

Aus dem Institut für Hygiene und Umweltmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Transmissionsassoziierte nosokomiale Infektionen auf Intensivstationen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Kathrin Beilecke
aus Blankenburg

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. H. Rüden
2. Prof. Dr. med. S. Lemmen
3. Prof. Dr. med. Spies

Datum der Promotion: 23.09.2007

Inhaltsverzeichnis

Deckblatt	1
Inhaltsverzeichnis	3
Einleitung	4
Nosokomiale Infektion - Definition	4
Nosokomiale Infektionen auf Intensivstationen	5
Das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS)	7
Welche nosokomialen Infektionen sind aber wirklich durch hygienische Präventionsmaßnahmen vermeidbar?	8
Zielstellung	10
Methode	11
Intensivstationen	11
Patienten	11
Surveillance nosokomialer Infektionen und Datenerfassung	12
Mikrobiologische Untersuchungen	13
Typisierung	15
Transmissionsanalyse	15
Identifizierung von patientenspezifischen Risikofaktoren für Transmissionen und transmissionsassoziierte nosokomiale Infektionen	17
Ergebnisse	22
Patientendaten	22
Surveillancedaten	23
Mikrobiologische Ergebnisse	25
Typisierungsergebnisse	28
Ergebnisse der Transmissionsanalyse	28
Transmissionsassoziierte nosokomiale Infektionen	30
Ergebnisse der Identifizierung von patientenspezifischen Risikofaktoren für Transmissionen und transmissionsassoziierte nosokomiale Infektionen	32
Risikofaktorenanalyse für die Spender	33
Risikofaktorenanalyse für die Empfänger	35
Risikofaktorenanalyse für Patienten mit transmissionsassoziierten nosokomialen Infektionen	37
Diskussion	40
Diskussion der Patientendaten	40
Diskussion der Surveillancedaten	41
Diskussion der mikrobiologischen und Typisierungsergebnisse	42
Diskussion der Transmissionen und transmissionsassoziierten nosokomialen Infektionen	44
Diskussion der patientenspezifischen Risikofaktoren für Transmissionen und transmissionsassoziierte nosokomiale Infektionen	47
Fehlerdiskussion	49
Zusammenfassung	51
Tabellen und Abbildungsverzeichnis	53
Literaturverzeichnis	55
Veröffentlichungen und Präsentationen im Zusammenhang mit der Studie	63
Erklärung	64
Lebenslauf	65
Danksagung	66

Einleitung

Infektionen stellen in Krankenhäusern nach wie vor ein wesentliches Problem dar.

1994 wurde in Deutschland eine Prävalenzstudie zum Vorkommen von Infektionen in 72 repräsentativ ausgewählten deutschen Krankenhäusern durchgeführt (NIDEP I-Studie) [1]. Dabei zeigte sich, dass bei 13,5 % aller Patienten am Untersuchungstag eine Infektion vorlag. 10,0% dieser vorliegenden Infektionen bestanden schon bei Aufnahme in das Krankenhaus oder waren in der Inkubationsphase. Mindestens 3,5% dieser Infektionen wurden von den Patienten erst im Krankenhaus erworben, sind also nosokomiale Infektionen (NI).

Nosokomiale Infektion - Definition

Nosokomiale Infektionen sind systemische oder lokale Infektionen, die bei Krankenhausaufnahme weder vorhanden noch in der Inkubationsphase sind.

Es geht also um den Zeitpunkt des Auftretens einer Infektion, der die Infektion als nosokomial bestimmt. Dennoch wissen wir, dass bestimmte Risikofaktoren das Auftreten einer nosokomialen Infektion begünstigen, wie z. B. die Grunderkrankungen der Patienten und die notwendigen diagnostischen, therapeutischen und pflegerischen Maßnahmen. Weiterhin kann das Erregerspektrum die Behandlung nosokomialer Infektionen schwieriger gestalten, da durch die häufigen Antibiotikatherapien Erreger selektiert werden und Resistenzen sich entwickeln können. So sehen wir uns immer häufiger auch mit multiresistenten Mikroorganismen konfrontiert, wie z.B. Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) oder Vancomycin-resistentem *Enterococcus* Spp. (VRE), die uns einerseits die Grenzen der antibiotischen Therapie vor Augen führen und andererseits mit einem hohen logistischen Aufwand verbunden sind, will man die Verbreitung durch Isolation der betroffenen infizierten bzw. kolonisierten Patienten vermeiden.

Die zuerst genannte Definition der nosokomialen Infektion stammt von den Centers for Disease Control and Prevention (CDC), die auch Kriterien zur Definition jeder einzelnen nosokomialen Infektion festlegten [2]. Diese Kriterien werden von Klinikern häufig als sehr schlicht empfunden, enthalten jedoch die wesentlichen Merkmale einer Infektion und haben den Vorteil,

dass sie von allen Erfassern weltweit einheitlich angewendet werden können, unabhängig von den jeweiligen, doch sehr unterschiedlichen “Gepflogenheiten“ der Kliniken im diagnostischen und therapeutischen Vorgehen.

Nosokomiale Infektionen auf Intensivstationen

Die NIDEP I-Studie ergab weiterhin für die an diesem Tag untersuchten Intensivpatienten eine 5 mal höhere Prävalenz nosokomialer Infektionen als für die übrigen Patienten, nämlich 15,3%.

Weitere Prävalenzstudien, die einen Überblick über das Ausmaß des Infektionsproblems auf Intensivstationen geben sollten, waren zum einen eine europaweit organisierte Studie (EPIC), die eine Prävalenz der auf Intensivstationen erworbenen nosokomialen Infektionen von 20,6% ergab [3]. Zum anderen wurde in einer in den USA durchgeführten Studie eine Prävalenz nosokomialer Infektionen auf Intensivstationen von 25% ermittelt [4].

