrankt. An einer intensivstationär erworbenen Pneumonie erkrankten 5,0% (KI 2,7-7,3) aller Patienten. Bei 4,7% (KI 2,5-6,9) aller Patienten wurde eine beatmungsassoziierte Pneumonie diagnostiziert, bei 3,6% (KI 1,7-5,5) der Patienten war diese intensivstationär erworben. Eine nicht beatmungsassoziiert erworbene Pneumonie wurde dagegen bei 5,6% (3,2-5,9) aller Patienten festgestellt.¹³

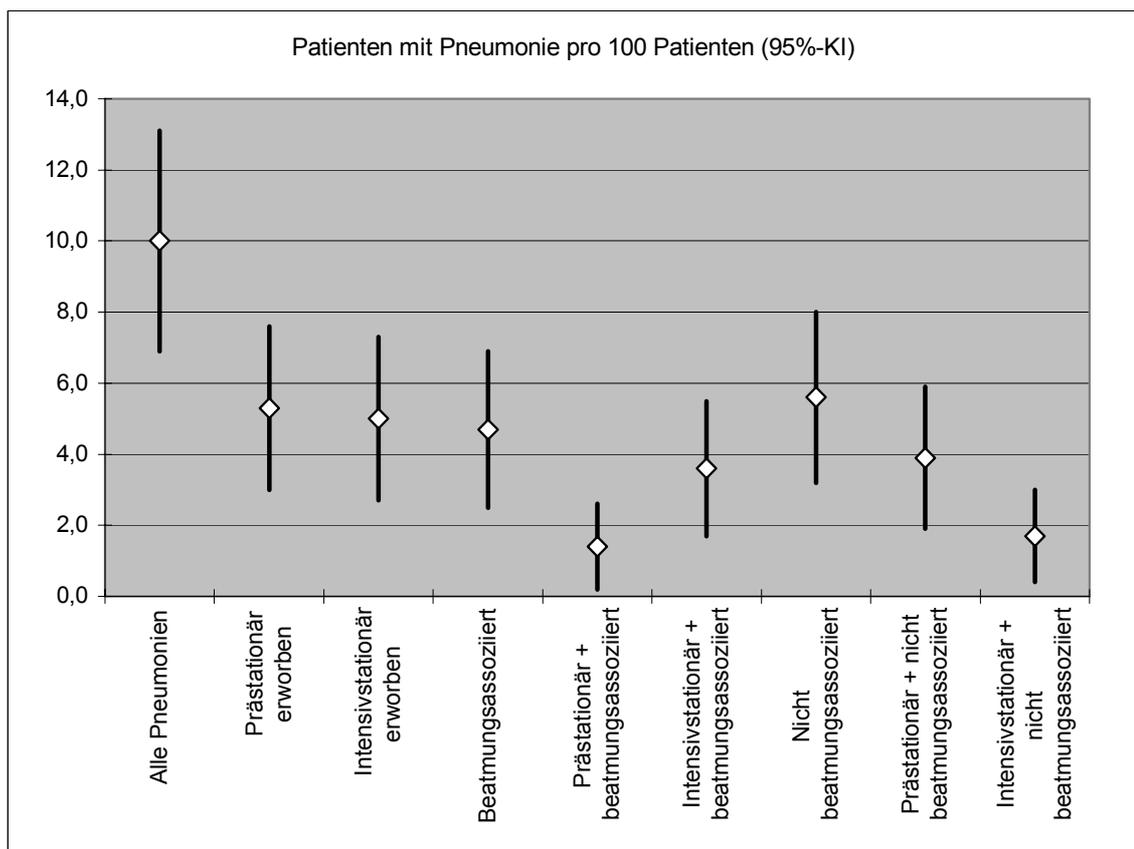


Abbildung 29: Kumulative Inzidenz aller Patienten mit Pneumonie

¹³ siehe Tabelle 17 im Anhang

5.1.2 Inzidenzdichte

Es wurden 6,5 (KI 3,6-9,4) Pneumonien pro 1000 Patiententage unter Risiko intensivstationär erworben. Eine Beatmungsassoziation wurde bei 4,5 (KI 2,1-6,9) intensivstationär erworbenen Pneumonien pro 1000 Patiententage diagnostiziert. Nicht beatmungsassoziiert waren dagegen 1,9 (KI 0,4-3,4) intensivstationär erworbene Pneumonien pro 1000 Patiententage.¹⁴

5.1.3 Maßnahmenassoziierte Inzidenzdichte

Beatmungsassoziiert waren 5,8 (KI 2,8-8,8) intensivstationär erworbene Pneumonien pro 1000 Beatmungstage.¹⁵

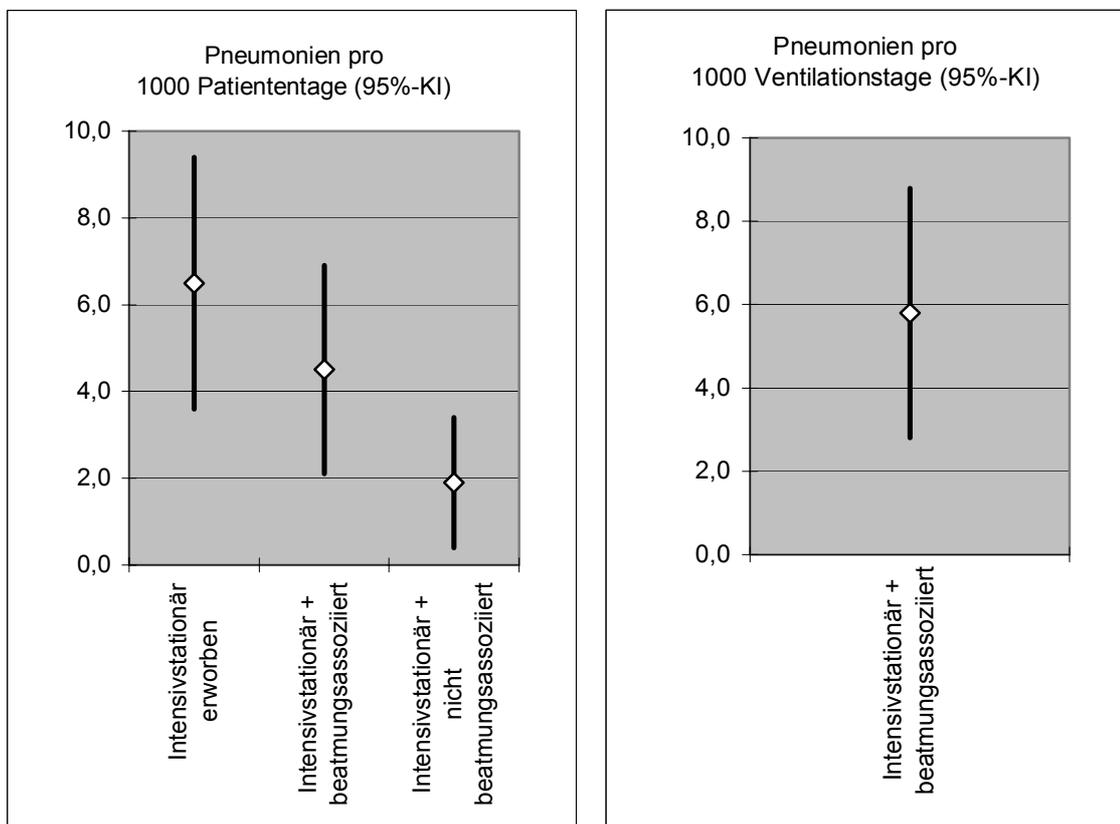


Abbildung 30: Inzidenzdichte sowie maßnahmenassoziierte Inzidenzdichte der intensivstationär erworbenen Pneumonien

¹⁴ siehe Tabelle 18 im Anhang

¹⁵ siehe Tabelle 19 im Anhang

5.2 Sepsis

5.2.1 Kumulative Inzidenz

Es erkrankten insgesamt 26,2% (KI 21,7-30,7) aller Patienten an einer Sepsis. Von 13,1% (KI 9,6-16,6) aller Patienten wurde diese intensivstationär erworben. Bei gerade 2,8% (KI 1,1-4,5) aller Patienten wurde eine katheterassoziierte Sepsis diagnostiziert, bei 2,5% (KI 0,9-4,1) aller Patienten war diese intensivstationär erworben. Eine nicht katheterassoziiert erworbene Sepsis wurde dagegen bei 24,2% (KI 19,8-28,6) aller Patienten festgestellt.¹⁶

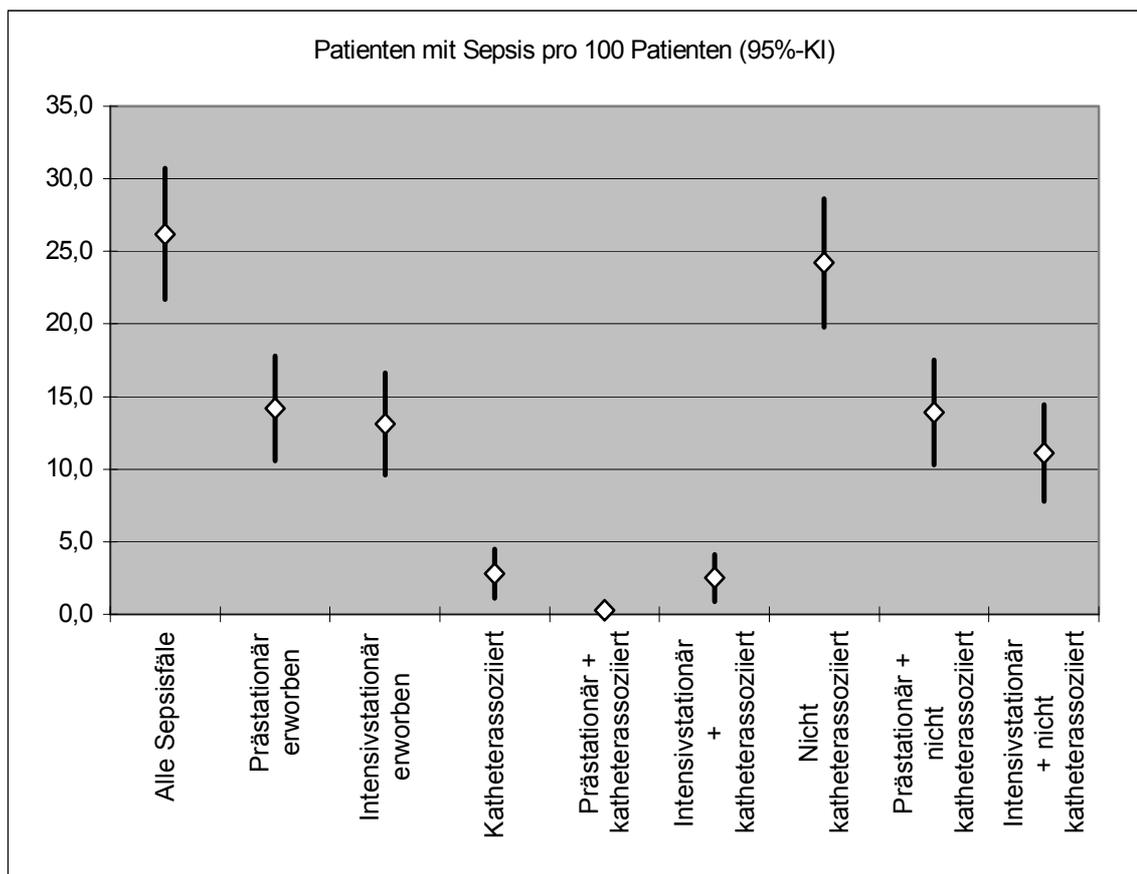


Abbildung 31: Kumulative Inzidenz aller Patienten mit Sepsis

¹⁶ siehe Tabelle 20 im Anhang

5.2.2 Inzidenzdichte

Insgesamt wurden 19,3 (KI 14,2-24,2) Septikämien pro 1000 Patiententage unter Risiko intensivstationär erworben. Eine Assoziation mit zentralvenösen Kathetern wurde bei gerade 2,8 (KI 0,9-4,7) intensivstationär erworbenen Septikämien pro 1000 Patiententage diagnostiziert. Dagegen wurden 15,7 (KI 11,2-20,2) intensivstationär erworbene Septikämien pro 1000 Patiententage nicht katheterassoziiert erworben.¹⁷

5.2.3 Maßnahmenassoziierte Inzidenzdichte

Assoziiert mit zentralvenös gelegenen Kathetern waren insgesamt 2,9 (KI 1,0-4,8) intensivstationär erworbene Sepsisfälle pro 1000 Kathetertage.¹⁸

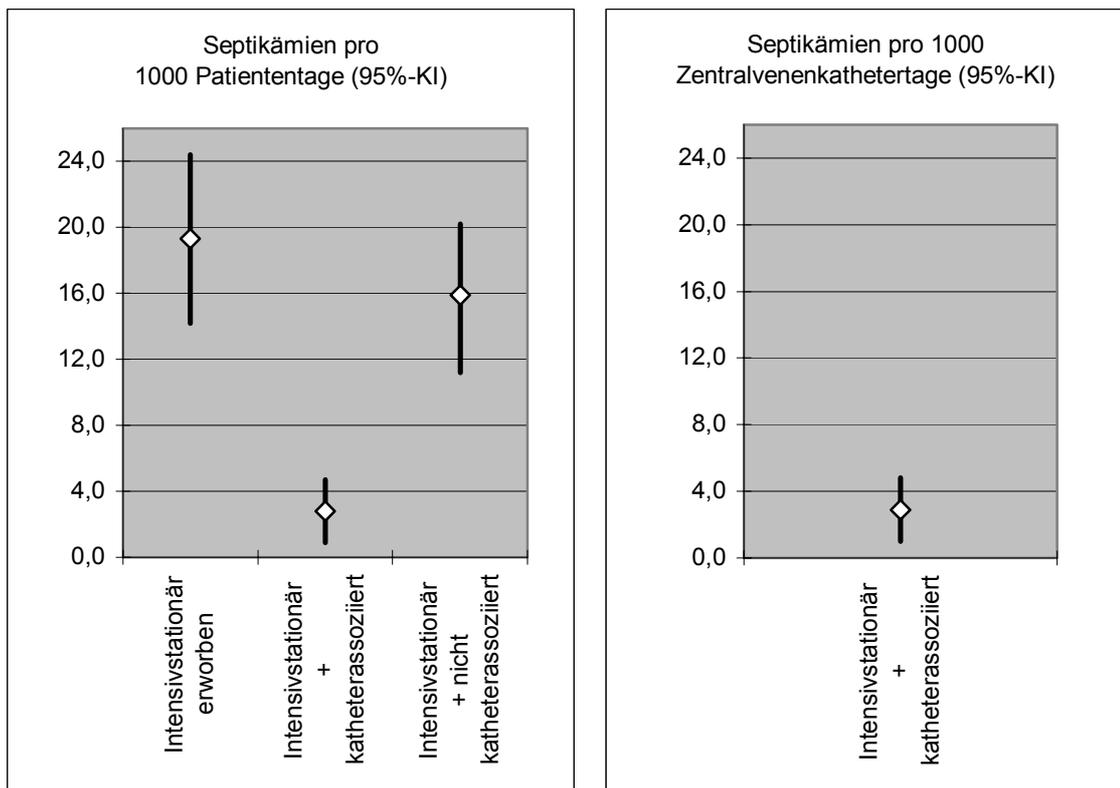


Abbildung 32: Inzidenzdichte sowie maßnahmenassoziierte Inzidenzdichte der intensivstationär erworbenen Septikämien

¹⁷ siehe Tabelle 21 im Anhang

¹⁸ siehe Tabelle 22 im Anhang

IV Diskussion

1 *Warum risikospezifische Infektionsraten?*

Eine alleinige longitudinale Betrachtungsweise der eigenen Infektionsraten liefert nicht genügend Möglichkeiten, Probleme bezüglich hoher Infektionsraten zu erkennen. Es ist wichtig, das endemische Niveau mit denen anderer Intensivstationen zu vergleichen. Eine Vergleichbarkeit ist jedoch bei Anwendung verschiedener Methoden kaum gegeben. Wie in einer großen französischen prospektiven Studie von Legras et al. (69) 1998 herausgestellt wurde, eignen sich Prävalenz- und einfache kumulative Inzidenzraten im Allgemeinen nicht für Gegenüberstellungen. Es sind Vergleichsdaten erforderlich, die nach denselben standardisierten Methoden erfasst wurden wie die eigenen Daten. Aufgrund nationaler Unterschiede sollte es sich hierbei idealerweise um die Zahlen einer nationalen Datenbank handeln. Beispielhaft ist einleitend bereits das 'NNIS'-System der USA genannt worden. Auch andere Länder wie Frankreich, Kanada und Belgien haben eine solche Datenbank bereits etabliert. In Deutschland befindet sich mit dem 'KISS'-Projekt (45) seit Januar 1997 eine solche nationale Referenzdatenbank im Aufbau.

Seit 1987, als das 'NNIS'-System begann, partizipierende Kliniken über ihre maßnahmenassoziierten Infektionsraten zu informieren, konnte eine jährliche Reduktion der durchschnittlichen Häufigkeit maßnahmenassoziiierter Infektionen von 7-10% auf den Intensivstationen der beteiligten Kliniken beobachtet werden. Auf keiner der beteiligten Intensivstationen war ein Ansteigen der Infektionsraten festzustellen (70). Auch Gaynes et al. (44) berichteten 1991, daß einzelne Kliniken, welche sich im 'NNIS'-System bezüglich ihrer Infektionsraten als Außenseiter erkannten, in der Lage waren, diese durch Analyse möglicher Ursachen deutlich zu senken.

Als erste Referenzstudie, auf welche sich viele Veröffentlichungen dieses Thema betreffend beziehen, darf die Arbeit von Jarvis et al. (57) von 1991 angesehen werden, in welcher sehr detailliert der Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen Infektionsraten kumulative Inzidenz, Inzidenzdichte in bezug auf Patiententage und maßnahmenassoziierte Inzidenzdichte in bezug auf Maßnahmentage dargestellt wird. Werden Infektionsraten auf die Anzahl der Patienten bezogen (kumulative Inzidenz), so besteht eine starke Korrelation mit der Behandlungsdauer. Wenn man diese Behand-

lungsdauer kontrollieren möchte, indem man die Infektionsrate auf Patiententage bezieht (Inzidenzdichte), so verringert sich zwar diese Korrelation, sie ist aber noch deutlich signifikant. Eine weitere stark positive Korrelation besteht nun aber zum äußerst wichtigen extrinsischen Risiko durch invasive Maßnahmen (z.B. Beatmung, Zentralvenenkatheter). So kann man Infektionsraten, bezogen auf Maßnahmentage, sowohl mit der Behandlungsdauer der Patienten als auch mit dem Gebrauch invasiver Maßnahmen in Abhängigkeit setzen. Anschaulich wird in besagter Studie von Jarvis et al. dargestellt, wie sich die Rangfolge von im Vergleich stehenden Kliniken bezüglich der Infektionsraten ändert, wenn man die Patienten-basierte kumulative Inzidenz der maßnahmenassoziierten Inzidenzdichte gegenüberstellt. Entscheidend für diesen 'shift' ist die Anwendungsrate. So kann trotz einer im Vergleich hohen kumulativen Inzidenz durch eine ebenfalls hohe Anwendungsrate die maßnahmenassoziierte Inzidenzdichte auf durchschnittlichem Niveau liegen. Andererseits kann einer Klinik, deren kumulative Inzidenz durchschnittlich ausfällt, durch eine niedrige Anwendungsrate eine hohe maßnahmenassoziierte Infektionsrate anhaften. Demzufolge sollten sowohl die maßnahmenassoziierte Infektionsrate, als auch die Anwendungsrate immer zusammen betrachtet werden. Auch empfehlen die Autoren, Infektionsraten nach bestimmten Typen von Intensivstationen zu trennen. So sollten Daten von internistischen, chirurgischen und pädiatrischen Intensivstationen möglichst nicht miteinander vermischt werden. Diese Anregungen wurden in dieser Arbeit weitestgehend umgesetzt. Auch in dem erstmals von Geffers et al. (45) im Jahre 2000 vorgestellten 'KISS'-Projekt findet sich eine identische Arbeitsweise.