Auf Intensivstationen wird das Auftreten von nosokomialen Infektionen besonders begünstigt, weil

- die Patienten schon bei Aufnahme durch schwerwiegende akute Erkrankungen oder Grunderkrankungen bzw. durch umfassende chirurgische Eingriffe wesentliche prädisponierende Faktoren für das Entstehen von Infektionen aufweisen, wie z.B. dadurch bedingte Immobilität, Immunsuppression, Thromboseneigung etc.,
- viele infektionsbegünstigende invasive diagnostische und therapeutische Maßnahmen durchgeführt werden müssen,
- die Patienten deshalb verschiedensten intrakorporalen Kathetern ausgesetzt sind,
- ein besonders hoher Pflegeaufwand und damit ein intensiver Kontakt zwischen Patient und Pflegepersonal notwendig ist und
- die Gefahr der Exposition durch das insgesamt häufigere Auftreten von Infektionen auf Intensivstationen sehr viel höher ist als in anderen Krankenhausbereichen.

In der Konsequenz bedeutet das, dass die Patienten mit nosokomialen Infektionen zumindest längere Verweildauern auf Intensivstationen aufweisen.

Kommt es lediglich zu einer Kolonisation eines Patienten mit Erregern nosokomialer Infektionen, bleibt das meist ohne Folgen für ihn. Handelt es sich jedoch bei der Kolonisation um multiresistente Mikroorganismen, muss der Patient isoliert werden, was für den Patienten auf jeden Fall psychisch sehr belastend sein kann. Andererseits erzeugt schon die Isolation selbst erhöhte Kosten.

Kommt es zu einer Infektion, bedeutet das meist zusätzliche therapeutische Maßnahmen für den Patienten. Die Spannweite reicht von einer einfachen zusätzlichen antibiotischen Therapie bis hin zu lebensbedrohlichen Zuständen, die zum Teil eine hochdosierte Mehrfach-Antibiotikatherapie erfordern, wie auch weitere unterstützende, aufwendigere pflegerische und z.B. auch physiotherapeutische Maßnahmen notwendig machen.

Die schwerstwiegende Konsequenz ist der Tod. Da die exakte Todesursache oft nicht genau bestimmt werden kann, scheint die Berechnung der „attributable mortality“ geeignet zur Quantifizierung der Todesfälle durch nosokomiale Infektionen wie auch zu Berechnung der verlängerten Verweildauer. Diese werden mittels eingebundener Fall-Kontroll-Studien erhoben [5, 6].

Untersuchungen für die nosokomiale Sepsis ergaben dabei eine „attributable mortality“ von 28-35% und eine zusätzliche Verweildauer von im Durchschnitt 5-8 Tagen [7, 8]. Für die nosokomiale Pneumonie gibt es sehr unterschiedliche Angaben, die „attributable mortality“ schwankt zwischen 0 und 27%, die zusätzliche Verweildauer zwischen 8 und 25 Tagen [9, 10, 11, 12].

Nosokomiale Infektionen sind in den USA nach Haley et al [13] die vierthäufigste Todesursache nach Herzkrankheiten, Malignomen und cerebrovaskulären Insulten. Es gibt Studien, die die zusätzlichen Kosten durch nosokomiale Infektionen auf ca. 1.400 € (Spanien) [14] bis zu ca. 15.000 € (Frankreich) [15] pro Fall schätzen. Für Deutschland gibt es solche Daten nicht, sie lassen sich auch nicht einfach übertragen, da die Gesundheitssysteme sehr unterschiedlich strukturiert sind, werden jedoch im deutschen DRG-Abrechnungssystem mit berücksichtigt. Betrachtet man z.B. eine 72jährige Patientin mit Endometriumcarcinom, die eine abdominale (Längslaparotomie) Hysterektomie cum Adnexe sowie pelvine und paraaortale Lymphonodektomie erhält, die außerdem Grunderkrankungen wie Adipositas, Hypertonie und Polyarthritits und postoperativ eine Blutungsanämie hat, wird sie über die DRG N01B abgerechnet mit einem PCCL-Wert von 2 (beschreibt die Schwere des Falles) und einem DRG-Gewicht von 2.657 Punkten. Entwickelt diese Patientin einen Platzbauch und Bauchdeckenabszess mit Nachweis von E. coli als Erreger wird sie dann über die DRG N01A

abgerechnet, der PCCL-Wert steigt auf 4 und das DRG-Gewicht auf 3.628 Punkte. Damit erhöht sich also das Entgelt für diese Patientin, was die zusätzlichen Kosten im Einzelfall sicher unterschiedlich gut deckt.

Das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS)

Will man nun aber Präventionpotential prüfen, muss man zunächst wissen, wo man steht.

Eine fortlaufende, systematische Erfassung, Analyse und Interpretation von Daten über nosokomiale Infektionen, aufgrund derer man Präventionsmaßnahmen planen, einführen und evaluieren kann, ist sinnvoll. Übermittelt man die Daten an diejenigen, die diese Informationen benötigen, also hier die Kliniker auf den Intensivstationen, nennen die CDC diesen Vorgang Surveillance. Surveillance kann ein erfolgreiches Instrument zur Prävention nosokomialer Infektionen sein, deren Evidenz z.B. in der Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control (SENIC) belegt werden konnte [16]. Auch in Deutschland gab es Mitte der 90er Jahre eine Studie, die die Reduktion nosokomialer Infektionen nach Intervention belegte. Die Intervention bestand hierbei in Qualitätszirkeln und Surveillance [32].

In Anlehnung an das amerikanische National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS)-System [17] wurde deutschlandweit das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) eingeführt [18].

In Form von Inzidenzuntersuchungen werden nosokomiale Infektionen auf Intensivstationen erfasst. Es werden dazu einheitliche Definitionen für die Diagnostik der nosokomialen Infektionen verwandt, nämlich die der CDC. Die Erfassung erfolgt von Personal, das in der Anwendung der CDC-Definitionen geschult ist, in Deutschland in der Regel durch Hygiene-Fachpersonal (infection control nurses). Es werden nicht alle nosokomialen Infektionen erfasst, sondern nur die besonders relevanten. Für Intensivstationen sind das insbesondere Pneumonien und Septikämien wegen der möglichen schwerwiegenden Folgen sowie Harnwegsinfektionen wegen der Häufigkeit ihres Auftretens [51-56]. Man betrachtet sie als Indikator-Infektionen, sie geben somit einen Überblick über das endemische Niveau einer Intensivstation, nosokomiale Infektionen betreffend. Die endemische Infektionsrate einer Intensivstation, also die Basisdaten über die Häufigkeit von nosokomialen Infektionen ergibt sich aus der fortlaufenden Erfassung. Bezieht man die ermittelten Infektionsraten auf 1000 Patiententage, erhält man die

Inzidenzdichte der auf dieser Station auftretenden nosokomialen Infektionen und hat damit die unterschiedlichen Aufenthaltsdauer der Patienten auf der Intensivstation mit einbezogen.

Ein bedeutender Risikofaktor für nosokomiale Infektionen ist die Anwendung von z.B. Gefäßkathetern (meist zentrale Venenkatheter, ZVK), Harnwegkathetern und Beatmung (nachfolgend devices genannt). Addiert man nun die jeweilige Anzahl der Anwendungstage der devices und bezieht sie auf die Anzahl aller Patiententage, erhält man die device-Anwendungsrate dieser Station, die sowohl das Ausmaß der invasiven Maßnahmen dieser Station beschreibt, als auch einen Hinweis auf die Erkrankungsschwere der Patienten gibt. Ordnet man dann den wichtigen nosokomialen Infektionen ihren Risikofaktor zu und bezieht sich auf die Anzahl der device-Tage, erhält man eine device-assoziierte Inzidenzdichterate, also ZVK-assoziierte Septikämierate, beatmungsassoziierte Pneumonierate und Harnwegkatheter-assoziierte Harnwegsinfektionsrate. Durch diese Inzidenzdichteren ist es möglich, die einzelnen Intensivstationen miteinander zu vergleichen.

Des Weiteren werden die Intensivstationen nach Fachrichtungen stratifiziert, d.h. im KISS-System wurde ein Datenpool (Referenzdaten) aus den Inzidenzdichteren einiger Krankenhäuser geschaffen, unterteilt in interdisziplinäre, chirurgische, internistische, pädiatrische, neurologische, kardiochirurgische und neurochirurgische Intensivstationen [18].

Der Erfasser kann also relativ einfach Inzidenzdichteren nosokomialer Infektionen errechnen und mit den Referenzdaten vergleichen und damit ermitteln, wie das endemische Niveau dieser Intensivstation ist [19].

Das regelmäßige Feedback an die Kliniker ist wichtig, zum einen wegen der unterschiedlichen Sichtweise nosokomialer Infektionen von Klinikern und Epidemiologen und zum anderen um Entwicklungen und Tendenzen zu erkennen und, wenn notwendig, Konsequenzen zu ziehen.

Durch die Möglichkeit, die eigene endemische Infektionsrate mit denen anderer Intensivstationen im Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System zu vergleichen, können nosokomiale Infektionsprobleme erkannt, Interventionsmaßnahmen zielgerichtet geplant und durch das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System auch evaluiert werden.

Welche nosokomialen Infektionen sind aber wirklich durch hygienische Präventionsmaßnahmen vermeidbar?

Die Ursachen und Risikofaktoren, die nosokomiale Infektionen insbesondere auf Intensivstationen begünstigen, sind bereits erwähnt. Es gibt aber prinzipiell zwei Wege, nosokomiale Infektionen zu entwickeln:

- Endogene Infektionen, wenn die körpereigenen Mikroorganismen zur nosokomialen Infektion führen.
- Exogene Infektionen, wenn Mikroorganismen aus der Umgebung, von medizinischem Personal oder anderen Patienten zur nosokomialen Infektion führen.

Die exogen verursachten nosokomialen Infektionen haben also das größere krankenhaushygienisches Präventionspotential.

Zielstellung

Will man den Anteil der exogen bedingten Infektionen ermitteln, muß man den Anteil der Infektionen bestimmen, die durch Übertragung entstanden sind, im Folgenden transmissionsbedingt genannt. Untersuchungen zum genauen Anteil endogen und exogen verursachter nosokomialer Infektionen gibt es bisher wenige. Es gibt einzelne Studien, die diesen Anteil lediglich für einzelne Erregerspezies bestimmt haben oder die Korrelation zu epidemiologischen Daten nicht berücksichtigt haben oder auf einzelne Intensivstationen beschränkt waren [20, 21, 22, 35, 36, 61].

Das Durchführen einer Studie, die die Rate transmissionsbedingter nosokomialer Infektionen in Korrelation zu ihrer endemischen Rate nosokomialer Infektionen untersucht, erfordert einen hohen logistischen Aufwand, dem sich in dieser Studie gestellt wurde.

Außerdem ist es erst seit einigen Jahren möglich, in größerem Umfang durch molekularbiologische Untersuchung die genetische Verwandtheit oder Identität von Mikroorganismen zu bestimmen. Dies wiederum ist unerlässlich, um die Transmission nosokomialer Infektionen von einem Patienten auf den anderen festzulegen.

Diese Arbeit soll folgende Fragen beantworten:

- Wie ist das endemische Niveau nosokomialer Infektionen auf den fünf untersuchten Intensivstationen und die Repräsentativität zu den Referenzdaten im Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS)?
- Wie hoch ist der Anteil der nosokomialen Infektionen mit exogener Infektionsursache, d.h. wie viele nosokomiale Infektionen sind durch Transmission verursacht (transmissionsassoziiert)?
- Gibt es patientenspezifische Risikofaktoren, die mit Transmissionen assoziiert sind?

Methode

Die Untersuchung wurde als prospektive Kohortenstudie durchgeführt und zwar auf fünf verschiedenen Intensivstationen (ITS) eines Universitätsklinikums mit insgesamt 72 Betten über einen Zeitraum von 18 Monaten (01.02.2000 bis 31.07.2001). Das Universitätsklinikum ist ein Krankenhaus der Maximalversorgung und deckt einen Bereich mit ca. 4 Millionen Einwohnern ab.