2 Eigene Studienergebnisse

Da im Rahmen dieser Studie drei verschiedene statistische Methoden zur Berechnung der Infektionsraten verwendet wurden, ist es auch möglich, diese mit den Ergebnissen ähnlich angelegter Studien zu vergleichen. Prästationär bzw. ambulant erworbene Infektionen stellen keine Komplikation für den stationären Bereich dar. Daher findet man in der Literatur so gut wie keine Daten über prästationär erworbene Infektionen. Auch in dieser Arbeit wurden die prästationär erworbenen Infektionen zwar der Vollständigkeit halber dokumentiert. Der Schwerpunkt der folgenden Diskussion liegt jedoch gezielt auf den intensivstationär erworbenen Infektionen.

Bei Studien älteren Datums werden die Infektionsdefinitionen eher allgemein gehalten und nicht klar definiert. So wird häufig nur von pulmonalen Infekten oder Atemwegsinfektionen gesprochen, ohne die Pneumonie als eigenständige Infektion abzugrenzen. Auch wenn von unteren Atemwegsinfektionen die Rede ist, so ist zumeist nicht zu erkennen, ob die einfache Bronchitis hinzugerechnet oder zu den oberen Atemwegsinfektionen gezählt wird. Analog wird bezüglich der Definitionsweise der Sepsis bei älteren Studien oft nur der Begriff der Bakteriämie oder Infektion der Blutwege angegeben. Eine klare Definition der Sepsis findet man eher bei Studien der letzten Jahre. Ähnlich verhält es sich mit den maßnahmenassoziierten Infektionen. Die beatmungsassoziierte Pneumonie und katheterassoziierte Sepsis werden eher in späteren Studien eindeutig definiert. Auf diese Problematik wird noch ausführlich in Kapitel 3 eingegangen.

2.1 Anwendungsraten

Maßnahmenspezifische Anwendungsraten finden sich in der Literatur erst nach 1997 und leider heute noch nur vereinzelt.

2.1.1 Beatmung über einen künstlichen Atemweg

Scott et al. (97) nannten 1997 Anwendungsraten von 16,7 bis 57,1%. Später wurden von Legras et al. (69) in 1998 und von Geffers et al. (45) in 2000 im Rahmen der 'KISS'-Studie Anwendungsraten von 32,6 bis 62,6% angegeben. In der Arbeit von Simsek et al. (99) aus dem Jahr 2001 fand sich auf einer Herz-/Thoraxchirurgischen postoperativen Intensivstation eine Beatmungsrate von lediglich 10%.

Unsere Anwendungsrate von 79,0% liegt deutlich über diesen Maßzahlen. Diese Abweichung ist anhand des gewählten Studienansatzes nicht zu klären, zeigt jedoch die

deutlich invasivere Behandlung unseres Patientenkollektives mit dem Risikofaktor künstliche Beatmung. Einen Einfluß übt eventuell der hohe Anteil von abdominalchirurgischen und neurochirurgischen Notfall-Operationen im Patientenkollektiv aus, nach welchen Patienten gehäuft nachbeatmet werden.

2.1.2 Verwendung zentralvenöser Katheter

Scott et al. (97) nannten 1997 Anwendungsraten von 12,9 bis 70,0%, je nach Art der Intensivstation. Gowardman et al. (48) in 1998 und Gastmeier et al. (43) in 1999 beschrieben einander sehr ähnliche Anwendungsraten von 81,5% bzw. 82,2%. In der Studie von Legras et al. (69) von 1998 lag die Anwendungsrate dagegen deutlich niedriger mit 44,6%. In den Daten der 'KISS'-Studie (45) bewegten sich die Anwendungsraten zwischen 77,4 und 85,8%. Lediglich auf den internistischen Intensivstationen fand sich eine durchschnittliche Anwendungsrate für Zentralvenenkatheter von nur 48,5%. Yoo et al. (122) beschrieben 2001 eine ZVK-Anwendungsrate von 61,1 bis 68,2%.

Unsere Anwendungsrate von 97,6% liegt sehr deutlich über diesen Maßzahlen. Wie beim Faktor Beatmung zeigt sich offenkundig eine invasivere Behandlung mit Zentralvenenkathetern, ohne eine genaue Ursache dafür nennen zu können. Die hohen Anwendungsraten deuten jedoch auf ein krankes Patientenkollektiv hin, welches nach Beendigung der invasiven Maßnahmen in kurzer Zeit die Intensivstation verläßt.

Da sich bei den maßnahmenassoziierten Infektionsraten Häufigkeiten auf eine Risikozeit beziehen, sollte eigentlich jeder reelle Kathetertag in diese Rechnung einfließen. Auf den an dieser Studie beteiligten Intensivstationen wurden oft mehrere Zentralvenenkatheter gleichzeitig verwendet (z.B. Multi-Lumen-ZVK und Pulmonalkatheter). Jeder Katheter für sich ist ein Risikofaktor zum Erwerb einer katheterassoziierten Infektion. Zählt man jeden Kathetertag, kommen an einem Patiententag mehrere Kathetertage zusammen. Die Anwendungsrate läge so um ein Vielfaches höher, in dieser Studie sogar knapp über 200%. Daher verdoppelt sich theoretisch zwar mit zwei gleichzeitig liegenden ZVK das Risiko, spricht auch die Risikozeit. Jedoch kann an einem Patiententag nur eine katheterassoziierte Infektion erworben bzw. diagnostiziert werden. Somit kann der Katheterzeit nur die Summe der Patiententage mit mindestens einem ZVK zugrunde gelegt werden. Diesen Weg sind sämtliche genannten Vergleichstudien gegangen. Beim Risikofaktor 'Beatmung' stellt sich ein solches Problem nicht.

2.2 Pneumonie

2.2.1 Kumulative Inzidenz

Im Rahmen einer prospektiven, über 4 Jahre angelegten Studie kamen Daschner et al. (66) bereits im Jahre 1982 auf eine Häufigkeit von 6,4% nosokomialen Pneumonien. Davon liegt unsere Infektionsrate von 5,0% (KI 2,7-7,3) intensivstationär erworbenen Pneumonien nicht weit entfernt. Allerdings nennen die Autoren keine Definitionskriterien für die beobachteten Infektionen.

Zwei Studien aus dem Jahr 1998 beziehen sich auf die beatmungsassoziierte Pneumonie. Legras et al. (69) beobachteten 9,6% beatmungsassoziierte Pneumonien, George et al. (46) 7,8% (KI 5,4-11,3) beatmungsassoziierte Pneumonien. Demgegenüber liegt unsere Rate von 3,6% (KI 1,7-5,5) beatmungsassoziierten Pneumonien deutlich niedriger. Bei Legras et al. gingen in die Berechnung der Infektionsraten sowohl definitiv gesicherte (u.a. Mikrobiologie aus BAL gefordert) als auch wahrscheinliche, nur nach klinischen Kriterien (z.B. nur eitriges Sputum, keine Mikrobiologie gefordert) beurteilte Infektionen ein. George et al. verwendeten ähnlich strenge Kriterien wie bei der definitiv gesicherten Pneumonie von Legras et al.. Da unsere Definition der beatmungsassoziierten Pneumonie bezüglich der Mikrobiologie lediglich pathogene Erreger aus dem Trachealsekret forderte, wir also "weichere" Kriterien mit relativ hoher Sensitivität aber geringerer Spezifität zugrunde legten, ist gerade unsere niedrigere Infektionsrate offensichtlich nicht durch Definitionsunterschiede zu erklären. Darauf wird in Kapitel 3.1.2 noch genauer eingegangen. Scott et al. (97) gaben 1997 eine durchschnittliche kumulative Inzidenz von 1,7% beatmungsassoziierten Pneumonien an. Dieses Ergebnis von 'NNIS'-Patienten der Jahre 1990-1995 liegt dagegen deutlich unter unserer Infektionsrate.

Studien der letzten Jahre (30,87,121) nannten Infektionsraten von 11,7 bis 88% bezüglich intensivstationär erworbener Pneumonien. Zumeist wurden die Infektionsdiagnosen der 'CDC' verwendet. Rosenthal et al. (94) gaben in 2003 für beatmungsassoziierte, ebenfalls nach 'CDC' gesicherte Pneumonien eine Häufigkeit von 25% an. Unsere Infektionsraten liegen deutlich unter diesen Ergebnissen.

Weitere Studien (28,53,74,82,86,101,108) mit der kumulativen Inzidenz als Infektionsrate bezogen sich nur allgemein auf Atemwegsinfekte, die Infektionsraten lagen zwischen 6% und 24,3% respiratorischer Infektionen. Eine Vergleichbarkeit ist durch die Definitionsproblematik nicht gegeben.

2.2.2 Inzidenzdichte

Auf den Nenner der Patiententage bezogen sich in den letzten Jahren nur wenige Studien mit konkreten Infektionsraten.

Scott et al. (97) beschrieben 1997 Infektionsraten von 962273 Patienten mit einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 3,5 Tagen, errechnet per Datenstratifizierung von 'NNIS'-assoziierten Kliniken aus dem Zeitraum Januar 1990 bis April 1995. Genaue Infektionsdefinitionen wurden nicht genannt. Diese Daten wurden getrennt nach Typ der Intensivstation angegeben. So lag die Inzidenzdichte auf internistisch/chirurgischen Intensivstationen bei 4,6 beatmungsassoziierten Pneumonien pro 1000 Patiententage, auf chirurgischen Intensivstationen bei 6,9 beatmungsassoziierten Pneumonien pro 1000 Patiententage, auf neurochirurgischen Intensivstationen bei 7,6 beatmungsassoziierten Pneumonien pro 1000 Patiententage, auf traumatologischen Intensivstationen bei 9,8 beatmungsassoziierten Pneumonien pro 1000 Patiententage, auf kardiologischen Intensivstationen bei gerade einmal 1,7 beatmungsassoziierten Pneumonien pro 1000 Patiententage.

Unsere Rate von 4,5 (KI 2,1-6,9) beatmungsassoziierten Pneumonien pro 1000 Patiententage liegt in der Nähe der von Scott veröffentlichten 'NNIS'-Ergebnisse. Vergleicht man die Angaben der Behandlungsdauer, so liegt unserer Mittelwert von 9,1 Behandlungstagen um mehr als das doppelte über dem Mittelwert der 'NNIS'-Intensivpatienten von 3,5 Behandlungstagen. Erkennbar ist ein 'shift' von einer höheren kumulativen Inzidenz, welche im vorherigen Abschnitt bereits genannt wurde, zu einer Inzidenzdichte auf ähnlichem Niveau durch eine längere Behandlungsdauer auf unseren Intensivtherapiestationen.

George et al. (46) errechneten 1998 bei 358 Patienten eine Rate von 12,5 (KI 8,7-18,1) beatmungsassoziierten Pneumonien pro 1000 Patiententage. Voraussetzung zur Pneumoniedefinition waren bei dieser Studie quantitative Kulturen aus bronchoskopisch gewonnenen Materialien. Zu erwarten wäre demnach eine niedrigere Inzidenz aufgrund der höheren Spezifität (siehe dazu die Erläuterungen in Kapitel 3.1.2) Unsere Infektionsrate liegt jedoch deutlich unter diesem Ergebnis. Eine genaue Ursache ist mit den gewählten Methoden nicht zu analysieren, siehe jedoch die Erläuterungen zu SDD im nächsten Abschnitt.

2.2.3 Maßnahmenassoziierte Inzidenzdichte

Bezüglich dieses Häufigkeitsmaßes sind mittlerweile einige Studien veröffentlicht worden (23,30,45,46,57,69,87,94,97,99). Insbesondere in den letzten Jahren hat dessen Verwendung zugenommen. Zumeist ist die Definition der beatmungsassoziierten Pneumonie nach klaren Kriterien gefaßt. Am Ende dieses Abschnitts sind die Ergebnisse der Vergleichsstudien zusammengefasst. Die Infektionsraten der angegebenen Studien liegen zwischen 6,0 und 50,9 beatmungsassoziierten Pneumonien pro 1000 Beatmungstage. Damit liegt unsere Infektionsrate von 5,8 (KI 2,8-8,8) beatmungsassoziierten Pneumonien pro 1000 Beatmungstage deutlich am unteren Ende diesen Zahlen.

Im Vergleich mit den Ergebnissen von Scott et al. (97) ist wiederum eine interessante Verschiebung der Infektionsraten durch den Einfluß des Nenners zu bemerken. Lag unsere kumulative Inzidenz noch deutlich über den Ergebnissen von Scott, die Inzidenzdichte auf ähnlichem Niveau, so liegt unsere maßnahmenassoziierte Inzidenzdichte der ventilationsassoziierten Pneumonien deutlich unter den von Scott et al. beschriebenen 'NNIS'-Ergebnissen von 6,0 bis 22,2 beatmungsassoziierten Pneumonien pro 1000 Beatmungstage. Vergleicht man die Anwendungsrate, so liegt unsere Beatmungsrate von 79,0% deutlich über den von Scott genannten Anwendungsrate von 16,7 bis 57,1%. Gerade die unseren Intensivstationen vergleichbaren chirurgischen und neurochirurgischen Abteilungen zeigten deutlich höhere Infektionsraten von über 15 beatmungsassoziierten Pneumonien pro 1000 Beatmungstage. Die Beatmungsrate lagen in diesen Fällen unter 50%.

Beachtenswert sind auch Verschiebungen innerhalb der 'Scott'-Daten. So belegten die kardiologischen Intensivstationen mit einer kumulativen Inzidenz von lediglich 0,5% sowie einer Inzidenzdichte von 1,7 beatmungsassoziierten Pneumonien pro 1000 Patiententage zunächst deutlich den ersten Rang. Bei einer sehr niedrigen Beatmungsrate von nur 17,1% entsprach die maßnahmenassoziierte Inzidenzdichte dagegen 9,6 beatmungsassoziierten Pneumonien pro 1000 Beatmungstage, was nur noch einer durchschnittlichen vierten Position entsprach.

Auch im Vergleich zu den ersten Ergebnissen der deutschen 'KISS'-Studie (45), deren Häufigkeiten zwischen 8,9 und 13,3 beatmungsassoziierten Pneumonien pro 1000 Beatmungstage angegeben werden, liegen unsere Infektionsraten deutlich niedriger. Dieses Ergebnis könnte man wiederum mit unserer deutlich höheren Anwendungsrate erklären.

Alle Patienten dieser Studie erhielten eine selektive Darmdekontamination (SDD) nach dem PTA-Regime. Dieses richtet sich speziell gegen die oropharyngeale Besiedlung von Intensivpatienten mit fakultativ pathogenen Erregern, welche normalerweise innerhalb der ersten Tage stattfindet. Diese Keime, insbesondere aerobe gramnegative Stäbchenbakterien und Pilze, sind über den Mechanismus der Aspiration für sekundär endogen erworbene Pneumonien verantwortlich zu machen (106). Dieser Infektionsweg wird laut van Saene et al. (109) in durchschnittlich 35% aller intensivstationär erworbenen Pneumonien besprochen. Führt der Patient bestimmte fakultativ pathogene Keime bereits bei Aufnahme mit sich, so wird eine auf diese Besiedlung zurückzuführende Pneumonie als primär endogen erworben bezeichnet. Ohne präventive Maßnahmen führt dieser Infektionsweg zu durchschnittlich 50% aller Pneumonien auf Intensivstationen. Die dabei gehäuft vorkommenden "ambulanten" Keime (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* sowie *Staphylococcus aureus*) können durch die parenterale Antibiose mit Cefotaxim, wie auch in dieser Studie durchgeführt, innerhalb der ersten Tage eradiziert werden. Somit ist man theoretisch in der Lage, mit der Kombination PTA-Regime + parenterales Cephalosporin-Antibiotikum 85% aller intensivstationär erworbenen Pneumonien zu vermeiden. In Einzelfällen gelingt dies jedoch nicht. Gerade *Pseudomonas aeruginosa*, aber auch *Staphylococcus aureus* entzieht sich mitunter der Eradikation (63,109). Exogene Infektionen, z.B. über kontaminierte Beatmungsgeräte und Hände des Personals, machen die übrigen 15% aller intensivstationär erworbenen Pneumonien aus (109). Dieser Infektionsweg ist durch SDD zumeist nicht zu beeinflussen. Vielmehr sind hohe Hygienestandards in der Dekontamination von Beatmungsgeräten und -schläuchen, im aseptischen Umgang mit denselben sowie in der Händedesinfektion maßgeblich, um diesen Infektionsweg zu kontrollieren.

In der Meta-Analyse der 'Selective Decontamination of the Digestive Tract Trialists' Collaborative Group' (98) von 1993 wurden 22 Arbeiten über SDD mit über 4000 Patienten verglichen. Laut der Zusammenfassung dieser Arbeit sei SDD in der Lage, die Inzidenz von Infektionen des Respirationstraktes um 63% zu senken. Auch die Meta-Analyse von Kollef et al. (63) von 1994 kommt zu dem Schluß, daß durch SDD die Häufigkeit von Pneumonien unter Intensivpatienten signifikant gesenkt werden könne. In der Arbeit von Parra Moreno et al. (88) aus dem Jahr 2002 wurden risikospezifische Infektionsraten beatmungsassoziierter Pneumoniefälle einer über zwei Jahre angelegten spanischen Studie jeweils ohne und mit SDD verglichen. So ergab sich im Zeitraum von Oktober 1997 bis September 1998 ohne Anwendung von SDD eine Häufigkeit von

12,38 beatmungsassoziierten Pneumonien pro 1000 Beatmungstage. Im Zeitraum von Oktober 1998 bis September 1999 konnte unter Anwendung von SDD eine Reduktion der Infektionshäufigkeit auf 3,64 beatmungsassoziierte Pneumonien pro 1000 Beatmungstage registriert werden. Nebenbei bemerkt fand sich außerdem kein signifikanter Anstieg von multiresistenten Erregern unter SDD-Anwendung. Somit spricht einiges dafür, daß SDD auch auf den an dieser Studie beteiligten Intensivstationen die vergleichbar niedrige Rate beatmungsassoziiierter Pneumonien beeinflusste.

Tabelle 7: Vergleichsstudien über beatmungsassoziierte Pneumonie (Infektionsraten pro 1000 Beatmungstage, Anwendungsrate in Prozent)

Autor	Jahr	Infektionskriterien	Typ Intensivstation	Infektionsrate	Anwendungsrate
Jarvis et al. (57)	1991	CDC-/NNIS-Kriterien	Kardiologisch/internistisch Internistisch/chirurgisch	12,8 17,6	Ø
Scott et al. (97)	1997	CDC-/NNIS-Kriterien	66% internistisch und/oder chirurgisch	6,0 - 22,2	16,7-57,1
Legras et al. (69)	1998	Gesichert: PSB, BAL, Histologie, Radiologie Wahrscheinlich: Klinik, eitriges Sputum,	Internistisch/interdisziplinär	9,4	62,6
George et al. (46)	1998	PSB, BAL, Histologie, Radiologie	Internistisch	20,5 (KI 14,1-29,9)	Ø
Cokk et al. (23)	1998	PSB, BAL, Klinik	Unbekannt	14,8	Ø
Geffers et al. (45)	2000	CDC-/NNIS-Kriterien	Interdisziplinär	10,5	46,3
			Internistisch	8,9	32,6
			Chirurgisch	13,3	48,8
			Neurochirurgisch	12,0	50,3

Autor	Jahr	Infektionskriterien	Typ Intensivstation	Infektionsrate	Anwendungsrate
Dettenkofer et al. (30)	2001	CDC-/NNIS-Kriterien	Neurologisch	20,4	Ø
Simsek et al.(99)	2001	CDC-Kriterien, Trachealsekret (quantitativ)	Herzchirurgisch	16,4	10,0
Rosenthal et al. (94)	2003	CDC-/NNIS-Kriterien	Internistisch/chirurgisch	50,9	Ø
Orsi et al. (87)	2003	CDC-/NNIS-Kriterien	Unbekannt	11,6-24,6	Ø

2.3 Sepsis

2.3.1 Kumulative Inzidenz

Daschner et al. (28) gaben 1982 eine Häufigkeit von 5,5% nosokomial erworbenen Septikämien an, ohne Hinweis auf Infektionskriterien. Hartenauer et al. (53) errechneten während einer prospektiven Erhebung von 1980-1984 eine Rate von 8,7% nosokomial erworbenen Septikämien sowie 6,7% nosokomial erworbenen ZVK-assoziierten Infektionen, ebenfalls ohne genaue Diagnosekriterien anzugeben. Von Mackay et al. (74) wurde eine Rate von 5,2% nosokomial erworbenen Septikämien angegeben. Auch bei dieser Untersuchung aus dem Jahre 1984 wurden keine Diagnosekriterien genannt. Andere Studien (82,86,101,108) bezogen sich lediglich auf Bakteriämien oder nur auf 'Infektionen der Blutwege', so daß eine Vergleichbarkeit kaum gegeben ist. Hier lagen die Infektionsraten zwischen 3,68% und 16%.