Intensivstationen

Die teilnehmenden Intensivstationen sind im Folgenden aufgelistet mit Fachrichtung und Bettenzahl:

A	medizinische (internistische) ITS	24 Betten
B	interdisziplinäre Intensivstation	14 Betten
C	interdisziplinäre Intensivstation	12 Betten
D	chirurgische Intensivstation	10 Betten
E	neurochirurgische Intensivstation	12 Betten

Tabelle 1: Art und Größe der Intensivstationen

Die Patienten wurden auf allen Intensivstationen ausschließlich in Ein- und Zwei-Bett-Zimmern betreut.

Patienten

Es wurden Daten erfasst von Patienten, die mehr als 48 Stunden auf einer Intensivstation verbracht haben.

Bei Aufnahme auf eine der 5 Intensivstationen bekam der Patient eine Studiennummer.

Weiterhin wurden einmalig bei Aufnahme erfasst:

- Geburtsdatum,

- Geschlecht,
- Intensivstation: A, B, C, D, E,
- Aufnahmedatum Intensivstation,
- Aufnahme woher: interne Verlegung, externes Krankenhaus, Pflegeheim, zu Haus,
- Aufnahmediagnose,
- Grundkrankheiten,
- Infektionen,
- Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II [24].

Außerdem einmalig wurde das Entlassungsdatum registriert.

Täglich wurde erhoben:

- Sepsis-related Organ Failure Assessment score (SOFA) [23].
- device-Anwendung: Intubation und Beatmung, Gefäßzugänge, Harnwegkatheter,
- Diagnostische Eingriffe (z.B. Endoskopien)
- Therapien: totale parenterale Ernährung, Dialyse, Immunsuppression, Antibiotika, Operationen,
- nosokomiale Infektion,
- Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen,
- Lokalisation des Patienten auf der ITS.

Surveillance nosokomialer Infektionen und Datenerfassung

Die Daten der Patienten wurden täglich erhoben von zwei Untersuchern, einer Studienärztin und einem Studienpfleger, die in der Erfassung von nosokomialen Infektionen nach den Definitionen der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [2] im Rahmen des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) [18] geschult waren. Die Diagnostik der nosokomialen Infektionen erfolgte dementsprechend. Unklare Fälle wurden mit einem Supervisor besprochen, der sehr intensiv im Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System arbeitete und somit vertraut im Umgang mit den Definitionen der Centers for Disease Control and Prevention war.

Es wurde ein Computerprogramm erarbeitet zur bettseitigen patientenbasierten Datenerfassung und Surveillance. In einer Pilotphase wurden die Dateneingabe und Dokumentation der Befunde sowie das Zusammenführen mit den nachgewiesenen Indikatorerregern getestet und ab

01.02.2000 die Daten in dieser Weise auf allen fünf Intensivstationen erfasst. Nach Abschluss der Studienphase erfolgte eine umfangreiche Prüfung der Datenbank auf Inplausibilitäten.

Für die Studie wurden die Inzidenz und die Inzidenzdichte der nosokomialen Infektionen der in die Studie eingeschlossenen Patienten (Aufenthaltsdauer >48h) berechnet und die device-assoziierten Infektionsraten nach unten genannten Formeln.

Um die Repräsentativität der ausgewählten Intensivstationen beurteilen zu können, wurden die device-assoziierten Infektionsraten außerdem für alle Patienten berechnet, also inklusive der Patienten, die weniger als 48 Stunden auf der Intensivstation verbrachten, und mit den Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems verglichen.

Formeln zur Berechnung der device-assoziierten Infektionsraten:

$$\begin{array}{l} \text{Beatmungsassoziierte} \\ \text{Pneumonierate} \end{array} = \frac{\text{Pneumonien bei beatmeten Patienten}}{\text{Summe der Beatmungstage}}$$

$$\begin{array}{l} \text{ZVK-assoziierte} \\ \text{Sepsisrate} \end{array} = \frac{\text{Primäre Sepsis bei Patienten mit ZVK}}{\text{Summe der ZVK-Tage}}$$

$$\begin{array}{l} \text{Harnwegkatheter-assoziierte} \\ \text{Harnweginfektionsrate} \end{array} = \frac{\text{Harnweginfektionen bei Patienten mit Harnwegkathetern}}{\text{Summe der Harnwegkathetertage}}$$

Bei der Berechnung der Inzidenzdichte werden die nosokomialen Infektionen auf 1000 Patiententage bezogen, entsprechend bei der Berechnung der einzelnen device-assoziierten Inzidenzdichten auf 1000 Beatmungstage, 1000 ZVK-Tage bzw. auf 1000 Harnwegkathetertage.

Mikrobiologische Untersuchungen

Die teilnehmenden Intensivstationen werden von einem mikrobiologischen Labor versorgt.

Auch für die Dauer der Studie verfolgten die Intensivstationen „ihr“ mikrobiologisches Regime: dementsprechend wurde von allen Intensivstationen Material zur mikrobiologischen Untersuchung eingesandt, wenn der klinische Verdacht auf Infektion bestand. Zwei der fünf Intensivstationen führten zweimal wöchentlich ein Screening des Urins auf mikrobiologische Kontamination durch.

Zusätzlich wurde ein Screening auf Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) durch Nasenabstriche bei Aufnahme auf allen Intensivstationen für die Dauer der Studie eingeführt.

Zum weiteren mikrobiologischen Material, das in der Studie berücksichtigt wurde, gehörten: Trachealsekret, bronchoalveoläre Lavage (BAL) bzw. geschützte Bürsten (PSB), Blutkulturen, Katheter- und Drainagespitzen, Punktionsflüssigkeiten, Wundabstriche, Nasenabstriche, Liquor, Katheter- und Mittelstrahlurin.