Unsere Rate von 13,1% (KI 9,6-16,6) intensivstationär erworbenen Septikämien liegt zwar deutlich über den erstgenannten Zahlen, eine sinnvolle Gegenüberstellung der Ergebnisse mit älteren Vergleichsstudien ist aufgrund dort fehlender Infektionsdefinitionen kaum möglich. In neueren Arbeiten (30,68,87) wurden sehr differierende Sepsisraten von 1,4 bis zu 42% angegeben. Unsere im Vergleich hohe kumulative Inzidenz der intensivstationär erworbenen Sepsis mag durch die in dieser Studie eher unspezifische Sepsis-Definition begründet sein. Darauf wird in Kapitel 3.2 noch genauer eingegangen.

Aus den 'NNIS'-Daten von Scott et al. (97) aus den Jahren 1990-1995 ergibt sich eine durchschnittliche kumulative Inzidenz von 1,0% katheterassoziierten Septikämien. Auch dieses Ergebnis liegt wie schon bei der beatmungsassoziierten Pneumonie deutlich unter unserer Rate von 2,5% katheterassoziierten Septikämien.

Rosenthal et al. (94) erwähnten in 2003 eine kumulative Inzidenz katheterassoziiierter Septikämien von 32%. Dieses Ergebnis einer argentinischen Studie kann vielleicht für besondere infektiologische Probleme in Entwicklungsländern stehen, ein Vergleich mit unseren Daten erscheint nicht sinnvoll.

2.3.2 Inzidenzdichte

Sehr wenige Studien bezogen bisher ihre Infektionsraten auf den Nenner Patiententage. Laupland et al. (68) gaben 2002 eine Inzidenzdichte von 5,2 intensivstationär erworbenen Septikämien pro 1000 Patiententage an. Genaue Infektionsdefinitionen wurden nicht genannt. Auch findet sich keine Angabe zur durchschnittlichen Behandlungsdauer. Unsere Rate von 19,3 intensivstationär erworbenen Septikämien liegt deutlich über diesem Ergebnis, ein Vergleich erscheint schwierig.

Scott et al. (97) berechneten 1997 unter den 962273 'NNIS'-Patienten der Jahre 1990-1995 eine durchschnittliche Infektionsrate von 2,8 katheterassozierten Septikämien pro 1000 Patiententage. Dabei variierten die Ergebnisse je nach betrachteter Intensivstation. So lag die Inzidenzdichte auf internistisch/chirurgischen Intensivstationen bei 2,2 katheterassozierten Septikämien pro 1000 Patiententage, auf neurochirurgischen Intensivstationen bei 2,6 katheterassozierten Septikämien pro 1000 Patiententage, auf chirurgischen Intensivstationen bei 3,6 katheterassozierten Septikämien pro 1000 Patiententage. Auf traumatologischen Intensivstationen lag die Rate am höchsten mit 4,8 katheterassozierten Septikämien pro 1000 Patiententage, auf kardiologischen Intensivstationen bei nur 1,3 katheterassozierten Septikämien pro 1000 Patiententage.

Cookson et al. (24) beschrieben 1998 abhängig vom Typ der Intensivstation eine Rate von 1,6 bis 5,9 katheterassozierten Septikämien pro 1000 Patiententage, wobei erstere für neurochirurgische und letztere für internistische Intensivstationen errechnet wurden. Dazwischen lagen die Häufigkeiten für hämatologische, kardiologische sowie chirurgische Intensivstationen und für Transplantationseinheiten.

Die von uns errechnete Rate von 2,8 (KI 0,9-4,7) katheterassozierten Septikämien pro 1000 Patiententage liegt auf sehr ähnlichem Niveau bezüglich der Ergebnisse in den letztgenannten Vergleichsstudien. Auch ist gegenüber den Scott-Daten wie schon bei der beatmungsassozierten Pneumonie der 'shift' durch unsere längere Behandlungsdauer zu erkennen. Lagen wir mit unseren Ergebnissen der kumulativen Inzidenz noch deutlich über den Vergleichsdaten, so haben wir bei der Inzidenzdichte gleichgezogen.

2.3.3 Maßnahmenassoziierte Inzidenzdichte

Bezüglich der katheterassoziierten Sepsis sind in den letzten Jahren zunehmend Studien erschienen (30,43,45,48,57,69,78,87,94,97,122,123), welche dieses Häufigkeitsmaß verwenden. Die Infektionsdefinitionen lehnen sich zumeist an die Empfehlungen der 'CDC' (36) bzw. des 'NNIS'-Systems (57) an. Einzig in der Arbeit von Yoo et al. (122) aus dem Jahr 2001 wurde explizit erwähnt, daß die im Jahr 1996 ergänzten 'CDC'-Definitionen des 'HICPAC' (83) für die katheterassoziierte Sepsis verwendet wurden. Ob auch weitere Studien der letzten Jahre so handelten, oder ob 'nur' die oft zitierten 'CDC'-Definitionen von 1988 Bestandteil der Diagnostik waren, konnte zumeist nicht entnommen werden. Daneben sind bei einigen neueren Studien noch die Kriterien des Septischen Syndroms bzw. der bakteriämischen katheterassoziierten Sepsis, wie bereits 1987 von Brun-Buisson et al. (16) veröffentlicht, verbreitet. Auf die genauen Definitionen wird in Kapitel 3.1.1 eingegangen.

Am Ende dieses Abschnitts sind die Ergebnisse der Vergleichsstudien in Tabellenform zusammengefasst. Die Infektionsraten bewegen sich in den angegebenen Studien zwischen 1,0 und 19,2 katheterassoziierten Septikämien pro 1000 Kathetertage. Die von uns errechnete Infektionsrate von 2,9 (KI 1,0-4,8) katheterassoziierten Septikämien pro 1000 Kathetertage liegt deutlich im unteren Bereich dieser Ergebnisse. Dabei muß man allerdings, wie in den folgenden Abschnitten dargestellt, differenzieren.

Jarvis et al. (57) veröffentlichten 1991 'NNIS'-Daten, welche von 1986 bis 1990 164572 Patienten einschlossen. Maßnahmenassoziierte Infektionsraten wurden getrennt nach Typ der Intensivstation angegeben. Dabei differierten die Ergebnisse von 2,1 katheterassoziierten Septikämien pro 1000 Kathetertage auf pulmonologischen Intensivstationen bis zu 30,2 katheterassoziierten Septikämien pro 1000 Kathetertage auf Verbrennungsstationen. Auf neurochirurgischen Intensivstationen wurden 4,5 katheterassoziierte Septikämien pro 1000 Kathetertage registriert, auf chirurgischen Intensivstationen 5,8 katheterassoziierte Septikämien pro 1000 Kathetertage, auf kardiologischen Intensivstationen 7,0 katheterassoziierte Septikämien pro 1000 Kathetertage. Die Ergebnisse der vergleichbaren Intensivstationen liegen damit deutlich über unserer Infektionsrate. Genaue Angaben der Anwendungsraten fanden sich nicht. Der Median der Behandlungsdauer wurde allerdings mit 5,6 Tagen angegeben. Deutlich wurde dennoch in

dieser Arbeit erstmals der Einfluß der Risikofaktoren Behandlungsdauer und Katheterliegezeit auf die unterschiedlichen Infektionsraten und insbesondere auf die mögliche Verschiebung innerhalb einer Rangfolge dargelegt

Bezüglich der 'NNIS'-Daten von Scott et al. (97) zeigt sich ein weiteres Mal die Verschiebung der Rangfolge durch unterschiedliche Anwendungsraten. Nachdem unsere kumulative Inzidenz noch deutlich über den Ergebnissen von Scott lag, die Inzidenzdichte bereits auf so gut wie demselben Niveau, liegen die 'NNIS'-Raten von 4,9 bis 15,6 katheterassoziierten Septikämien pro 1000 Kathetertage deutlich über unserem Ergebnis. Auch diesmal liegen die Anwendungsraten mit 12,9 bis 70,0% deutlich unter unserer Anwendungsrate von 97,6%. Betreffend der katheterassoziierten Sepsis ist auch innerhalb der Daten von Scott wie schon bei der beatmungsassoziierten Pneumonie eine Verschiebung der Rangfolgen zu bemerken. So lagen pulmonologische Intensivstationen bezüglich der kumulativen Inzidenz auf Rang 3 im Gesamtvergleich der verschiedenen Intensivstation. Bei einer recht langen durchschnittlichen Behandlungsdauer von 8,8 Tagen besetzten diese Intensivstationen bei der Inzidenzdichte den ersten Platz, um dann durch die sehr niedrige ZVK-Anwendungsrate von nur 12,9% wieder auf den vierten Rang hinsichtlich der maßnahmenassoziierten Inzidenzdichte zu rutschen. Dagegen konnten sich internistisch/chirurgische Intensivstationen von Rang 3 bei der Inzidenzdichte angesichts einer Anwendungsrate von immerhin 45,7% auf Rang 1 der maßnahmenassoziierten Inzidenzdichte wiederfinden.

In der Arbeit von Legras et al. (69) aus dem Jahr 1998 sind die Infektionsdefinitionen nicht sehr streng gefaßt. Sowohl nach Brun-Buisson gesicherte als auch wahrscheinliche katheterassoziierte Septikämien wurden zusammengefaßt beurteilt. Die angegebene Infektionsrate von 3,8 katheterassoziierten Septikämien pro 1000 Kathetertage liegt ebenfalls über unseren Ergebnissen. Auch hier liegt die Anwendungsrate mit 44,6% deutlich unter unserer Rate. Gowardman et al. (48) nannten 1998 4,2 katheterassoziierte Septikämien pro 1000 Kathetertage, lagen damit deutlich über unserer Infektionsrate. Die angegebene Anwendungsrate von 81,5% liegt zwar relativ hoch, jedoch noch unter unserer Maßzahl.

Gastmeier et al. (43) veröffentlichten 1999 eine Arbeit, in welcher einerseits Ergebnisse der deutschen Prävalenz-Studie 'NIDEP' (95), andererseits Inzidenzdaten aus dem Jahr 1997 des 'KISS'-Projektes vorgestellt wurden. Die angegebene Infektionsrate von 2,2 katheterassoziierten Septikämien pro 1000 Kathetertage liegt nicht weit entfernt von unserem Ergebnis. Unsere Anwendungsrate liegt noch über der von Gastmeier

angegebenen Maßzahl von 82,2%. Die im Jahr 2000 von Geffers et al. vorgestellten Daten aus dem 'KISS'-Projekt (45) liefern Infektionsraten von 1,0 bis 2,1 katheterassoziierten Septikämien pro 1000 Kathetertagen. Diese liegen auf tendenziell niedrigerem Niveau als unsere Infektionsrate. Unsere Anwendungsrate liegt abermals über den angegebenen Zahlen von 48,5 bis 85,8%.

Von Dettenhofer et al. (30) wurden im Jahr 2001 Ergebnisse einer neurologischen Intensivstation des Universitätsklinikums Freiburg veröffentlicht. Die angegebene Rate von 1,9 katheterassoziierten Septikämien pro 1000 Kathetertage liegt wie schon die ersten 'KISS'-Daten unter unserem Ergebnis. Es zeigt sich auch hier ein angedeuteter 'shift'. Denn bezüglich der kumulativen Inzidenz lagen wir noch um ein Vielfaches über der dort angegebenen Rate (13,1% vs 1,4%). Angaben zu Anwendungsdaten fanden sich allerdings nicht.

Zuschneid et al. (123) veröffentlichten in 2003 weitere Ergebnisse aus dem 'KISS'-Projekt. So habe man festgestellt, daß innerhalb eines 2-Jahres-Zeitraumes auf 84 beteiligten Intensivstationen die durchschnittliche Infektionsrate von 2,1 auf 1,5 katheterassoziierte Septikämien pro 1000 Kathetertage gesenkt werden konnte. Damit liegt unser Ergebnis nun noch deutlicher über den 'KISS'-Daten.

Eine ähnliche Entwicklung beschrieben bereits 2001 Yoo et al. (122) aus Korea. Dort habe man nach Einführung eines Infektionsüberwachungsprogramms ebenfalls innerhalb von 2 Jahren eine Reduktion von 4,2 auf 1,3 katheterassoziierte Septikämien pro 1000 Kathetertage erreicht. Eine Signifikanz konnte aufgrund einer zu geringen Fallzahl nicht nachgewiesen werden.

In der arabischen Arbeit von Memish et al. (78) aus 2003 wurden Daten der internationalen 'Evaluation of Processes and Indicators in Infection Control (EPIC)' Studie verwendet, um Unterschiede zwischen US-Kliniken und Nicht-US-Kliniken bezüglich katheterassoziierter Septikämien aufzuzeigen. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede (3,82 vs 5,02 katheterassoziierte Septikämien pro 1000 Kathetertage). Bezüglich dieser Ergebnisse liegen wir auf deutlich besserem Niveau. Interessanterweise fanden sich in besagter Studie keine Differenzen zwischen unterschiedlichen Intensivstationen. Diese vor Berechnung von risikospezifischen Infektionsraten nach Typ zu trennen, wurde schon von Jarvis et al. (57) 1991 empfohlen.

Bezüglich der Studie von Rosenthal et al. (94) gilt bei einer Infektionsrate von 44,6 katheterassoziierten Septikämien pro 1000 Kathetertage das im Abschnitt 2.3.1 gesagte.

Hinsichtlich katheterassoziierter Septikämien stehen wir im internationalen Vergleich mit Daten aus dem US-amerikanischen 'NNIS'-System sowie anderen Länder deutlich besser da. Im nationalen Vergleich, insbesondere mit Ergebnissen aus dem 'KISS'-Projekt, schneiden wir geringgradig schlechter ab. Die jüngsten deutschen Daten zeigen eine Entwicklung zu noch besseren Infektionsraten. Um sich damit messen zu können, bedarf es einer Folgestudie. Die Infektionsraten dieser Arbeit können sich in Vergleichen zwar weiterhin sehen lassen, die zugrundegelegten Daten aus dem Zeitraum November 1995 bis November 1996 sind jedoch nicht mehr ganz aktuell. Neuere Daten aus dem US-amerikanischen 'NNIS'-System liegen bisher nicht vor.

Eine abschließende Diskussion erfolgt in den Schlußfolgerungen im Kapitel 5.

Tabelle 8: Vergleichsstudien über katheterassoziierte Sepsis (Infektionsraten pro 1000 Kathetertage, Anwendungsrate in Prozent)

Autor	Jahr	Infektionskriterien	Typ Intensivstation	Infektionsrate	Anwendungsrate
Jarvis et al.(57)	1991	CDC-/NNIS-Kriterien	Kardiologisch, internistisch Internistisch/Chirurgisch	6,9, 7,0 5,1	Ø
Scott et al.(97)	1997	CDC-/NNIS-Kriterien	66% internistisch und/oder chirurgisch	4,9 - 15,6	12,9 - 70,0
Legras et al.(69)	1998	Gesichert: Bakteriämische CRS Wahrscheinlich: SS, Katheter negativ/nicht untersucht, keine andere Sepsisursache	Internistisch, interdisziplinär	3,8	44,6
Gowardman et al.(48)	1998	Bakteriämische CRS	Internistisch, chirurgisch, herzchirurgisch	4,20 (KI 1,81-8,29)	81,5
Gastmeier et al.(43)	1999	CDC-/NNIS-Kriterien	Interdisziplinär	2,2 (KI 1,8-2,6)	82,2
Geffers et al.(45)	2000	CDC-/NNIS-Kriterien	Interdisziplinär	1,8	77,6
			Internistisch	2,1	48,5
			Chirurgisch	1,8	85,8
			Neurochirurgisch	1,0	77,4

CRS: 'Catheter-related' Sepsis, SS: Septisches Syndrom (nach Brun-Buisson et al. (16) 1987)

Autor	Jahr	Infektionskriterien	Typ Intensivstation	Infektionsrate	Anwendungsrate
Dettenkofer et al.(30)	2001	CDC-/NNIS-Kriterien	Neurologisch	1,9	Ø
Yoo et al.(122)	2001	HICPAC-Kriterien (1996)	Internistisch/chirurgisch	1,3 - 4,2	61,1 - 68,2
Orsi et al.(87)	2003	CDC-/NNIS-Kriterien	Unbekannt	3,4 - 19,2	Ø
Memish et al.(78)	2003	CDC-/NNIS-Kriterien	Unbekannt (US-Kliniken) Unbekannt (Nicht-US-Kliniken)	3,82 (KI 3,7-3,94) 5,02 (KI 4,27-5,77)	Ø
Zuschneid et al.(123)	2003	CDC/NNIS-Kriterien	Interdisziplinär	1,5 - 2,1	Ø
Rosenthal et al.(94)	2003	CDC-/NNIS-Kriterien	Internistisch/chirurgisch	44,6	Ø

3 *Verwendete Infektionsdiagnosen*

Um internationalen Standards gerecht zu werden, wurden zunächst einmal die 1988 von Garner et al. (36) veröffentlichten, überarbeiteten 'CDC'-Definitionen für nosokomiale Definitionen verwendet. Da sich allerdings die von der 'CDC' verwendete Definition der Bakteriämie als nicht praktikabel erweist, wurde dafür die 1992 erstmals von Bone et al. (5,10-14) veröffentlichte Definition der Sepsis auf der Basis des SIRS (Systemic inflammatory response syndrom) verwendet. Auch wenn dieser Definitionsansatz teilweise kritisch diskutiert wird (112), so erweist er sich in der Praxis sowohl einfach anzuwenden als auch relativ sensitiv bezüglich septischer Krankheitsverläufe.

Schwieriger erwies es sich, maßnahmenassoziierte Infektionen nach internationalen Standards zu definieren. Insbesondere bezüglich der beatmungsassoziierten Pneumonie gibt es in der Literatur leider mannigfaltige Kriterien, nach denen diese definiert wird. Aber auch bei der katheterassoziierten Sepsis fehlt bisher ein klarer Definitionsansatz, welcher allgemein anerkannt ist und weitläufig verwendet wird.

3.1 Beatmungsassoziierte Pneumonie

3.1.1 Entwicklung der diagnostischen Methoden

Die Definition der beatmungsassoziierten Pneumonie wurde im Laufe der Zeit immer ein Stück weiterentwickelt und enger gefaßt. So verlangten Craven et al. (26) 1986 während oder spätestens 48 Stunden nach künstlicher Beatmung neben Leukozytose, Fieber und positivem Röntgenbefund lediglich eitriges Sputum und den Nachweis pathogener Keime im Sputum zur Diagnose einer beatmungsassoziierten Pneumonie.

1990 wurde von Torres et al. (107) bereits statt der Sputumprobe ein eitriges Endotrachealsekret mit positiver Mikrobiologie aus demselben gefordert. Künstliche Beatmung wurde bereits hier für mindestens 48 Stunden vorausgesetzt. Wurde die Pneumonie spätestens 48 Stunden nach künstlicher Beatmung erworben und war noch nicht vorliegend vor der Beginn der Beatmung, so wurde eine Beatmungsassoziation angenommen.

Von Meduri (76) wurde im gleichen Jahr eine Übersichtsarbeit veröffentlicht, in welcher die Verwendung von sowohl Sputumproben als auch Endotrachealsekret zur Definition

der beatmungsassoziierten Pneumonie als nicht sinnvoll erachtet wurde. Gerade bei Beatmungspatienten sei eine Übersiedlung des oberen Respirationstraktes mit pathogenen Keimen zu bemerken, welche oft nicht mit der Pneumonie in Zusammenhang stehen. Falsch-positive Befunde würden daher gehäuft vorkommen und zu unnötigen und falschen Antibiotikatherapien führen. Dagegen wurden sowohl die PSB (**P**rotected **s**pecimen **b**ushing = Bronchialbürste), als auch die BAL (**B**roncho**a**lveolar **l**avage = Bronchiallavage) als bronchoskopische Verfahren zur korrekten Erregeridentifizierung aus den tiefen Atemwegen empfohlen. Im gleichen Jahr wurde eine Fokussierung weiterer Studien auf diese invasiven Methoden von Johanson (58) gefordert.

Bezüglich der Beatmungsdauer vor Pneumonie wurde von Kappstein et al. (60) 1991 lediglich eine Dauer von mindestens 24 Stunden gefordert. Endoskopische Proben per PSB oder BAL wurden in der beschriebenen Studie über die Pneumonieinzidenz bei mit Stressulkusprophylaxe behandelten Patienten nicht entnommen. Gefordert wurde hier lediglich ein eitriges Trachealsekret mit mikrobiologischem Erregernachweis neben klinischen und radiologischen Kriterien, analog den von Torres beschriebenen Kriterien.

Dagegen wurde nochmals von Craven et al. (27) 1991 die weitere Erforschung der invasiven Techniken PSB und BAL bezüglich Ihres Nutzens in der korrekten mikrobiologischen Pneumoniediagnostik gefordert. Angemerkt wurde nochmals wie auch schon von anderen Autoren, daß gerade bei beatmeten Patienten nichtinfektiöse Ursachen neuer pulmonaler Infiltrate gehäuft vorkommen. Auch andere Variablen wie unterschiedliche Belichtungstechniken in der Röntgendiagnostik seien zu beachten. Daher seien die bisher verwendeten Kriterien nicht ausreichend; problematisch sei weiterhin der fehlende "Gold-Standard" in der Diagnostik der bakteriellen Pneumonie.

Um Licht ins Dunkel der bisher von so vielen Seiten immer wieder anders interpretierten Diagnose nosokomiale bzw. beatmungsassoziierte Pneumonie zu bringen, fand am 14./15. Mai 1992 in Memphis eine internationale 'Consensus Conference' statt. Im November 1992 wurde in CHEST ein Anhang veröffentlicht, in welchem die Ergebnisse dieser Konferenz ausführlich vorgestellt und diskutiert wurden. Darin faßten Pingleton et al. (89) bisherige Entwicklungen und erforderliche Standards in der Pneumoniediagnostik zusammen. So wurde unter anderem unterteilt nach definitiver Pneumonie und wahrscheinlicher Pneumonie. Definitiv gesichert sei eine Pneumonie nach den Autoren nur, wenn zusätzlich zu den üblichen klinischen Kriterien ein sowohl radiologisch dargestellter als auch im Punktat mikrobiologisch positiver intrapulmonaler Abs-

zeß oder eine eindeutige Histologie mit Erregernachweis von Lungengewebe (bronchoskopisch, per offener Biopsie oder post-mortem entnommen) vorläge. Eine wahrscheinliche Pneumonie bedürfe dagegen zwar nicht der klinischen Kriterien, jedoch entweder eines positiven Erregernachweises aus dem unteren Respirationstrakt (entnommen per BAL oder PSB), evtl. des zusätzlichen Nachweises derselben Erreger in der Blutkultur, positive Erregerbefunde aus Pleurapunktat oder aus direkt entnommenen Gewebeproben. Außerdem wurde als üblicher Zeitrahmen für eine mögliche Beatmungsassoziation eine mindestens 48stündige Beatmung vor Pneumoniebeginn angegeben. Möglich sei es auch, zwei Gruppen zu unterteilen: Früherworbene ('early-onset', Beatmung <48h) und späterworbene ('late-onset', Beatmung >48h) beatmungsassoziierte Pneumonie.

Meduri wies im nachfolgenden Artikel (77) des oben genannten Anhangs nochmals auf folgendes hin: um den diagnostischen Wert der BAL und PSB zu steigern, sollte vor der Materialgewinnung durch diese Maßnahmen möglichst keine antibiotische Therapie erfolgt sein. Folglich seien diese Methoden für antibiotisch vorbehandelte Patienten keine sinnvollen Diagnosekriterien.

Baselski et al. (8) bemerkten desweiteren im selben Anhang, daß die BAL einige diagnostische Vorteile gegenüber der PSB bieten würde. Unter anderem seien die Ergebnisse der BAL übereinstimmender mit denen von Lungengewebeproben. Außerdem sei das größere Probenvolumen der BAL vorteilhaft zu werten. Entgegen den Äußerungen von Meduri hieß es jedoch, eine vorherige antibiotische Therapie habe nur wenig negative Auswirkungen auf die Ergebnisse dieser Untersuchungen. Falsch-positive Befunde seien bei der BAL und PSB jedoch ähnlich hoch.

So wurde auch von A'Court und Garrard (1) 1992 als "Gold-Standard" in der Diagnostik der nosokomialen Pneumonie die histologische Gewebeuntersuchung anhand von Lungenbiopsien genannt. Die bronchoskopischen Techniken PSB und BAL seien jedoch ebenfalls sehr zuverlässige Methoden. Die Autoren zitieren unter anderem eine Untersuchung von Fagon et al. (33) aus dem Jahr 1989, wonach der Gebrauch dieser bronchoskopischen Techniken die erwartete Pneumonieinzidenz von 26% auf 9% reduziere. Demnach sei die sonst beschriebene Inzidenz von 21-26% aufgrund der niedrigen Spezifität üblicher klinischer Kriterien deutlich zu hoch angesetzt.

Holzapfel et al. (55) forderten in Ihrer 1993 veröffentlichten Studie zum vergleichenden Einfluß der oralen und nasalen Intubation bezüglich Kieferhöhlen-Sinusitis und Pneumonie als festes Kriterium der nosokomialen Pneumonie unter anderem positive quan-

titative Proben ($> 10^3$ KBE/ml) durch PSB. Bezüglich dieser Studie schrieb Dellinger (29) 1993, PSB (und BAL) sollten als zuverlässige Kriterien in der Diagnostik der bakteriellen Pneumonie in allen Studien standardmäßig Verwendung finden, insbesondere da die Inzidenz der klinisch falsch diagnostizierten beatmungsassoziierten Pneumonien recht hoch sei. So wurden schon 1993 von Fagon et al. (34) nur solche Fälle als nosokomiale Pneumonie definiert, bei denen sowohl positive mikrobiologische Befunde aus der BAL als auch von Materialien per PSB vorhanden waren.

Castre und Fagon (21) propagierten nochmals 1994 den routinemäßigen Einsatz von invasiven Techniken wie PSB oder BAL zur korrekten Diagnostik der beatmungsassoziierten Pneumonie bei Intensivpatienten, insbesondere um eine gezielte und nicht unbedingt breit gefächerte antibiotische Therapie anschließen zu können. So sollte bei bloßem klinischem Pneumonieverdacht keine voreilige Verordnung von Breitspektrumantibiotika erfolgen. Lediglich bei fulminanten Verläufen mit Zeichen der Sepsis bzw. des drohenden Multiorganversagens sollte keine Zeit durch Abwarten auf Bronchoskopiebefunde verloren gehen.

Eine ausführliche Stellungnahme findet sich auch von Mayhall (75) aus dem Jahr 1997. Der Autor schreibt, daß allein durch klinische Kriterien, pulmonale Infiltrate und positive mikrobiologische Befunde aus Trachealsekret keine beatmungsassoziierte Pneumonie korrekt diagnostiziert werden könne. Eine darauf basierende Diagnose sei in weniger als zwei Dritteln der Fälle richtig gestellt. In weniger als einem Drittel aller Fälle würde eine empirische antibiotische Therapie korrekt begonnen. Ein Pneumoniausschluß allerdings könne durch diese Kriterien oftmals korrekt erfolgen. Die bronchoskopischen Methoden PSB und BAL seien, wenn rein qualitativ angewendet, sehr effektiv im Rahmen der Pneumoniediagnostik, übrigens auch bei antibiotisch vorbehandelten Patienten. Quantitative Kulturen von endobronchialen Aspiraten, durch PSB oder BAL entnommen, könnten nach derzeitigem Stand der Wissenschaft demgegenüber nicht als "Gold-Standard" angesehen werden und werden vom Autor nicht empfohlen.

Von Guérin et al. (49) wurden 1997 in einer Studie über reduzierte Pneumonieinzidenz unter nichtinvasiver Beatmung neben klinischen und radiologischen Kriterien quantitative Kulturen durch PSB und/oder BAL (10^3 KBE/ml bzw. 10^4 KBE/ml) zur Diagnose der beatmungsassoziierten Pneumonie gefordert. Bei allen Fällen der wahrscheinlichen Pneumonie wurden diese invasiven Maßnahmen durchgeführt. Eine begonnene Antibiotikatherapie wurde vor Bronchoskopie nicht geändert.

Auch von George et al. (46) wurden 1998 quantitative Kulturen durch PSB oder BAL als notwendiges Kriterium der Beatmungsassoziierten Pneumonie gefordert.

Es finden sich in der Literatur nicht viele Artikel, in denen die invasiven bronchoskopischen Techniken negativ beurteilt werden. Beispielfhaft seien Niedermann et al. (85) genannt, welche sich 1994 gegen den routinemäßigen Einsatz der PSB bzw. BAL im Management der beatmungsassoziierten Pneumonie aussprachen. Sensitivität und Spezifität würden im Vergleich vieler Studien weit variieren, ein positiver Einfluß bezüglich Patientenprognose, Verhinderung von neuen Antibiotika-Resistenzen und letztendlich Kosten sei bisher von niemandem bewiesen.

Auch Cardenas (18) schrieb noch in 2002, daß es immer noch unklar sei, ob invasive Methoden zur Pneumonie-Diagnostik einen substanziellen klinischen Nutzen für die Patienten im Sinne einer verbesserten Überlebenschance bieten würden. Auch sei weiterhin zu prüfen, ob durch diese Maßnahmen mit nachfolgend gezielter eingesetzten Antibiotika weniger Resistenzentwicklungen unter den Pneumonieerregern zu erwarten seien.

Von Koeman et al. (62) wurde 2001 nochmals die bisherige Entwicklung in der Diagnostik der beatmungsassoziierten Pneumonie zusammengefaßt. So sei der "Gold-Standard" natürlich weiterhin die direkte histologische Gewebeuntersuchung. Durch eine verbesserte Diagnostik durch bronchoskopische Techniken wie PSB und BAL sei man durchaus in der Lage, die Patientenprognose zu verbessern. Erhöhte Kosten durch diese invasiven Methoden würden durch Einsparungen in der antibiotischen Therapie egalisiert. In der täglichen klinischen Praxis sei am ehesten die semiquantitative kulturelle Untersuchung der bronchoskopisch gewonnenen Proben mit akzeptablem Aufwand durchzuführen. Dennoch hätten sich diese Methoden auf den meisten Intensivstationen noch nicht als Routinemaßnahme durchgesetzt. Im übrigen könne man laut Aussage der Autoren von einer Beatmungsassoziation erst nach 48 Stunden künstlicher Beatmung sprechen. Als Zukunftsaussicht stellten die Autoren in den Raum, daß quantitative Kulturen von per endotrachealer Aspiration gewonnenen Proben ähnliche Ergebnisse erbringen könnten wie die bronchoskopischen Methoden. Dieses könne eine attraktive, weniger invasive und letztlich ökonomisch günstigere Alternative darstellen. Diese Methode wurde bereits von Simsek et al. (99) in 2001 verwendet. Zur Gewinnung von quantitativen Kulturen aus Endotrachealsekret wurden spezielle Bronchiallavage-Tuben durch die liegenden Endotrachealtuben eingeführt und die Patienten tief aus diesen abgesaugt. Bei mikrobiologischem Wachstum von mindestens 10^5 KBE/ml wurden diese als kausative Pneumonieerreger bei Patienten mit klinisch und/oder radiologisch wahrscheinlicher Pneumonie akzeptiert.

3.1.2 Konsequenzen für diese Studie

Standard scheinen weiterhin die am meisten verbreiteten und relativ unaufwendigen 'CDC'-Definitionen zu sein. Diese wurden auch in dieser Studie als Grundgerüst verwendet. Ein erster Wegweiser wurde durch das routinemäßig abgenommene Trachealsekret mit wenig Aufwand gesetzt. Die in dieser Studie geforderte künstliche Beatmung von mindestens 48 Stunden Dauer findet sich in den meisten vergleichbaren Studien und wird entsprechend von einzelnen Autoren als sinnvolles Zeitintervall propagiert, auch wenn vereinzelt andere Zeiten verwendet wurden.

Angesichts der uneinheitlichen Handhabung, welche in der internationalen Literatur bezüglich invasiver bronchoskopischer Maßnahmen vorliegt, schien der hier eingeschlagene Konsens, qualitative Kulturen von per Bronchoskopie gewonnenen Proben nur bei klinisch nicht eindeutigen Fällen zu untersuchen, ein sinnvoller Mittelweg zu sein. Auf den an dieser Studie beteiligten Intensivtherapiestationen wurde nur die Methode der BAL genutzt. Die Bronchialbürste war hier kein etabliertes Verfahren. Sich auf eine Methode zu konzentrieren, erscheint sinnvoll, da dadurch sowohl materielle Ressourcen gezielter eingesetzt, als auch das Personal lediglich in der korrekten Durchführung dieses einen invasiven Verfahrens geschult werden muß.

Retrospektiv und nach Beobachtung der bisherigen Entwicklungen könnten spezielle Techniken zur endotrachealen Materialgewinnung in Kombination mit quantitativen Kulturen, wie oben zuletzt beschrieben, eine gute, einfache und relativ preiswerte Alternative sein.

Die BAL war in dieser Studie zwar Diagnosebestandteil der beatmungsassoziierten Pneumonie, jedoch wurden pathogene Befunde im Trachealsekret als ausreichend angesehen, um einen 'harten' klinischen Pneumonieverdacht zu bestätigen. Der Trachealsekretbefund war dann ebenso richtungweisend bezüglich der weiteren Antibiotikatherapie. Bezüglich der beatmungsassoziierten Pneumonie war ein positiver Trachealsekret-Befund jedoch definitiv gefordert. Auf den beteiligten Intensivtherapiestationen wurde also nicht der invasive Diagnostikweg eingeschlagen, wie ihn die meisten Autoren in der internationalen Literatur propagieren.

Man sollte nun annehmen, daß die errechneten Infektionsraten angesichts der hohen Sensitivität der Methodik mit vielen zu erwartenden falsch-positiven Befunden höher lagen als in den Studien mit sehr strengen Kriterien. Dies war jedoch nicht der Fall. Im Gegenteil lagen unsere Ergebnisse sogar wesentlich niedriger. Auch wenn bei immerhin 51,3% aller nach 'CDC'-Kriterien gesicherten Pneumonien im zeitlichen Zusam-

menhang keine BAL durchgeführt wurde, so konnte doch bei 82,1% aller Pneumonien mindestens ein pathogener Erreger im Trachealsekret per qualitativer Kultur nachgewiesen werden. Dies gelang in der BAL nur in 41,0% der Pneumoniefälle. Es zeigte sich, daß bei so gut wie jeder positiven BAL das Trachealsekret ebenfalls positiv war, und zwar mit demselben Erregerspektrum.

In folgender Grafik (modifiziert nach Ahlbohm und Norell (4)) wird die Wechselbeziehung von Sensitivität und Spezifität dargestellt. Dabei wird angenommen, daß die Diagnose einer Krankheit auf einer gemessenen Variable beruht, deren Werte sich bei Gesunden und Erkrankten unterschiedlich verteilen:

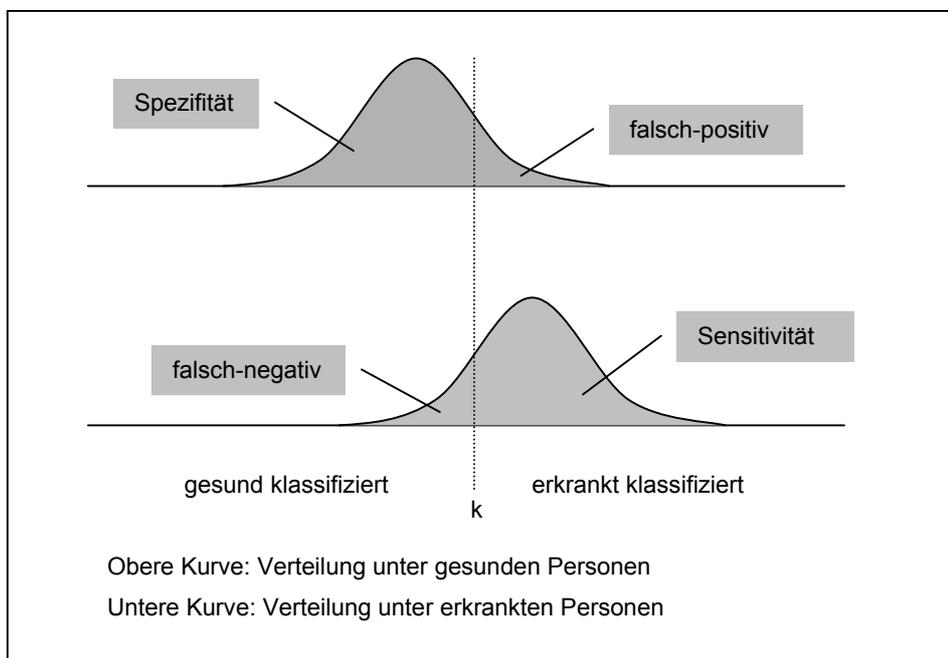


Abbildung 33: Zusammenhang von Sensitivität und Spezifität

Wählt man nun strengere Diagnosekriterien, fordert z.B. eine positive BAL zur Diagnose einer beatmungsassoziierten Pneumonie als zwingend notwendig, so verschiebt sich der sogenannte 'cut-off-point' k (des festgelegten diagnostischen Trefferpunktes) nach rechts. Infolgedessen wird die Sensitivität abnehmen und die Spezifität ansteigen. Das resultiert in weniger erkrankt Klassifizierten unter den tatsächlich kranken Patienten sowie einer höheren Anzahl falsch-negativer Fälle. Dagegen würden mehr Gesunde auch als gesund klassifiziert werden. Es wäre demnach denkbar, daß eine noch niedrigere Inzidenz der beatmungsassoziierten Pneumonie erfaßt worden wäre, hätte

man bei jedem Patienten mit klinisch wahrscheinlicher Pneumonie eine BAL durchführt und hätte man diese als Diagnoseattribut gefordert.

3.1.3 Konsequenzen für zukünftige Studien

Wie ist diese Situation nun zu bewerten? Einerseits besteht die Möglichkeit, die Diagnosekriterien nicht so eng zu fassen, will man nicht bei jedem auffälligen Patienten eine invasive Diagnostik durchführen. Damit erhöht man zwar die Sensitivität mit entsprechend weniger falsch-negativen Fällen. Man reduziert dadurch jedoch auch die Spezifität mit vermehrt falsch-positiven Pneumonien. Der ökonomische Gewinn (weniger Diagnostik = weniger Kosten) wird sich evtl. durch höhere Ausgaben aufgrund vermehrter (und dann eventuell unnötiger) antibiotischer Therapie egalieren.