Um die Transmissionen zu untersuchen beschränkten wir uns auf die 10 häufigsten Erreger von nosokomialen Infektionen auf Intensivstationen, im Folgenden Indikator-Erreger genannt:

- *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*),
- *Enterococcus faecium* (*E. faecium*),
- *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*),
- *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*),
- *Escherichia coli* (*E. coli*),
- *Enterobacter aerogenes* (*E. aerogenes*),
- *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*),
- *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*),
- *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) und
- *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*).

Wurde einer der Indikator-Erreger aus dem Untersuchungsmaterial eines Patienten von den fünf beteiligten Intensivstationen nachgewiesen, wurde er zunächst auf Stichagar (Fa. Pasteur) gesammelt und nach Abgleich der Daten zwischen Studienärztin und Medizinisch-technischer Assistentin eingefroren bei -70°C (Mikrobank, Fa. Viva) zur späteren Typisierung. Dabei wurden auch so genannte Copystrains aussortiert, die als die Erreger definiert sind, die bei einem Patienten mehrmals innerhalb von 30 Tagen aus demselben Material gewonnen wurden. Wenn z.B. ein Patient mit Pneumonie mehrfache Sputum-Kontrollen hatte und in den verschiedenen Sputum-Materialien mehrfach der gleiche Erreger innerhalb von 30 Tagen nachgewiesen wurde, erfassten wir diesen nur einmal. Die Erfassung der nachgewiesenen Indikator-Erreger erfolgte bei diesen Abgleichen in der oben beschriebenen Datenbank zu dem jeweiligen Patienten.

Die tiefgefrorenen Indikator-Stämme wurden in größeren Zeitintervallen an die Typisierungslaboratorien geschickt. Diese erhielten noch folgende Informationen über die Indikatorstämme: aus welchem Untersuchungsmaterial, Patient von welcher Intensivstation und zeitliche Reihenfolge des Auftretens der Stämme.

Typisierung

Am Nationalen Referenzzentrum für Staphylokokken, Robert Koch Institut, Wernigerode wurden *S. aureus* und *E. faecium*, *E. faecalis* untersucht. Genetische Identität wurde angenommen bei identischen Banden in Sma-I-Makrorestriktionsprofilen nach Auftrennung in der Pulsfeldgelelektrophorese [25].

Die gramnegativen Erreger wurden einerseits im Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Freiburg (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*) und zum anderen am Institut für Hygiene, FU Berlin (*E. aerogenes*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*) genetisch typisiert. Die genetische Typisierung erfolgte durch zwei verschiedene, voneinander unabhängige Methoden. Dabei handelte es sich einerseits um eine arbitrary-primed-polymerase-chain-reaction (AP-PCR) mit zwei Primern und andererseits um einen amplified-fragment-length-polymorphism- (AFLP-) Nachweis. Von genetischer Identität wurde hier ausgegangen, wenn beide Methoden identische Bandenmuster zeigten [26, 27, 28].

Wenn genetisch identische Isolate aus verschiedenen mikrobiologischen Materialien desselben Patienten gewonnen wurden, wurde im weiteren Verlauf nur das Primärisolat berücksichtigt.

Transmissionsanalyse

Die Gesamtmenge der nachgewiesenen Indikatorerreger wurde nach Ausschluss der copystrains (siehe oben) genetisch typisiert. Danach wurden die genetisch identischen Indikatorerreger aus unterschiedlichen Materialien eines Patienten eliminiert. In dieser verbleibenden Menge typisierter Indikatorerreger fanden sich mehrere genetisch identische bei zwei und mehr Patienten, die auf einer möglichen Übertragung (Transmission) von Personal – Patient oder Patient – Patient beruhen könnten. Genetisch identische Erregerisolate können bei verschiedenen

Patienten vorkommen als Ergebnis einer Transmission oder als krankenhausunabhängige Kolonisierung mit dem gleichen Clon eines Erregerisolates, das mit gewisser Häufigkeit in der Population vorkommen kann. Um eine mögliche Transmission zu identifizieren, müssen daher epidemiologische Zusammenhänge zwischen den Patienten berücksichtigt und definiert werden.

Der erste definierte epidemiologische Zusammenhang ist der räumliche. Die möglichen Transmissionen wurden nur innerhalb jeweils einer Intensivstation betrachtet.

Außerdem wurden Transmissionsereignisse nur dann angenommen, wenn mindestens zwei Patienten, bei denen genetisch identische Indikatorerreger nachgewiesen wurden, in einem zeitlichen Kontext standen. D.h. sie waren entweder in überlappenden Zeiträumen auf derselben Intensivstation stationär oder in definierten Zeitintervallen, da auch davon ausgegangen werden kann, dass Erreger als Kontamination der unbelebten Umgebung oder als unbemerkte Kolonisation von Personal oder Patient auf der Station überdauern können. Es kommt ihnen aber eine nachrangige Rolle als Erregerreservoir zu [29, 30, 31, 57, 58].

Die größte Wahrscheinlichkeit einer Transmission kann also angenommen werden, wenn die Patienten zu überlappenden Zeitintervallen behandelt wurden. Bei Erweiterung der Zeitfenster ist die Gefahr einer Missklassifikation gegeben. Diese wurde berechnet als prozentuale Zunahme von Transmissionsereignissen in den verschiedenen Zeitfenstern, um eine Balance zu finden zwischen einer hohen Spezifität der Zuordnung und einer zu geringen Sensitivität wegen übersehener Transmissionsereignisse. Baseline sind dabei die überlappenden Behandlungszeiträume. Diese werden im Weiteren als 0-Tage-Fenster bezeichnet. Weiterhin wurden die Daten auch für ein 3-Tage-Fenster, 9-Tage-Fenster, 18-Tage-Fenster und ohne Zeitfenster berechnet, d.h. auch dann, wenn die Patienten zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studiendauer auf derselben Intensivstation therapiert wurden.