Wählt man strengere Diagnosekriterien und erhöht den invasiven diagnostischen Einsatz, so erhöht sich zwar die Spezifität, jedoch mit Verlust an Sensitivität. Außerdem ist dieses Vorgehen mit erheblichen personellen, zeitlichen und materiellen Mehraufwendungen verbunden. Ob dies, wie von einigen Autoren angeführt, durch weniger Antibiotikatherapie ausgeglichen wird, bleibt fraglich. Ob die Prognose der Patienten verbessert wird, ist in der internationalen Literatur bisher nicht durch Studien belegt.

Will man sich nicht zurückentwickeln und einen hohen prädiktiven Wert von einer modernen Pneumoniediagnostik erwarten, so bleibt nur, bei eng gefaßten Kriterien neue, weniger invasive, kostengünstigere und zeitsparendere Methoden weiterzuentwickeln und ihre Praktikabilität und Aussagekraft in weiteren Studien zu untersuchen. Beispielfhaft sei nochmals auf die von Simsek et al. (99) verwendete Methode der quantitativen Kulturen aus Endotrachealsekret hingewiesen.

3.2 Katheterassoziierte Sepsis

3.2.1 Entwicklung der Diagnosen

In der jüngeren Vergangenheit gab es erstmals mit den von Brun-Buisson et al. (16) 1987 veröffentlichten Kriterien klare Maßgaben bezüglich der Diagnostik der katheterassoziierten Sepsis.

So wurde die 'catheter-related' Sepsis (CRS) unterteilt in

a) Bakteriämische CRS: Voraussetzung ist ein septisches Syndrom gleichgültig welcher Ursache zum Zeitpunkt der Katheterentfernung. Zusätzlich wurde der Nachweis desselben pathogenen Erregers von der Katheterspitze und einer Blutkultur, welche im Zeitraum von 48 Stunden vor oder nach Katheterentfernung entnommen wurde, gefordert.

b) Klinische CRS ohne Bakteriämie: Positiver Keimnachweis von der Katheterspitze mit entweder negativen Blutkulturen oder verschiedenen Erregern in derselben. Zusätzlich muß sich nach Katheterentfernung das septische Syndrom innerhalb von 48 Stunden zurückbilden (anhaltende Reduktion der Körpertemperatur von mindestens 1°C).

Ein septisches Syndrom wurde definiert durch Erfüllung von mindestens einem der folgenden Kriterien: Körpertemperatur >38°C, Schüttelfrost, systemische Hypotension oder septischer Schock.

Lediglich eine Katheterkontamination wurde angenommen, wenn zwar ein Keimnachweis von der Katheterspitze erfolgte, jedoch unterschiedliche Erreger in der Blutkultur nachgewiesen wurden, diese durch einen anderen Sepsisfokus erklärt werden konnten und nach Katheterentfernung das septische Syndrom persistierte.

Ferner wurde noch die sekundäre Katheterkolonisation von einem fernen Sepsisfokus sowie das Septische Syndrom ohne Katheterinfektion definiert.

An den Kriterien der oben genannten bakteriämischen katheterassoziierten Sepsis bezüglich der vorausgesetzten mikrobiologischen Befunde hat sich im Laufe der Jahre soweit kaum etwas geändert. Sie waren so auch Grundlage dieser Studie. Die sehr unspezifischen Kriterien der klinischen katheterassoziierten Sepsis ohne Bakteriämie konnten sich nicht durchsetzen. Das sogenannte septische Syndrom ist leider oft ein

Synonym für viele verwendete Kombinationen aus klinischen und laborchemischen Parametern, welche von verschiedenen Autoren unterschiedlich verwendet wurden und jeweils Sepsis, Sepsissyndrom, septischer Schock oder ähnlich benannt wurden.

Die 1988 von der 'CDC' (36) veröffentlichten Definitionen für nosokomiale Infektionen bieten mit der dort verwendeten 'primären Bakteriämie' einen Definitionsansatz, der dem o.g. septischen Syndrom von Brun-Buisson in den Punkten Fieber $>38^{\circ}\text{C}$, Schüttelfrost oder Hypotonie entspricht. Als weiteres Kriterium wird jedoch einer der folgenden mikrobiologischen Befunde verlangt:

- a) die kulturelle Isolierung eines Erregers der normalen Hautflora aus zwei getrennt voneinander entnommenen Blutkulturen
- b) die kulturelle Isolierung eines Erregers der normalen Hautflora aus Blutkulturen bei Patienten mit intravasalem Zugang und einer vom Arzt verordneten antimikrobiellen Therapie gemäß Antibiogramm
- c) positiver Antigen-Test im Blut.

Die Erreger dürfen in keinem Zusammenhang mit Infektionen in anderen Körperbereichen stehen. Als Erreger der normalen Hautflora werden angeführt: *Corynebacterium* sp., *Bacillus* sp., *Propionibacterium* sp., koagulase-negative Staphylokokken und Mikrokokken. Bakteriämien, welche mit intravaskulär liegenden Kathetern assoziiert sind, werden immer als primäre Bakteriämien klassifiziert.

Diese Definition wurde von vielen Autoren bezüglich katheterassoziierter Sepsis bzw. Bakteriämie noch bis in jüngere Zeit verwendet (30,43,45,57,87,97,123).

Kritisch anmerken kann man an diesem Definitionsansatz folgendes:

- Er beschränkt sich auf Erreger der normalen Hautflora. Pathogene Keime, welche gerade auf Intensivstationen als Problemkeime auftreten und entweder durch eine Besiedlung der Patienten über verschiedene Vektoren oder durch direkte Übertragung über die Hände des Personals bei der Katheterpflege u.a. aufgrund mangelhafter Händedesinfektion den Katheter besiedeln, werden nicht berücksichtigt.
- Die geforderte Antibiose nach Antibiogramm bei Patienten mit intravasalem Katheter will nicht ganz einleuchten, da gerade die genannten Hautkeime (oft zurecht) als Kontaminationskeime angesehen werden, und oft vom mikrobiologischen Labor erst gar keine Austestung erfolgt und zumeist auch keine Antibiose bei diesen Keimen (Ausnahme: koagulase-negative Staphylokokken) verordnet wird.

- Antigen-Tests werden zumeist nur bei Pilzinfektionen durchgeführt, generell jedoch selten.
- Ein positiver Erregernachweis vom Katheter wird erst gar nicht gefordert, somit auch kein Zusammenhang eines solchen Befundes zur Blutkultur.
- Zum zeitlichen Zusammenhang (Katheteranlage - Entnahme Blutkultur) wird keine Stellung genommen.
- Die genannten klinischen Kriterien sind wie schon beim septischen Syndrom von Brun-Buisson sehr unspezifisch.

Bone et al. (5,10-14) veröffentlichten erstmals 1992 und in einer Reihe von folgenden Schriften die Ergebnisse der 1991 stattgefundenen 'ACCP/SCCM Consensus Conference'. So wurden im Kontext des sogenannten 'Septischen Syndroms' neben der Konkretisierung der Begriffe 'Infection' und 'Bacteremia' die Definitionen

- SIRS (Systemic inflammatory response syndrome)
- Sepsis (SIRS als Resultat einer Infektion)
- Septic shock
- MODS (Multiple organ dysfunction syndrome)

neu aus der Taufe gehoben, konkret beschrieben und als Standard proklamiert.

Folgende Grafik (modifiziert nach Bone et al. (5) 1992) verdeutlicht vereinfacht dargestellt die Zusammenhänge zwischen SIRS, Infektion, Bakteriämie und Sepsis.

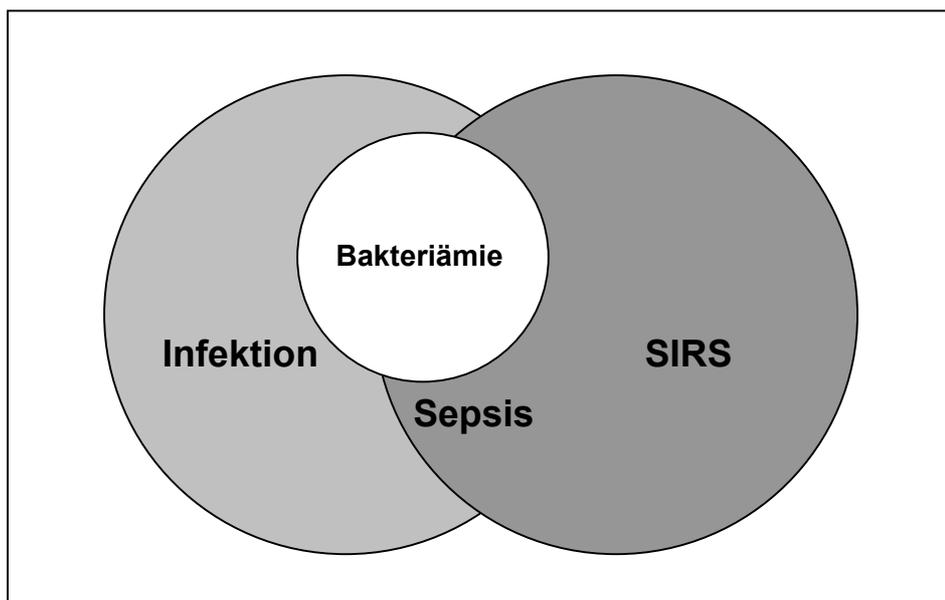


Abbildung 34: Wechselbeziehungen zwischen SIRS, Infektion, Bakteriämie und Sepsis

Zur genauen Definition von SIRS und Sepsis nach Bone siehe Kapitel 2.1.2 im Methodenteil. Eine Sepsis liegt nach Bone demnach vor, wenn bei gesicherter Infektion ein SIRS besteht. Eine Infektion kann mit oder ohne Bakteriämie vorkommen. So kommen auch viele Fälle von nicht-bakteriämischer Sepsis zustande. Bei vorhandenem SIRS und nachgewiesener Bakteriämie liegt eine bakteriämische Sepsis vor. Fehlen die SIRS-Kriterien, so handelt es sich um eine nicht-septische Bakteriämie. In dieser Studie wurde bei vorliegendem SIRS eine Sepsis sowohl bei gesicherter Bakteriämie als auch bei mit pathogenen Keimen kolonisierter Katheterspitze diagnostiziert. Zur Diagnose der katheterassoziierten Sepsis wurde beides gefordert, diese entsprach also immer auch einer bakteriämischen Sepsis. In der Literatur finden sich bisher nicht viele Studien, welche das SIRS und die sich daraus entwickelnde Sepsis-Definition genau so aufgegriffen haben (90,92). Laut einer Übersichtsarbeit von Brun-Buisson (15) aus dem Jahr 2000 entwickeln mehr als 50% aller Intensivpatienten ein SIRS. Insbesondere Trauma-Patienten zeigen ein besonders hohes SIRS-Risiko, in den meisten Fällen ohne vorliegende Infektion. Mit steigender Zahl erfüllter SIRS-Kriterien sind auch Infektionen und Bakteriämien häufiger nachzuweisen. Ein Drittel aller Patienten mit SIRS zeigen oder entwickeln auch eine Sepsis. Die Häufigkeit von Sepsisfällen läge unter Intensivpatienten bei 25%, eine bakteriämische Sepsis sei bei 10% zu diagnostizieren.

Sichtet man die internationale Literatur genauer, so finden sich bis in jüngste Zeit eine Reihe von Studien, in denen mal die eine, mal die andere der oben genannten Definitionen (mit Modifikationen) verwendet wurde. Auch wird oft zur Frage, wie denn die Sepsis definiert wurde, gar keine Stellung bezogen. Konkreter waren z.B. bei Cobb et al. (22) 1992 zwingende Kriterien für eine katheterassoziierte Sepsis die Isolation desselben Erregers in der Blutkultur sowie an einem von zwei Kathetersegmenten (mindestens 15 KBE in semiquantitativen Kulturen) ohne sonstige Infektionsquelle.

Widmer (118) verlangte 1994 genauso wie in vorliegender Studie zur Diagnose einer katheterassoziierten Sepsis denselben Erregernachweis vom Katheter und in der Blutkultur (ohne dies zu konkretisieren) in Abwesenheit einer anderen Infektion. Wie nun allerdings die Sepsis selbst definiert sei, wurde nicht angegeben.

Im Jahre 1996 wurden Ergänzungen der bisherigen 'CDC'-Kriterien von dem 'Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)' der 'CDC' veröffentlicht (83), in welchen eine genauere Definition der 'catheter-related bloodstream infection' erfolgte. So wurde nun die Isolation desselben Erregers in semiquantitativer oder quantitati-

ver Kultur der Katheterspitze oder eines Kathetersegmentes sowie in einer peripher abgenommenen Blutkultur gefordert. Zusätzlich durfte kein Zusammenhang der klinischen Sepsis zu einer sonstigen Infektion vorliegen. Somit wurden auch von der 'CDC' die Kriterien der bakteriämischen CRS von Brun-Buisson an die bisherige Bakteriämie-Definition in ähnlicher Weise angelehnt. Diese erweiterten 'CDC'-Definitionen wurden explizit in den Studien von Lugauer et al. (73) aus dem Jahre 1999 und von Yoo et al. (122) aus dem Jahre 2001 angegeben. Ob auch in sonstigen neueren Studien diese Ergänzung Verwendung fand, konnte den Veröffentlichungen nicht immer entnommen werden.

Die Definition der katheterassoziierten Sepsis, wie sie Gowardman et al. (48) und auch Legras et al. (69) 1998 für ihre Studie verwandten, entsprach der von Brun-Buisson verwendeten bakteriämischen CRS inklusive des dort definierten septischen Syndroms. Dagegen wurden von Gastmeier et al. (43) 1999 die von der 'CDC' 1988 veröffentlichten Definitionen verwendet. Zusätzlich wurde eine Katheterassoziation immer dann angenommen, wenn ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Infektion und Katheteranlage (vorherige Katheteranlage mindestens in den letzten 48 Stunden) vorhanden war.

Soufir et al. (100) verlangten im Jahre 1999 für eine wahrscheinliche katheterassoziierte Sepsis, daß entweder eine eitrige Kathetereinstichstelle, oder eine Körpertemperatur von $>38,5^{\circ}\text{C}$ oder $<36,5^{\circ}\text{C}$ in Kombination mit a) Schock, Erythem oder Empfindlichkeit an der Kathetereinstichstelle in Abwesenheit einer sonstigen Sepsisursache oder b) positive Blutkulturen vorlagen. Zur gesicherten Diagnose einer katheterassoziierten Sepsis waren folgende drei Kriterien Voraussetzung: eine quantitative Kultur vom Katheter mit mindestens 10^3 KBE/ml, mindestens eine positive Blutkultur mit Nachweis desselben Erregers (zwei Blutkulturen bei koagulase-negativen Staphylokokken), sowie kein Nachweis einer weiteren Infektion mit diesem Erreger als pathogene Ursache.

3.2.2 Konsequenzen für diese Studie

Angesichts der kontroversen Vorgehensweise, die wie bei der Definition der beatmungsassoziierten Pneumonie innerhalb der internationalen Literatur für die Definition der katheterassoziierten Sepsis besteht, entschieden wir uns für die von Bone et al. beschriebenen Sepsiskriterien als klar verständlichen, praktikablen und aus der Sicht des Klinikers sinnvollen Definitionsansatz. Verbunden wurde dieser bezüglich der katheterassoziierten Sepsis mit den allgemein akzeptierten Kriterien für die notwendigen mikrobiologischen Nachweise, ähnlich wie von Brun-Buisson bereits beschrieben und so auch von der 'CDC' übernommen.

Offensichtlich ist, daß es somit keine direkt vergleichbare Studie gibt, welche genau unsere Kriterien verwendet hat, auch wenn sich die Definitionen oft nur in wenigen Punkten unterscheiden und es viele Überschneidungen gibt. Vor diesem Hintergrund sind auch Vergleiche von Infektionsraten zu sehen. Hier liegt mit Sicherheit ein Schwachpunkt dieser Arbeit. Besitzen gerade die Kriterien von Bone eine relativ gute Sensitivität, ist von einer schwächeren Spezifität auszugehen. Dennoch liegen unsere Ergebnisse in relativer Nähe der vergleichbaren Maßzahlen neuerer Literaturquellen.

3.2.3 Konsequenzen für zukünftige Studien

Sowohl das septische Syndrom von Brun-Buisson, als auch die Bakteriämie-Definition der 'CDC' bieten viel Anlaß zur Kritik, auch wenn diese Kriterien schon oft verwendet wurden und wahrscheinlich noch oft angewendet werden, solange sich die Definition von Bone nicht durchgesetzt hat bzw. korrekt angewandt oder keine Alternative entwickelt wird. In der Frage, inwieweit gerade quantitative Kulturen einen weiterführenden Diagnostikschritt bedeuten, besteht leider bis heute kein internationaler Konsens (19). Ein neu entwickeltes Scoring-System, wie es von Lugauer et al. (73) 1999 vorgestellt wurde, ist wie jedes Modell dieser Art recht kompliziert und daher nicht praktikabel im alltäglichen klinischen Gebrauch im Rahmen einer Infektionsüberwachung. Dieses ist eher ein Werkzeug für spezielle Studienzwecke.

Die Abhängigkeit einer Infektionsdefinition von mikrobiologischen Befunden gerade aus Blutkulturen, welche eine bekannt schwache Sensitivität aufweisen, kann man durchaus kritisch sehen. Auch in dieser Studie hatten Blutkulturen, welche bei immerhin 83,0% aller Sepsisfälle abgenommen wurden, lediglich eine Trefferquote von 31,8%.

Auch an den Katheterspitzen, welche in 81,1% der Fälle eingeschickt wurden, konnte in "nur" 50,0% ein pathogener Erreger identifiziert werden. Es werden insbesondere bei afebrilen Verläufen (auch eine Körpertemperatur von $<36^{\circ}\text{C}$ ist ein Kriterium der Sepsis nach Bone) zumeist keine Blutkulturen bzw. auch keine Zentralvenenkatheter der mikrobiologischen Untersuchung zugeführt. Daher entfällt in diesen Fällen der Erregernachweis per se. Bei eindeutiger Infektion an anderer Stelle, durch welche ein septischer Verlauf erklärbar ist, bemüht man sich im klinischen Alltag oft nicht zur Abnahme von Blutkulturen. Auch erscheint es in diesen Fällen nicht zwingend notwendig, Zentralvenenkatheter zu entfernen und zur mikrobiologischen Diagnostik einzusenden.

Molekulare Methoden wie die PCR bedeuten weitere Ergänzungen für schwere Fälle, in denen mit herkömmlichen Methoden die Erregeridentifizierung versagt (z.B. langsam wachsende Keime wie Mykobakterien oder vorherige antibiotische Therapie), sind aber in der Klinikroutine im Regelfall kein Standardverfahren. Auch die Bestimmung von immunologischen Markern (bestimmte Aktivatoren des Komplementsystems, Akut-Phase-Proteine, Cytokine, etc.) ist bereits möglich (19). Inwieweit diese Methoden jedoch im individuellen Fall die Diagnose einer Infektion bestätigen oder gar beschleunigen können, ist noch unklar. Auch kann kaum allein anhand der nachweisbaren Höhe eines bestimmten Markers ein Therapieentscheid getroffen werden. Das klinische Bild ist weiterhin Leitbild im einzelnen Fall. So sind diese Methoden, welchen mit Sicherheit in der Zukunft vermehrt Bedeutung zukommen wird, im Rahmen zukünftiger Studien weiter zu evaluieren. Derzeit sind sie noch sehr teuer. Die Analyse dauert lange und die Methoden sind daher im klinischen Alltag so gut wie kaum vertreten. Hier sind die herkömmlichen mikrobiologischen Methoden weiterhin Standard

4 Verstorbene Patienten

Vorweg muß gesagt werden, daß diese Studie nicht angelegt war, um Kausalitäten zwischen Infektionen und Todesursachen zu ergründen. Es wurde lediglich erfaßt, wie hoch die Sterberate bei den einzelnen Patientenkollektiven war. Ob eine vorhandene Pneumonie bzw. Sepsis oder eine andere Ursache schließlich zum Tode führte, war mit den Methoden dieser Studie nicht zu klären. Wir führten auch kein Morbiditäts-Scoring der Patienten durch, was eine Vergleichbarkeit mit anderen Studienergebnissen schwierig macht, da der APACHE-Score zur Objektivierung des intrinsischen Risikos zumeist zum Standard gehört, sobald Sterberaten im Mittelpunkt von klinischen Untersuchungen stehen. Um dennoch bestimmte Tendenzen zu deuten, welche anhand der vorliegenden Daten erkannt werden können, wurde nach den oben genannten Methoden auf Signifikanz geprüft.

Unsere allgemeine Sterberate bei allen Langliegerpatienten der beteiligten Intensivstationen lag mit 17,8% im Durchschnitt der internationalen Literatur. Beispielhaft beschrieben Fagon et al. (35) 1994 eine Sterberate auf Intensivstationen von 10-18%, Bueno-Cavanillas et al. (17) nannten ebenfalls 1994 eine Rate von 16,8%. Bezüglich Patienten mit nosokomialen Infektionen gaben Bueno-Cavanillas et al. eine Sterberate von 27,96% an. Im Vergleich dazu läge die Sterberate bei Patienten ohne nosokomiale Infektionen bei 11,29%. Das relative Risiko, im Gefolge einer nosokomialen Infektion zu versterben, erhöhe sich bei jüngeren weniger kranken Patienten, bei Patienten mit respiratorischen Erkrankungen und Patienten mit langer Liegedauer. Torres et al. (107) nannten 1990 eine Sterberate von 33% bei Patienten mit nosokomial erworbener Pneumonie sowie 19% bei Patienten ohne Pneumonie. Im Vergleich dazu lagen unsere Raten von 33,3% verstorbenen Patienten mit intensivstationär erworbener Pneumonie bzw. 17,3% verstorbenen Patienten ohne Pneumonie auf sehr ähnlichem Niveau. Bercault et al. (9) nannten 2001 Ergebnisse einer großen prospektiven französischen Studie, in welcher Patienten mit nosokomialer Pneumonie eine Sterblichkeit von 41% aufwiesen. Demgegenüber lag die Sterberate bei Patienten ohne nosokomiale Pneumonie bei 14%, was einer signifikanten und noch deutlicheren Abhängigkeit entsprach. Rosenthal et al. (94) gaben 2003 eine attributable Mortalität von 35% unter Patienten mit beatmungsassoziierter Pneumonie an, bei Patienten mit katheterassoziierter Sepsis lag die attributable Mortalität bei 25%.

Pittet et al. (90) beschrieben 1996 eine Sterberate von 43% bei intensivstationär behandelten Patienten mit bakteriämischer Sepsis. In 81% dieser Fälle sei die Todesursache direkt oder indirekt mit der Sepsis in Verbindung zu bringen. Rello (93) stellte im Rahmen einer 2000 Intensivpatienten umfassenden Studie 1999 eine Sterberate von 27,8% bei Patienten mit katheterassoziierter Sepsis fest. Auch unsere Raten von 29,8% verstorbenen Patienten mit intensivstationär erworbener Sepsis bzw. 40,0% bei katheterassoziierter Sepsis unterscheiden sich von diesen Zahlen nicht wesentlich.

Bemüht man sich um eine Gegenüberstellung der Sterberaten innerhalb dieser Studie, so gewinnt man durchaus den Eindruck, daß deutlich mehr Patienten versterben, wenn sie eine Infektion intensivstationär erwerben, insbesondere wenn es sich um eine maßnahmenassoziierte Pneumonie bzw. Sepsis handelt. Insbesondere bei den Pneumonie-Patienten ist eine attributable Mortalität von mehr als 25% auffällig. Dennoch ist mit den gewählten statistischen Methoden keine Signifikanz in eventuellen Abhängigkeiten zu beweisen. Lediglich im Vergleich der allgemeinen Sterberate von Patienten mit oder ohne Sepsis scheint ein p-Wert von 0.05, der auf Höhe der festgesetzten Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% liegt, auf eine signifikante Abweichung hinzudeuten. Jedoch steht der Kontingenz-Koeffizient nach Pearson von 0,103 für weitestgehende Unabhängigkeit.

Abschließend muß man sagen, daß die Fallzahlen nicht hoch genug liegen, um diese epidemiologischen Maßzahlen so gegenüberzustellen, daß Signifikantests eindeutig zu interpretieren sind. Dazu bedürfte es eines anderen Studienansatzes mit einer größeren Grundgesamtheit bzw. einer längeren Zeitperiode.

5 **Schlußfolgerungen**

Deutlich wird gezeigt, daß das von der 'CDC' und weiteren Autoren seit Jahren propagierte und mittlerweile in den meisten Studien angewandte Häufigkeitsmaß der risikospezifischen bzw. maßnahmenassoziierten Inzidenzdichte zum Standard avanciert. Die früher verbreitete kumulative Inzidenz bzw. die Häufigkeitsangabe in Prozent ist aufgrund der fehlenden Relation zur Behandlungsdauer für interhospitaläre Vergleiche kaum geeignet und kann kein sinnvolles Instrument einer modernen Infektionsüberwachung mehr sein. Die meisten Studien, welche dieses Häufigkeitsmaß anwenden, sind deutlich älteren Datums und zeigen leider eklatante Mängel in einer klar definierten Infektionsdiagnostik. Studienergebnisse, in welchen die Infektionsraten nach dem Modell der Inzidenzdichte auf 1000 Patiententage angegeben werden, zeigen eine bessere Korrelation zur Behandlungsdauer als wichtigen Risikofaktor für intensivstationär erworbene Infektionen. Die noch bessere Korrelation zu den invasiven Maßnahmen künstliche Beatmung und Zentralvenenkatheterverwendung zeigte sich bei den maßnahmenassoziierten Infektionsraten. Insbesondere gegenüber den 'NNIS'-Daten von Scott et al. (97) konnte ein sehr eindrucksvoller 'shift' in der Rangfolge von der kumulativen Inzidenz über die Inzidenzdichte hin zur maßnahmenassoziierten Inzidenzdichte beobachtet werden. Diese Verschiebung geschah einerseits durch die längere durchschnittliche Behandlungsdauer, aber insbesondere durch die deutlich invasivere Behandlung unseres Patientenkollektives. Dies wird deutlich durch die Anwendungsdaten, weshalb diese auch immer angegeben werden sollten. Dieser Grundsatz wird von Autoren der Vergleichsliteratur leider nicht sehr häufig beherzigt. Betrachtet man nur die kumulative Inzidenz, so schneiden wir deutlich schlechter ab gegenüber den 'NNIS'-Daten. Bei der maßnahmenassoziierten Inzidenzdichte belegen wir dagegen deutlich den besseren Platz. Nur dieses Ergebnis ist annähernd vergleichbar, da sowohl die allgemeine Behandlungsdauer als auch die Anwendungsdauer invasiver Maßnahmen in die Ergebnisse einfließen.

Bezüglich der beatmungsassoziierten Pneumonie hätte man annehmen können, daß bei den von uns verwendeten relativ "weichen" Diagnosekriterien gegenüber der nationalen und internationalen Referenz eine höhere Anzahl dieser Infektionen in unserem deutlich invasiv therapierten Patientenkollektiv diagnostiziert werden würden. Betrachtet man die Anwendungsrate der künstlichen Beatmung, so lag diese schließlich gegenüber den zur Verfügung stehenden Vergleichszahlen bei unseren Patienten um durchschnittlich 30% höher. Entsprechend lag unsere maßnahmenassoziierte Pneu-

monierate deutlich unter den Vergleichsdaten, insbesondere gegenüber den Ergebnissen des 'KISS'-Projektes (45). Diese Konstellation muß man zusammen betrachten. Wäre im Rahmen der 'KISS'-Studie ebenfalls die kumulative Inzidenz errechnet worden, so läge diese wahrscheinlich deutlich näher unserer entsprechenden Infektionsrate. Bezogen auf die offenkundig invasivere Behandlung auf den an dieser Studie beteiligten Intensivtherapiestationen stehen wir dagegen deutlich besser da.

Verschiedene Studien und Meta-Analysen (63,88,98) haben eindeutig gezeigt, daß eine konsequent durchgeführte selektive Darmdekontamination (SDD) die Pneumoniehäufigkeit insbesondere bei beatmeten Intensivpatienten deutlich zu senken vermag. Daß SDD auch in dieser Studie einen nicht unerheblichen Einfluss auf das gute Abschneiden bezüglich der beatmungsassoziierten Pneumonie ausgeübt hat, liegt daher nahe. Ob weitere Aspekte wie eine adäquate Händedesinfektion, Dekontamination der Beatmungssysteme oder letztendlich die Infektionsüberwachung selbst als Instrument der Qualitätssicherung und -verbesserung damit zusammenhängen, ist mit diesem Studienansatz nicht zu beantworten. Dies ist auch nicht das Ziel und auch keine Aufgabe der Methode der maßnahmenassoziierten Häufigkeitsmaße. Die transversale Betrachtung der Inzidenzdichte anhand nationaler und internationaler Vergleichsstudien, besser noch anhand nationaler Referenzdaten, aber auch die longitudinale Entwicklung innerhalb der Klinik ist von Interesse. Dazu dient diese Methode, nämlich zur konformen, (soweit möglich) standardisierten und damit qualitativ hochwertigen Infektionsüberwachung. Intention dabei ist, sich innerhalb einer Rangfolge plazieren zu können, um die eigenen Ergebnisse in einen Kontext mit Vergleichsdaten zu bringen. Im Fall deutlich zu hoher Infektionsraten sollten im weiteren Verlauf deren Ursachen ergründet und geeignete Verbesserungsmaßnahmen entwickelt werden. Diese kritische und konstruktive Weiterverwertung der gewonnenen Daten im Rahmen einer funktionierenden Hygienekontrolle mit nachfolgender Reduktion intensivstationär erworbener Infektionen ist als Zielsetzung anzusehen. Leider wurde im Rahmen dieser Studie dieser Vorsatz nicht bis zum Ende verfolgt. Wurden zwar die Ergebnisse konsequent nach dem Modell der risikospezifischen Infektionsraten berechnet und wurde auch der Bezug zu Vergleichsdaten hergestellt, so fehlte die zeitnahe Rückmeldung an die beteiligten Intensivstationen. Dieses wichtige Element der Infektionsüberwachung blieb durch die verzögerte Erstellung der Enddaten weitestgehend unberücksichtigt, ein Aspekt, welcher in nachfolgenden Studien zu verbessern ist. Erst ein elektronisches Erfassungssystem, wie es etwa im Rahmen dieser Studie genutzt wurde, erlaubt eine zügige Einordnung von klinischen und mikrobiologischen Befunden in festgelegte Definiti-

onsstandards im Rahmen einer entsprechend objektivierbaren Infektionsdiagnostik. Diese Datenverarbeitung sollte durch Hygienefachkräfte in enger Zusammenarbeit mit den behandelnden Ärzten bzw. Pflegekräften und den beteiligten Mikrobiologen erfolgen. Optimal wäre ein direkter elektronischer Datentransfer der mikrobiologischen Ergebnisse auf die anfordernden Stationen. Der mögliche Zeitgewinn durch eine eher einsetzende (Antibiotika-)Therapie wird sich bei einer Verkürzung der Behandlungsdauer entsprechend ökonomisch niederschlagen.

Die geforderte standardisierte Diagnostik ist hinsichtlich der invasiven Maßnahme "Bronchiallavage" auch anhand der in dieser Studie erhobenen Daten zu werten. So war bei positiver BAL auch immer der gleiche Keimbefund im Trachealsekret festzustellen. Das Argument, daß gerade bei Beatmungspatienten der obere Respirationstrakt durch Kontaminationskeime besiedelt ist, ist auf den an dieser Studie beteiligten Intensivstationen durch die Anwendung der selektiven Darmdekontamination zu relativieren. So werden durch SDD gerade die sogenannten Pharynxkeime aus dem oberen Gastrointestinaltrakt gezielt eliminiert. Ist SDD erfolgreich, so können diese Keime im Rachenabstrich und im Trachealsekret nicht (mehr) nachgewiesen werden. Versagt SDD gegenüber resistenten Keimen, oder handelt es sich um einen exogenen Infektionsweg, so wird der entsprechende Pneumonieerreger insbesondere im oberen Respirationstrakt nicht innerhalb einer Mischflora aus fakultativ pathogenen Keimen, sondern eher als Monokultur nachzuweisen sein. So liegt unter SDD die Wahrscheinlichkeit, daß ein in der BAL nachgewiesener Erreger dem Trachealsekretbefund entspricht, deutlich höher; in dieser Studie sogar bei nahezu 100%. Dies wird ohne SDD nicht der Fall sein. Entsprechend war in dieser Studie die BAL als invasives Verfahren kein zwingend gefordertes Diagnoseinstrument. Gerade retrospektiv erscheint es korrekt, daß unter SDD der Trachealsekretbefund das Spektrum der pathogenen Pneumonieerreger recht genau widerspiegelt.

Bezüglich der katheterassoziierten Sepsis zeigt sich bei der kumulativen Inzidenz wie schon bei der beatmungsassoziierten Pneumonie, daß wir zumeist über den Vergleichsdaten liegen. Abermals existiert in den betreffenden Vergleichsstudien älteren Datums eine große Definitionsproblematik. Da unsere Anwendungsrate zentralvenös gelegener Katheter wie schon die Beatmungsrate deutlich über den Zahlen anderer Studien liegt, zeigt sich nach Berechnung der maßnahmenassoziierten Infektionsraten insbesondere gegenüber den 'NNIS'-Daten ein erneuter 'shift' in die oberen Ränge bezüglich der gegenübergestellten Infektionsraten. Dennoch liegt unsere Rate knapp

über den Ergebnissen der 'KISS'-Studie, welche teils deutlich niedrigere Anwendungsraten, je nach Typ der Intensivstationen, aufweist. Somit kann man davon ausgehen, daß auf unseren Intensivstationen entweder tatsächlich mehr katheterassoziierte Infektionen vorkamen, oder daß die höhere Rate durch weichere Definitionskriterien zustande gekommen ist. Diesbezüglich kann man die Kriterien von Bone (13) durchaus kritisch bewerten, da die Spezifität dieser Sepsisdefinition als eher niedrig anzusehen ist. Andererseits entspricht unsere Definition der katheterassoziierten Sepsis weitestgehend den anerkannten Kriterien der bakteriämischen katheterassoziierten Sepsis von Brun-Buisson (16), welche auch von der 'CDC' 1996 im Rahmen der 'HICPAC'-Richtlinien (83) übernommen wurden. Dieses zeigt sich auch schon daran, daß die Inzidenz der nicht-katheterassoziierten und zumeist nicht-bakteriämischen Septikämien, welche ja ausnahmslos von den Bone-Kriterien erfasst wurden, um ein Vielfaches über der Häufigkeit der katheterassoziierten Sepsis lag. Somit kann man durchaus schlussfolgern, daß wir im nationalen Vergleich bezüglich der katheterassoziierten Sepsis zum Studienzeitpunkt eine höhere Inzidenz aufzuweisen hatten. Dazu gilt das bereits für die Pneumonie gesagte bezüglich weiterer Aufgaben und Ziele der Infektionsüberwachung. Die neuesten Daten des 'KISS'-Projektes (123), aber auch anderer Studien (30,122) zeigen eine Entwicklung zu noch besseren Infektionsraten katheterassoziiertter Septikämien in deutschen und auch ausländischen Kliniken. Neueste Ergebnisse des 'NNIS'-Systems stehen noch aus.

Schon von Jarvis et al. (57) wurde 1991 empfohlen, neben der Berechnung maßnahmenassoziiertter Infektionsraten diese auch nach dem Typ der Intensivstation zu trennen. Dies wurde im Rahmen des 'KISS'-Projektes konsequent vollzogen. Im Rahmen unserer Studie wurden beide beteiligten Intensivtherapiestationen zusammen beobachtet und gemeinsame Infektionsraten berechnet. So wurden Daten einer Intensivpopulation erfaßt, welche sich aus einem gemischt-chirurgischen Patientenkollektiv zusammensetzt. Sinnvoll wäre evtl. eine getrennte Betrachtung der herz-/thoraxchirurgischen und neurochirurgischen Patienten sowie der Traumapatienten gewesen. Dazu wäre die Fallzahl im Beobachtungszeitraum jedoch deutlich zu gering ausgefallen, um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen. Die Zeitspanne hätte deutlich länger gewählt werden müssen. Sicherlich wird dieses Problem auch an anderen Kliniken, insbesondere den nicht hochspezialisierten Abteilungen, ähnlich vorliegen und macht so eine Durchführung des geforderten Modells im Einzelfall problematisch. Ob die Konstellation der Patientenpopulation einen Einfluß auf das Gesamtergebnis ausübte, ist kaum zu sagen.

Bezüglich der Mortalitätsraten kann man einen Trend erkennen zu einer höheren Sterblichkeit unter Patienten mit intensivstationär erworbenen Infektionen, insbesondere den maßnahmenassoziierten. Signifikante Unterschiede waren bei zu geringer Fallzahl leider nicht herzustellen. Im Vergleich zu Studien der letzten Jahre (9,17,35,90,93,94,107) scheint die Mortalität im beobachteten Patientenkollektiv auf ähnlichem Niveau zu liegen. Man hätte erwarten können, daß über eine niedrigere Infektionshäufigkeit der beatmungsassoziierten Pneumonie die Mortalität der Gesamtheit geringer ausgefallen wäre. Eine solche Auswirkung auf das Gesamtkollektiv war nicht eindeutig festzustellen. Die Patientenkollektive wurden aber auch nicht nach Erkrankungsschwere miteinander verglichen. Die hohen Anwendungsraten "Beatmung" und "ZVK-Anlage" deuten auf ein krankes Patientenkollektiv hin, welches nach Beendigung der invasiven Maßnahmen in kurzer Zeit die Station verläßt.

Bei allem Nutzen, welche die vorgestellte Methode mit sich bringt, so bedeutet die konsequente Durchführung einen nicht unerheblichen Arbeitsaufwand. Eine kontinuierliche Infektionsüberwachung mit täglicher Infektionsvisite am Krankenbett, standardisierter mikrobiologischer und invasiver Diagnostik, Aufzeichnung sämtlicher relevanter Daten im Computersystem, Kontrolle und Korrektur derselben, abschließender Beurteilung der Infektionsdiagnosen nach Definitionsstandards und Berechnung der Infektionsraten nimmt eine immense Zeit und personelle Präsenz in Anspruch, so daß man sich fragen darf, ob dies dem Nutzen gerecht wird. Schließlich sind sowohl die Prognose der Patienten als auch die Wirtschaftlichkeit des Systems die beiden wichtigsten Faktoren, welche bestimmen, ob eine solche Methode Sinn macht oder nicht. Falls, wie schon vom frühen SENIC-Projekt (52) propagiert, bereits ab einer Verhütung von 6% intensivstationär erworbener Infektionen ein Nettogewinn zu erzielen ist, so weisen die letzten Ergebnisse des 'KISS'-Projektes mit bis zu 28,6% weniger katheterassoziierten Septikämien innerhalb von nur 2 Jahren in eine hoffnungsvolle Richtung. Welche Reserven diese Methode der Infektionsüberwachung im weiteren zu bieten hat, oder ob durch natürliche Grenzen eine baldige Stagnation einsetzt, kann nur durch zukünftige Studien, welche sich diesen Zusammenhängen kritisch nähern, beantwortet werden.