Der Nachweis genetisch identischer Indikatorerreger, die bei mindestens zwei verschiedenen Patienten auftreten innerhalb eines definierten Zeitfensters, d.h. in einem epidemiologischen Zusammenhang, werden im Folgenden Cluster genannt. Cluster-Erreger sind demnach alle Erreger, die bei diesem epidemiologischen Zusammenhang denselben Genotyp haben. Führt ein Cluster bei einem Patienten zu einer nosokomialen Infektion, handelt es sich um eine potentiell transmissionsassoziierte nosokomiale Infektion. Von einer sicheren transmissionsbedingten nosokomialen Infektion wurde nur dann ausgegangen, wenn der Cluster-Erreger beim Spender-Patienten schon nachgewiesen war, bevor der Empfänger-Patient auf diese Intensivstation aufgenommen wurde. Ein eindeutiger Empfänger-Status liegt vor, wenn der Empfänger-Patient

erst aufgenommen wurde, nachdem der Cluster-Erreger schon bei einem anderen Patienten nachgewiesen wurde. Patienten mit Erregernachweis am ersten Tag sind keine Empfänger.

Für manche mögliche Transmissionsereignisse war es schwierig, eine Spender-Empfänger-Beziehung aufgrund dieser epidemiologischen Regeln herzustellen. Dann wurde die Zuordnung von Spender und Empfänger nach der größtmöglichen klinischen Wahrscheinlichkeit für jedes einzelne Paar vorgenommen. Z.B. wenn Patient A wegen beatmungsassoziierter Pneumonie schon behandelt wird und Patient B eine Sepsis mit genetisch identischem Erreger entwickelt, geht man von einer Transmission von Patient A zu Patient B aus und nicht umgekehrt.

Identifizierung von patientenspezifischen Risikofaktoren für Transmissionen und transmissionsassoziierte nosokomiale Infektionen

Kann also eine Richtung in der Transmission von Erregern aufgrund epidemiologischer Kriterien festgelegt werden, gibt es sichere Spender-Patienten und sichere Empfänger-Patienten. Ist die Richtung nicht festzulegen, bezeichnen wir diese als potentielle Spender/ Empfänger. Da wir die patientenspezifischen Risikofaktoren für Transmissionen und transmissionsassoziierte nosokomiale Infektionen bestimmen wollen, sind die Endpunkte für die Analyse

1. Spender- und Nicht-Spender-Patienten,
2. Empfänger- und Nicht-Empfänger-Patienten,
3. Patienten mit und ohne transmissionsassoziierte nosokomiale Infektionen.

Für die Bestimmung der Risikofaktoren wurde das Cox-Regressionsmodell verwendet. Es berücksichtigt die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses.

Das Ereignis ist in diesem Fall die Transmission. Der Zeitpunkt des Transmissionsereignisses ist jedoch unbekannt. Bekannt ist lediglich der Zeitpunkt des Erregernachweises. Dieser ist beim Empfänger dem wirklichen Transmissionsereignis zeitlich nachgeordnet, beim Spender kann das Transmissionsereignis dem Erregernachweis zeitlich vor- oder nachgeordnet sein. Das Datum des Erregernachweises wurde als Zeitpunkt der Transmission festgelegt für die Analyse, um auf dieser Grundlage die Risikotage zu berechnen, was zu einer Verzerrung führen kann.

In die Risikoanalyse gehen die Risikoprofile der Nicht-Spender- und Nicht-Empfänger-Patienten bis zur Entlassung ein. Für die Spender ist der Zeitraum bis zum Spendeereignis bedeutend, wie auch für die Empfänger bis zum Transmissionsereignis. So kann man ausschließen, dass

mögliche Konsequenzen aus der Transmission, wie z.B. Verschlechterung des Allgemeinzustandes das Risikoprofil des Patienten beeinflussen.

Wird durch einen Erregernachweis eine Transmission festgelegt und gleichzeitig eine nosokomiale Infektion diagnostiziert, geht in das Risikoprofil des Patienten nur der Zeitraum bis zur Diagnosestellung der nosokomialen Infektion ein, weil eine nosokomiale Infektion die Wahrscheinlichkeit der vermehrten Manipulationen am Patienten erhöht und damit auch das Risiko einer Transmission. Um ursächlich für eine Transmission zu erscheinen und als Risiko in das Risikoprofil des Patienten einzugehen, müssen solche Risiken (wie z.B. Manipulationen) aber zeitlich vor dem Transmissionsereignis liegen.

Treten bei einem Patienten möglicherweise mehrere Transmissionsereignisse während einer stationären Aufnahme auf, wird nur das erste berücksichtigt, da jedes weitere Ereignis Folge des ersten sein könnte.

Bei der Erfassung der Daten gab es, wie oben beschrieben, eine Gruppe von Daten, die einmalig erhoben wurden, andere Daten täglich. Tabelle 1 zeigt, welche Variablen für die Analyse daraus generiert wurden. Dabei wurden die Aufnahme Diagnosen und Grundkrankheiten zu Diagnosegruppen zusammengefasst {Tabelle 2}.

Index	Parameter/Variable
1	Mean Alter (Jahre)
2	Median Alter (Jahre)
3	Mean Aufenthaltsdauer (Tage)
4	Mean SAPS II
5	Mean SOFA-Mean
6	beatmete Patienten
7	Beatmungstage
8	Mean Beatmungs-Anwendung
9	Patienten mit ZVK
10	ZVK-Tage
11	Mean ZVK-Anwendung
12	Patienten mit HWK
13	HWK-Tage
14	Mean HWK-Anwendung
15	Patienten mit Antibiotika
16	Antibiotikatage
17	Mean Antibiotika-Anwendung
18	Intubationstage
19	Intubierte Patienten
20	Intubierte Patienten nasal
21	Intubationstage nasal