Die Frage, ob eine Teilnahme am deutschen 'KISS'-Projekt für die an dieser Studie beteiligten Intensivstationen in Frage kommt, wird von den an der Infektionsüberwachung beteiligten Personen bereits diskutiert. Ein beträchtliches Problem stellen bis-

lang die fehlenden personellen und damit verbundenen zeitlichen Ressourcen dar. Epidemiologische Vergleiche sollten nur als initiale Leitstruktur angesehen werden, um Prioritäten für zukünftige Untersuchungen zu setzen. Die Entscheidung, an Vergleichen mit einer solchen Referenzdatenbank teilzunehmen, sollte auf allen Ebenen innerhalb der Klinik, von der Klinikleitung bis zu den Personen, welche schließlich mit der Datenaufnahme betraut sind, diskutiert werden. Auf den an dieser Studie beteiligten Intensivtherapiestationen wurden seit Datenerhebung die internen Strukturen und Methoden der Infektionsüberwachung natürlich weiterentwickelt. So werden sämtliche infektionsrelevanten Daten mittlerweile täglich "online" am Krankenbett erfasst. Noch nicht verfügbar ist allerdings der bereits angesprochene elektronische Datentransfer aus dem mikrobiologischen Institut. Die Befunde müssen somit noch per Hand in das Computersystem eingetragen werden. Die Bewertung der Infektionsstatistik erfolgt nach den Regeln des Qualitätsmanagements alle vier Wochen im Rahmen eines "Hygienezirkels" durch Mikrobiologen, Hygieniker, intensivstationär tätige Oberärzte der Klinik sowie Pflegekräfte. Neben dieser intrahospitalen, longitudinalen Betrachtung der Infektionsdaten sollten wie in vorliegender Arbeit beschrieben selbstverständlich auch interhospitaläre, vertikale Vergleiche erfolgen. Dazu bedarf es unausweichlich einer international standardisierten Diagnostik sowie der vorgestellten Methode der risikospezifischen Infektionsraten als zukunftsweisendes, vergleichbares, und mittlerweile auch in Deutschland etabliertes Häufigkeitsmaß.

V Zusammenfassung

Intensivstationär erworbene Infektionen wirken sich direkt auf die Prognose der Patienten und die Behandlungskosten aus. Daher ist eine systematische Infektionsüberwachung von überaus wichtigem Interesse für alle Beteiligten. Vergleicht man das eigene Infektionsniveau mit Referenzdaten, kann man sich innerhalb einer Rangfolge positionieren, um weitere Untersuchungen anzuschließen, durch welche die Gründe für zu hohe Infektionsraten analysiert werden. Dazu braucht man vergleichbare Methoden, sowohl der Infektionsdiagnostik, als auch der Häufigkeitsmaße.

In dieser prospektiven Studie wurden von November 1995 bis November 1996 auf zwei operativen Intensivtherapiestationen alle neuerworbenen Infektionen nach eindeutigen Definitionskriterien registriert. Standard waren die Empfehlungen der Centers for Disease Control (CDC)', aber auch die Sepsiskriterien der 'ACCP/SCCM Consensus Conference' von 1991. Bezüglich der invasiven Maßnahmen künstliche Beatmung und Verwendung von Zentralvenenkathetern erfolgte die Berechnung von risikospezifischen Infektionsraten, deren Anwendung schon zu Beginn der 90er Jahre u.a. vom 'National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS)' System der 'CDC' empfohlen wurde. Dieses Verfahren wurde bereits in vielen ähnlichen Studien der letzten Jahre angewendet, u.a. in der deutschen Referenzdatenbank 'Krankenhaus Infektions Surveillance System (KISS)'. Durch diese Überwachungsmethode konnten bereits international und zuletzt auch national rückläufige Infektionsraten beobachtet werden. In dieser Arbeit wurden Infektionshäufigkeiten auch nach der kumulativen Inzidenz sowie nach der allgemeinen Inzidenzdichte angegeben, um Wechselbeziehungen zwischen diesen Häufigkeitsmaßen zu verdeutlichen.

Bei 3,6% aller Patienten wurden eine beatmungsassoziierte Pneumonie auf der Intensivtherapiestation diagnostiziert. Entsprechend wurden 4,5 beatmungsassoziierte Pneumonien pro 1000 Patiententage und 5,8 beatmungsassoziierte Pneumonien pro 1000 Beatmungstage erworben. Diese Ergebnisse liegen deutlich unter den Zahlen vergleichbarer Studien, speziell unter den ersten Daten des 'KISS'-Projektes. Eine Ursache könnte die konsequente Anwendung der selektiven Darmdekontamination (SDD) sein.

Bei 2,5% der Patienten fand sich eine intensivstationär erworbene katheterassoziierte Sepsis. Das entsprach 2,8 katheterassoziierten Septikämien pro 1000 Patiententage und 2,9 katheterassoziierten Septikämien pro 1000 Kathetertage. Diese Resultate lie-

gen unter den Zahlen internationaler Studien, jedoch knapp über den nationalen 'KISS'-Daten. Als denkbarer Grund dafür spricht neben der niedrigen Spezifität der in dieser Arbeit verwendeten Sepsiskriterien zugleich einiges für ein tatsächlich schlechteres Abschneiden der Intensivstationen dieser Studie, gerade gegenüber neuesten Zahlen.

Im Vergleich zu 'NNIS'-Daten zeigt sich deutlich eine Verschiebung innerhalb der Rangfolge durch Verwendung verschiedener Häufigkeitsmaße, vor allem unter Betrachtung der Anwendungsraten.

VI Literaturverzeichnis

1. A'Court C, Garrard CS (1992) Nosocomial pneumonia in the intensive care unit: mechanisms and significance. *Thorax* 47: 465-473
2. Ahlbohm A, Norell S (1991) Grundregeln der Datenanalyse. In: Bode CP, Bergmann KE (Hrsg) Einführung in die moderne Epidemiologie. MMV Medizin-Verlag, München, S 67-72
3. Ahlbohm A, Norell S (1991) Maße der Krankheitshäufigkeit. In: Bode CP, Bergmann KE (Hrsg) Einführung in die moderne Epidemiologie. MMV Medizin-Verlag, München, S 13-19
4. Ahlbohm A, Norell S (1991) Sensitivität und Spezifität. In: Bode CP, Bergmann KE (Hrsg) Einführung in die moderne Epidemiologie. MMV Medizin-Verlag, München, S 31-35
5. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: ACCP/SCCM Consensus Conference (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20: 864-874
6. Andersen BM, Rasch M (2000) Hospital-acquired infections in Norwegian long-term-care institutions. A three-year survey of hospital-acquired infections and antibiotic treatment in nursing/residential homes, including 4500 residents in Oslo. *J Hosp Infect* 46: 288-296
7. Barie PS, Hydo LJ, Fischer E (1996) Development of multi organ dysfunction syndrome in critically ill patients with perforated viscus. Predictive value of APACHE severity scoring. *Arch Surg* 131: 37-43
8. Baselski VS, El-Torky M, Coalson JJ, Griffin JP (1992) The standardization of criteria for processing and interpreting laboratory specimens in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 102: 571-579
9. Bercault N, Boulain T (2001) Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: a prospective case-control study. *Crit Care Med* 29: 2303-2309

10. Bone RC (1993) Why new definitions of sepsis and organ failure are needed. *Am J Med* 95: 348-350
11. Bone RC (1994) Sepsis and SIRS. *Nephrol Dial Transplant* 9: 99-103
12. Bone RC (1996) The sepsis syndrome. Definition and general approach to management. *Clin Chest Med* 17: 175-181
13. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL (1992) The ACCP-SCCM Consensus Conference on sepsis and organ failure. *Chest* 101: 1481-1483
14. Bone RC, Sprung CL, Sibbald WJ (1992) Definitions for sepsis and organ failure. *Crit Care Med* 20: 724-726
15. Brun-Buisson C (2000) The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 26: S64-S74
16. Brun-Buisson C, Abrouk F, Legrand P, Huet Y, Larabi S, Rapin M (1987) Diagnosis of central venous catheter-related sepsis. Critical level of quantitative tip cultures. *Arch Intern Med* 147: 873-877
17. Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodríguez M, López-Luque A, Schaffino-Cano S, Gálvez-Vargas R (1994) Influence of nosocomial infection on mortality rate in an intensive care unit. *Crit Care Med* 22: 55-60
18. Cardenas VJJr (2002) Diagnosis and management of pneumonia in the intensive care unit. *Chest Surg Clin N Am* 12: 379-395
19. Carlet J (1999) Rapid diagnostic methods in the detection of sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 13: 483-494
20. Chandrasekar PH, Kruse JA, Mathews MF (1986) Nosocomial infection among patients in different types of intensive care units at a city hospital. *Crit Care Med* 14: 508-510
21. Chastre J, Fagon J-Y (1994) Invasive diagnostic testing should be routinely used to manage ventilated patients with suspected pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 150: 570-574

22. Cobb DK, High KP, Sawyer RG, Sable CA, Adams RB, Lindley DA, Pruett TL, Schwenger KJ, Farr BM (1992) A controlled trial of scheduled replacement of central venous and pulmonary-artery catheters. *N Engl J Med* 327 : 1062-1068
23. Cokk DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, Jaeschke RZ, Brun-Buisson C (1998) Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 129: 433-440
24. Cookson ST, Ihrig M, O'Mara EM, Hartstein AI, Jarvis WR (1998) Use of an estimation method to derive an appropriate denominator to calculate central venous catheter-associated bloodstream infection rates. *Infect Control Hosp Epidemiol* 19: 28-31
25. Cowen JS, Kelley MA (1994) Errors and bias in using predictive scoring systems. *Crit Care Clin* 10: 53-72
26. Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V, Lichtenberg DA, Make BJ, McCabe WR (1986) Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 133: 792-796
27. Craven DE, Steger KA, Barber TW (1991) Preventing nosocomial pneumonia: state of the art and perspectives for the 1990s. *Am J Med* 91: 44-53
28. Daschner F, Scherer-Klein E, Langmaack H, Vogel W (1982) Nosocomial infections in an operative intensive care unit. Results of a four year prospective study. *Anaesthesist* 31: 188-191
29. Dellinger RP (1993) Airway management and nosocomial infection. *Crit Care Med* 21: 1109-1110
30. Dettenkofer M, Ebner W, Els T, Babikir R, Lücking C, Pelz K, Rüden H, Daschner F (2001) Surveillance of nosocomial infections in an neurology intensive care unit. *J Neurol* 248: 959-964
31. Emmerson AM, Enstone JE, Kelsey MC (1995) The Second National Prevalence Survey of infections in hospitals: methodology. *J Hosp Infect* 31 : 7-29

32. Escarce JJ, Kelley MA (1990) Admission source to the medical intensive care unit predicts hospital death independent of APACHE II score. *JAMA* 264: 2389-2394
33. Fagon J-Y, Chastre J, Domart Y, et al. (1989) Nosokomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush und quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis* 139: 877-884
34. Fagon J-Y, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C (1993) Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 94: 281-288
35. Fagon J-Y, Novara A, Stephan F, Girou E, Safar M (1994) Mortality attributable to nosocomial infections in the ICU. *Infect Control Hosp Epidemiol* 15: 428-434
36. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM (1988) CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 16: 128-140
37. Gastmeier P, Brauer H, Sohr D, Geffers C, Forster DH, Daschner F, Rüden H (2001) Converting incidence and prevalence data of nosocomial infections: results from eight hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 22: 31-34
38. Gastmeier P, Geffers C, Sohr D, Dettenkofer M, Daschner F, Rüden H (2003) Five years working with German nosocomial infection surveillance system (Krankenhaus Infektions Surveillance System) . *Am J Infect Control* 31: 316-321
39. Gastmeier P, Geffers C, Sohr D, Schwab F, Behnke M, Rüden H (2003) Surveillance of nosocomial infections in intensive care units. Current data and interpretations. *Wien Klin Wochenschr* 115: 99-103
40. Gastmeier P, Kampf G, Wischnewski N, Hauer T, Schulgen G, Schumacher M, Daschner F, Rüden H (1998) Prevalence of nosocomial infections in representative German hospitals. *J Hosp Infect* 38: 37-49
41. Gastmeier P, Kampf G, Wischnewski N, Schumacher M, Daschner F, Rüden H (1998) Importance of the surveillance method: national prevalence studies on

- nosocomial infections and the limits of comparison. *Infect Control Hosp Epidemiol* 19: 661-667
42. Gastmeier P, Schumacher M, Daschner F, Rüden H (1997) An analysis of two prevalence surveys of nosocomial infection in German intensive care units. *J Hosp Infect* 35: 97-105
 43. Gastmeier P, Weist K, Rüden H (1999) Catheter-associated primary bloodstream infections: epidemiology and preventive methods. *Infection* 27: 1-6
 44. Gaynes RP, Culver DH, Emori TG, Horan TC, Banerjee SN, Edwards JR, Jarvis WR, Tolson JS, Henderson TS, Hughes JM, . (1991) The National Nosocomial Infections Surveillance System: plans for the 1990s and beyond. *Am J Med* 91: 116S-120S
 45. Geffers C, Koch J, Sohr D, Nassauer A, Daschner F, Rüden H, Gastmeier P (2000) Establishment of a national database for ICU-associated infections. First results from the "Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System" (KISS). *Anaesthesist* 49: 732-737
 46. George DL, Falk PS, Wunderink RG, Leeper Jr KV, Meduri GU, Steere EL, Corbett CE, Mayhall CG (1998) Epidemiology of ventilator-acquired pneumonia based on protected bronchoscopic sampling. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 1839-1847
 47. Girou E, Pinsard M, Auriant I, Canonne M (1996) Influence of the severity of illness measured by the Simplified Acute Physiology Score (SAPS) on occurrence of nosocomial infections in ICU patients. *J Hosp Infect* 34: 131-137
 48. Gowardman JR, Montgomery C, Thirlwell S, Shewan J, Idema A, Larsen PD, Havill JH (1998) Central venous catheter-related bloodstream infections: an analysis of incidence and risk factors in a cohort of 400 patients. *Intensive Care Med* 24: 1034-1039
 49. Guérin C, Girard R, Chemorin C, De Varax R, Fournier G (1997) Facial mask noninvasive mechanical ventilation reduces the incidence of nosocomial pneumonia - A prospective epidemiological survey from a single ICU. *Intensive Care Med* 23: 1024-1032

50. Haley RW (1991) Measuring the costs of nosocomial infections: methods for estimating economic burden on the hospital. *Am J Med* 91: 32-38
51. Haley RW (1995) The scientific basis for using surveillance and risk factor data to reduce nosocomial infection rates. *J Hosp Infect* 30 Suppl: 3-14
52. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan M, Emori TG, Munn VP, Hooton TM (1985) The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol* 121: 182-205
53. Hartenauer U, Diemer W, Gähler R, Ritzerfeld W (1990) Nosocomial infections in intensive care medicine - Results of a prospective surveillance study over 5 years. *Anästhesi Intensivther Notfallmed* 25: 93-101
54. Herwaldt LA, Geiss M, Kao C, Pfaller MA (1996) The positive predictive value of isolating coagulase-negative staphylococci from blood cultures. *CID* 22: 14-20
55. Holzapfel L, Chevret S, Madinier G, Ohen F, Demingeon G, Coupry A, Chaudet M (1993) Influence of long-term oro- or nasotracheal intubation on nosocomial maxillary sinusitis and pneumonia: results of a prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 21: 1132-1138
56. Hospital infections program, Centers for Disease Control (1992) Public health: surveillance, prevention, and control of nosocomial infections. *JAMA* 268: 3048-3052
57. Jarvis WR, Edwards JR, Culver DH, Hughes JM, Horan T, Emori TG, Banerjee S, Tolson J, Henderson T, Gaynes RP (1991) Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 91: 185S-191S
58. Johanson WG, Jr. (1990) Ventilator-associated pneumonia - Light at the end of the tunnel? *Chest* 97: 1026-1027
59. Josephson A, Karanfil L, Alonso H, Watson A, Blight J (1991) Risk-specific nosocomial infection rates. *Am J Med* 91: 131S-137S
60. Kappstein I, Schulgen G, Friedrich T, Hellinger P, Benzing A, Geiger K, Daschner F (1991) Incidence of pneumonia in mechanically ventilated patients

- with sulcrafate or cimetidine as prophylaxis for stress bleeding: bacterial colonization of the stomach. *Am J Med* 91: 125-131
61. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE (1985) APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13: 818-829
 62. Koeman M, van der Vent AJAM, Ramsay G, Hoepelman IM, Bonten MJM (2001) Ventilator-associated pneumonie: recent issues on pathogenesis, prevention and diagnosis. *J Hosp Infect* 49: 155-162
 63. Kollef MH (1994) The role of selective digestive tract decontamination on mortality and respiratory tract infections. A meta analysis. *Chest* 105: 1101-1108
 64. Kreienbrock L, Schach S (1995) Maßzahlen der Erkrankungshäufigkeit. In: *Epidemiologische Methoden*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-Jena-New York, S 9-21
 65. Kreienbrock L, Schach S (1995) Statistische Grundlagen der Epidemiologie. In: *Epidemiologische Methoden*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-Jena-New York, S 77-138
 66. Lackner F, Wewalka G, Rotter M, Kilian J, Hummel E, Hartenauer U, Gähler R, Scherzer E, Pauser G (1989) Monitoring of infections in intensive care units - A multicentric pilot study. *Anästh Intensivther Notfallmed* 24: 133-142
 67. Larson E, Oram LF, Hedrick E (1988) Nosocomial infection rates as an indicator of quality. *Med Care* 26: 676-684
 68. Laupland KB, Zygun DA, Davies HD, Church DL, Louie TJ, Doig CJ (2002) Population-based assessment of intensive care unit-acquired bloodstream infections in adults: Incidence, risk factors, and associated mortality rate. *Crit Care Med* 30: 2462-2467
 69. Legras A, Malvy D, Quinioux AI, Villers D, Bouachour G, Robert R, Thomas R (1998) Nosocomial infections: prospective survey of incidence in five French intensive care units. *Intensive Care Med* 24 : 1040-1046

70. Lennox KA, Gaynes RP (1997) Hospital-acquired infections in the United States. The importance of interhospital comparisons. *Infect Dis Clin North Am* 11: 245-255
71. Lizioli A, Privitera G, Alliata E, Antonietta Banfi EM, Boselli L, Panceri ML, Perna MC, Porretta AD, Santini MG, Carreri V (2003) Prevalence of nosocomial infections in Italy: result from the Lombardy survey in 2000. *J Hosp Infect* 54: 141-148
72. Luce JM, Wachter RM (1994) The ethical appropriateness of using prognostic scoring systems in clinical management. *Crit Care Clin* 10: 229-241
73. Lugauer S, Regenfus A, Böswald M, Martus P, Geis C, Bechert T, Greil J, Guggenbichler J-P (1999) A new scoring system for the clinical diagnosis of catheter-related infections. *Infection* 27: 49-53
74. Mackay E, Lackner F, Pauser G, Rotter M, Wewalka G (1984) Follow-up of nosocomial infections in a predominantly surgical intensive care unit. *Anaesthetist* 33: 564-572
75. Mayhall CG (1997) Nosocomial pneumonia - Diagnosis and prevention. *Infect Dis Clin North Am* 11: 427-457
76. Meduri GU (1990) Ventilator-associated pneumonia in patients with respiratory failure - A diagnostic approach. *Chest* 97: 1208-1219
77. Meduri GU, Chastre J (1992) The standardization of bronchoscopic techniques for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 102: 557-564
78. Memish ZA, Arabi Y, Cunningham G, Kritchevsky S, Braun B, Richards C, Weber S, Pereira CR, EPIC Group (2003) Comparison of US and non-US central venous catheter infection rates: evaluation of processes and indicators in infection control study. *Am J Infect Control* 31: 237-242
79. Mertens R, Jans B, Kurz X (1994) A computerized nationwide network for nosocomial infection surveillance in Belgium. *Infect Control Hosp Epidemiol* 15: 171-179

80. Mintjes-de Groot AJ, van Hassel CAN, Kaan JA, Verkooyen RP, Verbrugh HA (2000) Impact of hospital-wide surveillance on hospital-acquired infections in an acute-care hospital in The Netherlands. *J Hosp Infect* 46: 36-42
81. Morrison AJ, Kaiser DL, Wenzel RP (1987) A measurement of the efficacy of nosocomial infection control using the 95 per cent confidence interval for infection rates. *Am J Epidemiol* 126: 292-297
82. Munzinger J, Bühler M, Geroulanos S, Lüthy R, von Graevenitz A (1983) Nosokomiale Infektionen in einem Universitätsspital - Resultate der prospektiven Infektionserfassung auf einer medizinischen und einer chirurgischen Bettenstation und einer chirurgischen Intensivstation. *Schweiz Med Wochenschr* 113: 1782-1790
83. National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (1996) Guideline for prevention of intravascular device-related infections. *Am J Infect Control* 24: 262-293
84. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System (1991) Nosocomial infection rates for interhospital comparison: limitations and possible solutions. *Infect Control Hosp Epidemiol* 12: 609-621
85. Niederman MS, Torres A, Summer W (1994) Invasive diagnostic testing is not needed routinely to manage suspected ventilator-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 150: 565-569
86. Orrett FA, Brooks PJ, Richardson EG (1998) Nosocomial infections in a rural regional hospital in a developing country: infection rates by site, service, cost, and infection control practices. *Infect Control Hosp Epidemiol* 19: 136-140
87. Orsi GB, Raponi M, Sticca G, Branca L, Scalise E, Franchi C, Venditti M, Fara GM (2003) Hospital infection surveillance in 5 Roman intensive care units. *Ann Ig* 15: 23-34
88. Parra Moreno ML, Arias Rivera S, la Cal Lopez MA, Frutos Vivar F, Cerda Cerda E, Garcia Hierro P, Negro Vega E (2002) Effect of selective digestive decontamination on the nosocomial infection and multiresistant microorganisms incidence in critically ill patients. *Med Clin (Barc)* 118: 361-364

89. Pingleton SK, Fagon J-Y, Leeper KV, Jr. (1992) Patient selection for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia - Criteria for evaluating diagnostic techniques. *Chest* 102: 553-556
90. Pittet D, Thiévent B, Wenzel RP, Li N, Auckenthaler R, Suter PM (1996) Bed-side prediction of mortality from bacteriemic sepsis: a dynamic analysis of ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 684-693
91. Rafkin HS, Hoyt JW (1994) Objective data and quality assurance programs. Current and future trends. *Crit Care Clin* 10: 157-177
92. Rangel-Frausto MS (1999) The epidemiology of bacterial sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 13: 299-312
93. Rello J (1999) Impact of nosocomial infections on outcome: myths and evidence. *Infect Control Hosp Epidemiol* 20: 392-394
94. Rosenthal VD, Guzman S, Orellano PW (2003) Nosocomial infections in medical-surgical intensive care units in Argentina: Attributable mortality and length of stay. *Am J Infect Control* 31: 291-295
95. Rüden H, Daschner F, Schumacher M (1995) Nosokomiale Infektionen in Deutschland - Erfassung und Prävention (NIDEP-Studie), Teil 1: Prävalenz nosokomialer Infektionen, Qualitätssicherung in der Krankenhaushygiene. Das Bundesministerium für Gesundheit, Baden-Baden
96. Rüden H, Gastmeier P (2000) Verhütung von Krankenhausinfektionen: Intensivstationen unter der Lupe. *Anaesthesist* 49: 225-226
97. Scott KF, Welbel SF, Weinstein RA (1997) Magnitude and prevention of nosocomial infections in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am* 11: 479-496
98. Selective Decontamination of the Digestive Tract Trialists' Collaborative Group (1993) Meta-analysis of randomised controlled trials of selective decontamination of the digestive tract. *BMJ* 307: 525-532
99. Simsek S, Yurtseven N, Gercekoglu H, Izgi F, Sohtorik Ü, Canik S, Özler A (2001) Ventilator-associated pneumonias in a cardiothoracic surgery centre postoperative intensive care unit. *J Hosp Infect* 47: 321-324

100. Soufir L, Timsit J-F, Mahe C, Carlet J, Regnier B, Chevret S (1999) Attributable morbidity and mortality of catheter-related septicemia in critically ill patients: a matched, risk-adjusted, cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 20: 396-401
101. Spencer RC (1994) Epidemiology of infections in ICUs. *Intensive Care Med* 20: S2-S6
102. Stoller JK, Orens DK, Fatica C, Elliott M, Kester L, Woods J, Rn LH, Karafa MT, Arroliga AC (2003) Weekly versus daily changes of in-line suction catheters: impact on rates of ventilator-associated pneumonia and associated costs. *Respir Care* 48: 494-499
103. Struthers S, Underhill H, Albersheim S, Greenberg D, Dobson S (2002) A comparison of two versus one blood culture in the diagnosis and treatment of coagulase-negative staphylococcus in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 22: 547-549
104. Teres D (1994) Comment on "The case against using the APACHE system to predict intensive care unit outcome in trauma patients". *Crit Care Clin* 10: 127-128
105. Teres D, Lemeshow S (1994) Why severity models should be used with caution. *Crit Care Clin* 10: 93-110
106. Tetteroo GWM, Wagenvoort JHT, Mulder PGH, Ince C, Bruining HA (1994) Decreased mortality rate and length of hospital stay in surgical intensive care unit patients with successful selective decontamination of the gut. *Crit Care Med* 21: 1692-1698
107. Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jiménez P, González J, Ferrer A, Celis R, Rodriguez-Roisin R (1990) Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 142: 523-528
108. Trilla A (1994) Epidemiology of nosocomial infections in adult intensive care units. *Intensive Care Med* 20 : S1-S4

109. van Saene HKF, Nunn AJ, Petros AJ (1994) Viewpoint: Survival benefit by selective decontamination of the digestive tract (SDD). *Infect Control Hosp Epidemiol* 15: 443-446
110. Vassar MJ, Holcroft JW (1994) The case against using the APACHE system to predict intensive care unit outcome in trauma patients. *Crit Care Clin* 10: 117-126
111. Venberghe A, Laterre P, Goenen M, Reynaert M, Wittebole X, Simon A, Haxhe JJ (2002) Surveillance of hospital-acquired infections in an intensive care department-the benefit of the full-time presence of an infection control nurse. *J Hosp Infect* 52: 56-59
112. Vincent J-L (1997) Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you... *Crit Care Med* 25: 372-374
113. Vincent J-L, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin M-H, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M (1995) The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe - Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *JAMA* 274: 639-644
114. Watts CM, Knaus WA (1994) Comment on "Why severity models should be used with caution". *Crit Care Clin* 10: 111-115
115. Watts CM, Knaus WA (1994) The case for using objective scoring systems to predict intensive care unit outcome. *Crit Care Clin* 10: 73-89
116. Weinstein JW, Mazon D, Pantelick E, Reagan-Cirincione P, Dembry LM, Hierholzer WJ (1999) A decade of prevalence surveys in a tertiary-care center: trends in nosocomial infection rates, device utilization, and patient acuity. *Infect Control Hosp Epidemiol* 20: 543-548
117. Wenzel RP (1995) The economics of nosocomial infections. *J Hosp Infect* 31: 79-87
118. Widmer AF (1994) Infection control and prevention strategies in the ICU. *Intensive Care Med* 20: 7-11

119. Wischnewski N, Kampf G, Gastmeier P, Schlingmann J, Daschner F, Schumacher M, Rüden H (1998) Prevalence of primary bloodstream infections in representative German hospitals and their association with central and peripheral vascular catheters. *Zentralbl Bakteriol* 287: 93-103
120. Wunderink RG, Mayhall CG, Gibert C (1992) Methodology for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia - Epidemiology and therapeutic intervention. *Chest* 102: 580-588
121. Yologlu S, Durmaz B, Bayindir Y (2003) Nosocomial infections and risk factors in intensive care units. *New Microbiol* 26: 299-303
122. Yoo S, Ha M, Choi D, Pai H (2001) Effectiveness of surveillance of central catheter-related bloodstream infection in an ICU in Korea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 22: 433-436
123. Zuschneid I, Schwab F, Geffers C, Rüden H, Gastmeier P (2003) Reducing central venous catheter-associated primary bloodstream infections in intensive care units is possible: data from the German nosocomial infection surveillance system. *Infect Control Hosp Epidemiol* 24: 501-505

VII Danksagung

Zuerst danke ich von Herzen meinen Eltern Josef und Beate Vahle für ihre ständige Unterstützung meines bisherigen Werdegangs. Sie gaben mir die Fähigkeit zur eigenständigen Weiterentwicklung.

Besonderer Dank gilt außerdem meiner Frau Carola Hiltawsky, die mir stets zur Seite stand und mir die Kraft gab, diese Arbeit zu beenden.

Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. med. J. Meier für die Überlassung des Themas und seine nützlichen Anregungen und natürlich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. F. Hinder für seine stetige Diskussionsbereitschaft und intensive Betreuung.

Vielen Dank auch an die Mitarbeiter der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Westfälischen Wilhelms-Universität (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Van Aken), ohne deren Einsatz diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Insbesondere danke ich Herrn A. David für die langjährige konstruktive Zusammenarbeit.

VIII Lebenslauf

IX Anhang

1 Tabellen

Tabelle 9: Übersicht der einzelnen Intubationsverfahren

Orale Endotrachealtuben	
Anzahl verwendeter Tuben	416
Summe der Beatmungstage	1408
Durchschnittliche Beatmungstage/Tubus (SA)	3,4 ($\pm 3,0$)
Spannweite der Beatmungstage	1-19
Anzahl Patienten unter dieser Beatmung	320 (89,1%)
Durchschnittliche Beatmungstage/Patient	4,4
Durchschnittliche Tubusanzahl/Patient	1,3
Nasale Endotrachealtuben	
Anzahl verwendeter Tuben	41
Summe der Beatmungstage	115
Durchschnittliche Beatmungstage/Tubus (SA)	2,8 ($\pm 2,3$)
Spannweite der Beatmungstage	1-12
Anzahl Patienten unter dieser Beatmung	36 (10,0%)
Durchschnittliche Beatmungstage/Patient	3,2
Durchschnittliche Tubusanzahl/Patient	1,1
Trachealkanülen	
Anzahl verwendeter Kanülen	198
Summe der Beatmungstage	1053
Durchschnittliche Beatmungstage/Kanüle (SA)	5,3 ($\pm 3,7$)
Spannweite der Beatmungstage	1-22
Anzahl Patienten unter Beatmung	100 (27,9%)
Durchschnittliche Beatmungstage/Patient	10,5
Durchschnittliche Kanülenanzahl/Patient	2,0

Tabelle 10: Übersicht der einzelnen zentralvenösen Katheterarten

Multi-Lumen-Zentralvenenkatheter	
Anzahl gelegter Katheter	570
Summe der Kathetertage	2757
Durchschnittliche Tage/Katheter (SA)	4,8 (\pm 3,3)
Spannweite der Kathetertage	1-19
Anzahl Patienten mit dieser Katheteranlage	307 (85,5%)
Durchschnittliche Kathetertage/Patient	9,0
Durchschnittliche Katheteranzahl/Patient	1,9
Ein-Lumen-Zentralvenenkatheter	
Anzahl gelegter Katheter	50
Summe der Kathetertage	143
Durchschnittliche Tage/Katheter (SA)	2,9 (\pm 2,1)
Spannweite der Kathetertage	1-9
Anzahl Patienten mit dieser Katheteranlage	49 (13,7%)
Durchschnittliche Kathetertage/Patient	2,9
Durchschnittliche Katheteranzahl/Patient	1,0
Periphere angelegte Zentralvenenkatheter	
Anzahl gelegter Katheter	102
Summe der Kathetertage	346
Durchschnittliche Tage/Katheter (SA)	3,4 (\pm 2,2)
Spannweite der Kathetertage	1-11
Anzahl Patienten mit dieser Katheteranlage	89 (24,8%)
Durchschnittliche Kathetertage/Patient	3,9
Durchschnittliche Katheteranzahl/Patient	1,2
Einführungsschleusen	
Anzahl gelegter Katheter	311
Summe der Kathetertage	1607
Durchschnittliche Tage/Katheter (SA)	5,2 (\pm 3,2)
Spannweite der Kathetertage	1-16
Anzahl Patienten mit dieser Katheteranlage	194 (54,0%)
Durchschnittliche Kathetertage/Patient	8,3
Durchschnittliche Katheteranzahl/Patient	1,6

Shaldonkatheter	
Anzahl gelegter Katheter	254
Summe der Kathetertage	1099
Durchschnittliche Tage/Katheter (SA)	4,3 (\pm 3,3)
Spannweite der Kathetertage	1-24
Anzahl Patienten mit dieser Katheteranlage	110 (30,6%)
Durchschnittliche Kathetertage/Patient	10,0
Durchschnittliche Katheteranzahl/Patient	2,3
Pulmonalarterielle Katheter	
Anzahl gelegter Katheter	174
Summe der Kathetertage	668
Durchschnittliche Tage/Katheter (SA)	3,8 (\pm 2,4)
Spannweite der Kathetertage	1-12
Anzahl Patienten mit dieser Katheteranlage	147 (40,9%)
Durchschnittliche Kathetertage/Patient	4,5
Durchschnittliche Katheteranzahl/Patient	1,2

Tabelle 11: Differenzierter Erregernachweis bei allen Pneumonien

Pneumonie	Prästationär erworben	Intensivstationär erworben
Trachealsekret mit pathogenem Erreger	16 (84,2%)	16 (80,0%)
Trachealsekret und BAL mit pathogenem Erreger	9 (47,4%)	7 (35,0%)
Kein Nachweis pathogener Erreger	3 (15,8%)	4 (20,0%)
Keine BAL durchgeführt	9 (47,4%)	11 (55,0%)

Tabelle 12: Differenzierter Erregernachweis bei allen Septikämien

Sepsis	Prästationär erworben	Intensivstationär erworben
Mit Nachweis pathogener Erreger	17 (33,3%)	34 (61,8%)
Katheterspitze mit pathogenem Erreger	13 (25,5%)	30 (54,5%)
Blutkultur mit pathogenem Erreger	10 (19,6%)	18 (32,7%)
Positive Katheterspitze + Blutkultur	7 (13,7%)	14 (25,5%)
Kein Nachweis pathogener Erreger	34 (66,7%)	21 (38,2%)
Keine Katheterspitze eingeschickt	14 (27,5%)	6 (10,9%)
Keine Blutkultur abgenommen	11 (21,6%)	7 (12,7%)

Tabelle 13: Künstliche Beatmung vor Pneumonie

Pneumonie	Prästationär erworben	Intensivstationär erworben
Mit vorheriger Beatmung	8 (42,1%)	17 (85,0%)
Oraler Endotrachealtubus	5 (26,3%)	11 (55,0%)
davon Nasaler Endotrachealtubus	2 (10,5%)	1 (5,0%)
Tracheostoma	1 (5,3%)	5 (25,0%)
Vorherige Beatmung < 48 Stunden	4 (21,1%)	0 (0,0%)
Ohne vorherige Beatmung	7 (36,8%)	3 (15,0%)

Tabelle 14: Zentralvenenkatheteranlage vor Sepsis

Sepsis	Prästationär erworben	Intensivstationär erworben
Vorherige Zentralvenenkatheterlage > 48h	22 (43,1%)	55 (100,0%)
Vorherige Zentralvenenkatheterlage < 48h	13 (25,5%)	0 (0,0%)
Ohne vorherige Zentralvenenkatheterlage	16 (31,4%)	0 (0,0%)

Tabelle 15: Anzahl und Gesamtinfectionsdauer bei allen Pneumonien nach Beatmungsassoziation

Pneumonie	Prästationär erworben	Intensivstationär erworben
Beatmungsassoziiert	5 (51Tage)	14 (143Tage)
Nicht beatmungsassoziiert	14 (116Tage)	6 (50Tage)

Tabelle 16: Anzahl und Infektionsdauer aller Septikämien nach Katheterassoziation

Sepsis	Prästationär erworben	Intensivstationär erworben
Katheterassoziiert	1 (2 Tage)	9 (90 Tage)
Nicht katheterassoziiert	50 (467 Tage)	46 (326 Tage)

Tabelle 17: Kumulative Inzidenz aller Pneumonien

Patienten mit Pneumonie / 100 Patienten (95%-KI)	Patienten	
Alle Pneumonien	36	10,0 (6,9-13,1)
Prästationär erworben	19	5,3 (3,0-7,6)
Intensivstationär erworben	18	5,0 (2,7-7,3)
Beatmungsassoziiert	17	4,7 (2,5-6,9)
Prästationär erworben	5	1,4 (0,2-2,6)
Intensivstationär erworben	13	3,6 (1,7-5,5)
Nicht beatmungsassoziiert	20	5,6 (3,2-8,0)
Prästationär erworben	14	3,9 (1,9-5,9)
Intensivstationär erworben	6	1,7 (0,4-3,0)

Tabelle 18: Inzidenzdichte der intensivstationär erworbenen Pneumonien

Pneumonien / 1000 Patiententage (95%-KI)	Risikozeit	
Intensivstationär erworben	3066 Tage	6,5 (3,6-9,4)
Beatmungsassoziiert	3116 Tage	4,5 (2,1-6,9)
Nicht beatmungsassoziiert	3209 Tage	1,9 (0,4-3,4)

Tabelle 19: Maßnahmenassoziierte Inzidenzdichte der intensivstationär erworbenen beatmungsassoziierten Pneumonien

Pneumonien / 1000 Beatmungstage (95%-KI)	Risikozeit	
Intensivstationär erworben + beatmungsassoziiert	2433 Tage	5,8 (2,8-8,8)

Tabelle 20: Kumulative Inzidenz aller Sepsisfälle

Patienten mit Sepsis / 100 Patienten (95%-KI)	Patienten	
Alle Sepsisfälle	94	26,2 (21,7-30,7)
Prästationär erworben	51	14,2 (10,6-17,8)
Intensivstationär erworben	47	13,1 (9,6-16,6)
Katheterassoziiert	10	2,8 (1,1-4,5)
Prästationär erworben	1	0,3 (0,0-0,8)
Intensivstationär erworben	9	2,5 (0,9-4,1)
Nicht katheterassoziiert	87	24,2 (19,8-28,6)
Prästationär erworben	50	13,9 (10,3-17,5)
Intensivstationär erworben	40	11,1 (7,8-14,4)

Tabelle 21: Inzidenzdichte der intensivstationär erworbenen Sepsisfälle

Sepsisfälle / 1000 Patiententage (95%-KI)	Risikozeit	
Intensivstationär erworben	2843 Tage	19,3 (14,2-24,4)
Katheterassoziiert	3169 Tage	2,8 (0,9-4,7)
Nicht katheterassoziiert	2933 Tage	15,7 (11,2-20,2)

Tabelle 22: Maßnahmenassoziierte Inzidenzdichte der intensivstationär erworbenen Sepsisfälle

Sepsisfälle / 1000 Kathetertage (95%-KI)	Risikozeit	
Intensivstationär erworben + katheterassoziiert	3092 Tage	2,9 (1,0-4,8)

2 **Abkürzungsverzeichnis**

ACCP/SCCM	American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine
APACHE	Acute physiology and chronic health evaluation
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CI	Kumulative Inzidenz
CRS	Catheter-related sepsis
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EPIC	Evaluation of Processes and Indicators in Infection Control
HICPAC	Hospital Infection Control Practices Advisory Committee
I	Inzidenzdichte
KBE	Koloniebildende Einheiten
KI	95%-Konfidenzintervall
KISS	Krankenhaus Infektions Surveillance System
MI	Maßnahmenassoziierte Inzidenzdichte
MODS	Multiple organ dysfunction syndrome
NIDEP	Nosokomiale Infektionen in Deutschland-Erfassung und Prävention
NNIS	National Nosocomial Infections Surveillance
NRZ	Nationales Referenzzentrum für Krankenhaushygiene
OP	Operation
PCR	Polymerase chain reaction
PSB	Protected specimen brushing (Bronchialbürste)
PTA	(Kombination aus:) Polymyxin E, Tobramycin, Amphotericin B
RKI	Robert-Koch-Institut
SA	Standardabweichung
SAPS	Simplified acute physiology score
SDD	Selektive Darmdekontamination
SENIC	Study on the Efficacy of Nosokomial Infection Control
SIRS	Systemic inflammatory response syndrom
SS	Septisches Syndrom
ZVK	Zentralvenenkatheter