Index	Parameter/ Variable
59	Aufnahmediagnose: metabolic disease
60	Aufnahmediagnose: other disease
61	Aufnahmediagnose: vascular surgery
62	Aufnahmediagnose: neurosurgery
63	Aufnahmediagnose: renal disease
64	Aufnahmediagnose: cancer
65	Patienten mit totaler parenteraler Ernährung
66	totale parenteraler Ernährung (Tage)
67	Patienten mit Magensonde
68	Magensonde (Tage)
69	Patienten mit künstl. Darmausgang
70	Darmausgang künstlich (Tage)
71	Patienten mit Thorax-Drainage
72	Thorax-Drainage (Tage)
73	Patienten mit Fixateur
74	Fixateur (Tage)
75	Patienten mit PD-Katheter
76	PD- Katheter (Tage)
77	Patienten mit Röntgen
78	Röntgen-Untersuchungen (Anzahl)
79	Patienten mit ECMO

2	Intubierte Patienten oral	80	ECMO (Tage)
23	Intubationstage oral	81	Patienten mit Liquor-Drainage
24	Intubierte Patienten tracheal	82	Patienten mit EV-Drainage
25	Intubationstage tracheal	83	Liquor-Drainage (Tage)
26	Intubiert bei Aufnahme	84	EV-Drainage (Tage)
27	Infektion bei Aufnahme	85	Patienten mit Endoskopie
28	Lokalisation vor Aufnahme OP	86	Endoskopien gesamt (Anzahl)
29	Lokalisation vor Aufnahme Röntgen	87	Patienten mit Bronchoskopie
30	Lokalisation vor Aufnahme +Notfall	88	Bronchoskopien (Anzahl)
31	Aufnahme von anderem Krankenhaus	89	Patienten mit Gastroskopie
32	Aufnahme von eignen Krankenhaus	90	Gastroskopie (Anzahl)
33	Aufnahme von ITS aus eig. Krankenhaus	91	Patienten mit Coloskopie
34	Aufnahme von Krankenhaus	92	Coloskopien (Anzahl)
35	Aufnahme von ITS	93	Patienten mit ERCP
36	Aufnahme von zu Hause	94	ERCP (Anzahl)
37	Aufnahme von Pflegeheim	95	Dialyse-Patienten
38	verstorben	96	Dialyse-Tage
39	Grunddiagnose: cardiac disease	97	Immunsuppremierte Patienten
40	Grunddiagnose: pulmonary disease	98	Immunsuppressions-Tage
41	Grunddiagnose: gastrointestinal disease	99	Immunsuppression (Neutropenietage)
42	Grunddiagnose: neurological disease	100	Immunsuppression (Leukemie) (Tage)
43	Grunddiagnose: Sepsis	101	Immunsuppression (Splenectomie) (Tage)
44	Grunddiagnose: Head trauma	102	Immunsuppression early post-transplant (Anzahl)
45	Grunddiagnose: Multiple trauma	103	Immunsuppression (Chemotherapie) (Tage)
46	Grunddiagnose: metabolic disease	104	Immunsuppression (Steroide) (Tage)
47	Grunddiagnose: other disease	105	Patienten mit chirurgischem Eingriff geplant
48	Grunddiagnose: vascular surgery	106	Chirurg. Eingriff geplant (Anzahl)
49	Grunddiagnose: neurosurgery	107	Patienten mit chirurgischem Eingriff Notfall
50	Grunddiagnose: renal disease	108	Chirurg. Eingriff Notfall (Anzahl)
51	Grunddiagnose: cancer	109	SDD-Patienten
52	Aufnahmediagnose: cardiac disease	110	SDD-Tage
53	Aufnahmediagnose: pulmonary disease	111	weiblich
54	Aufnahmediagnose: gastrointestinal disease	112	Patienten mit NI-Pneumonie vor Ereignis/Entlassung
55	Aufnahmediagnose: neurological disease	113	Patienten mit NI-Sepsis vor Ereignis/Entlassung
56	Aufnahmediagnose: Sepsis	114	Patienten mit NI-HWI vor Ereignis/Entlassung
57	Aufnahmediagnose: Head trauma	115	Patienten mit NI-WI vor Ereignis/Entlassung
58	Aufnahmediagnose: Multiple trauma	116	Patienten mit WI bei Aufnahme

Tabelle 2: Variablen der Cox- Regressionsanalyse

Diagnose-Gruppe	Diagnose
Kardiologische Erkrankungen	Cardiogener Schock
	Herzstillstand
	Aortenaneurysma
	Herzinsuffizienz
	Periphere Gefäßerkrankungen
	Rhythmusstörungen
	Myokardinfarkt

Diagnose-Gruppe	Diagnose
Neurologische Erkrankungen	Intracerebrale Blutung
	Subarachnoidale Blutung
	Apoplex
	Neurologische Infektion
	Neurologisches Neoplasma
	Neuromuskuläre Erkrankungen
	Epilepsie

	Hypertension		Andere neurologische Erkr.
	Andere cardiovasculäre Erkr.	Sepsis	Sepsis (nicht durch HWI)
	KKH		Sepsis nach HWI
Atemwegs- Erkrankungen	Aspirationspneumonie	Kopftrauma	Kopftrauma (incl. Polytrauma)
	Neoplasma der Atemwege	Polytrauma	Polytrauma (excl. Kopftrauma)
	Respiratorische Insuffizienz		Schenkelhals - und Extremitätenfrakturen
	Lungenödem	Metabolische Erkrankungen	Metabolisches Koma
	COPD		Diabetische Ketoacidose
	Lungenembolie		Überdosis Drogen
	Mechan. Atemstörung		Diabetes
	Asthma		Andere metabolische Erkr.
	Andere Atemwegserkrankung	Andere Erkr.	Koagulopathie
	Infektion der Atemwege		Andere hämatol. Erkr.
	Infektion durch Parasiten		Andere internist. Erkr.
	Bronchial- Carcinom	Gefäß-chirurgie	Herzklappenchirurgie
	ARDS		Aortenaneurysma OP (elektiv)
	Pneumothorax		Bypass-OP peripher
Gastrointestinale Erkrankungen	Leberversagen		Carotiden- Endarteriektomie
	GI- Perforation		Sub-/ Epidurales Haematom
	GI- Blutung (Varizen)	Neuro-chirurgie	Laminektomie/ andere WS-OP
	GI- Blutung (Ulcera)		Neoplasma- OP
	GI- Blutung (Divertikulitis)	Nieren- erkrankungen	Renales Neoplasma
	GI- Blutung (andere Ursache)		Chron. Nierenversagen
	Entzündl. Erkrankungen		Akutes Nierenversagen
	GI- Obstruktion		Andere Nierenerkrankungen
	Lebertransplantation	Carcinome	Andere Carcinome
	GI- Neoplasma		
	Cholecystitis / Cholangitis		
	Peritonitis		
	Andere GI Erkrankungen		

Tabelle 3: Diagnosegruppen

Für die täglich erfassten Parameter gehen bis zu drei Variablentypen in die Analyse ein:

- Ja/ Nein- Variable: Vorhanden- oder Nichtvorhandensein eines Parameters, z.B. Patient hat einen ZVK oder nicht.
- Anzahl- Variable: Häufigkeit des Vorhandenseins des Parameters, z.B. Anzahl der ZVK-Tage
- Mean- Variable: Mittlere Parameterwerte bis zum Ereignis bzw. bis zur Entlassung, z.B. ZVK- Anwendungsrate (ZVK- Tage/ Beatmungstage).

Andere Variablen wurden in passenden Gruppen zusammengefasst, wie z.B. Colostomie, Jejunostomie und Ileostomie als künstlicher Darmausgang.

Die Cox-Regressionsanalyse wurde in vier Schritten durchgeführt.

- Schritt 1: Eliminieren aller Variable, mit einen p-Wert $>0,25$ für den Score-Wert (Chi-Quadrat bzw. Wald).
- Schritt 2: Durchführen einer Variablenselektion schrittweise vorwärts mit dem Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$.
- Schritt 3: Eliminieren von einzelnen Variablen, die inhaltlich äquivalent oder ähnlich sind oder die stark korrelieren unter Berücksichtigung der Selektionsfolge. Anschließend zurück zu Schritt 2. Eliminierung von Variablen, die inhaltlich mehrfach vorkommen sind, zum Beispiel ZVK ja/nein, Anzahl ZVK-Tage und ZVK-Anwendungsrate.
- Schritt 4: Testen der Zeitunabhängigkeit der Effekte der signifikanten Variablen durch Testen der Wechselwirkungen jeder signifikanten Variablen mit der Zeit in einem Cox-Regressionsmodell mit zeitabhängigen Variablen.

Ergebnisse

Patientendaten

In 18 Monaten, von Februar 2000 bis Juli 2001, wurden auf den fünf untersuchten Intensivstationen insgesamt 7.269 Patienten aufgenommen und über 35.817 Patiententage beobachtet.

1.876 Patienten (25,8%) wurden 48h und länger auf den Intensivstationen behandelt, über einen Zeitraum von insgesamt 28.498 Patiententagen, was 79,6% der gesamten Patiententage entspricht. Diese Patienten wurden in den weiteren Untersuchungen der Studie berücksichtigt. Der Median der Aufenthaltsdauer betrug 9 Tage, der mittlere SAPS-II-score bei Aufnahme 35,2, der mittlere SOFA-score 6,7. Für die einzelnen Stationen sind diese Daten in Tabelle 4 aufgelistet. Tabelle 5 zeigt eine Beschreibung der Patienten insgesamt.

Intensivstation (Art der ITS)	Anzahl der Betten	Patienten insgesamt	Patiententage insgesamt	Patienten ? 48h	Patiententage Pat. ? 48h	Median der Aufenthaltsdauer Pat. ? 48h	Median SAPS II [?] Pat. ? 48h	Median SOFA ^{??} Pat. ? 48h
A (medizinisch)	24	1.984	11.408	630	9.618	8	38,3	7,1
B (interdisziplinär)	14	1.845	5.488	171	3.097	11	40,4	7,7
C (interdisziplinär)	12	966	7.291	356	6.543	11	34,8	6,6
D (chirurgisch)	10	1.048	5.387	292	4.309	8	28,9	7,0
E (neurochirurgisch)	12	1.426	6.243	427	4.931	9	33,1	5,1
Total	72	7.269	35.817	1.876	28.498	9	35,2	6,7

Tabelle 4: Beschreibung der 5 Intensivstationen (ITS) von Februar 2000 bis Juli 2001. [?]SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II, ^{??}SOFA = Sequential Organ Failure Assessment Score.

Parameter	Patienten
Mean Alter (Jahre) ±SD (Jahre)	56,8 ±17,7
Frauen, n (%)	764 (48,5)
Mean SAPSII ±SD	35,2 ±18,5
Mean (SOFA-Mean) ±SD	6,7 ± 4,2

Median Aufenthaltsdauer, Tage	9
Intubiert bei Aufnahme, n (%)	848 (45,2)
Grunddiagnose Multiples Trauma, n (%)	14 (0,7)
Aufnahmediagnose Cardiale Krankheiten, n (%)	392 (20,9)
Aufnahmediagnose Gefäßchirurgie, n (%)	115 (6,1)
Aufnahmediagnose Carzinom, n (%)	47 (2,5)
Beatmete Patienten, n (%)	1037 (55,3)
Patienten mit HWK, n (%)	1598 (85,2)
Patienten mit ZVK, n (%)	1520 (81,0)
Patienten mit Antibiotika, n (%)	1551 (82,3)
Patienten mit Magensonde, n (%)	1273 (67,8)
Patienten mit künstlichem Darmausgang, n (%)	58 (3,1)
Patienten mit Thorax-Drainage, n (%)	815 (43,4)
Patienten mit Liquor-Drainage, n (%)	810 (43,2)
Dialyse-Patienten, n (%)	394 (21,0)
Infektion bei Aufnahme, n (%)	360 (19,2)

Tabelle 5: Beschreibung der Patienten

Surveillancedaten

Während der Studie wurden 431 nosokomiale Infektionen erfasst. Das entspricht einer Inzidenz von 23,0 % und einer Inzidenzdichte von 15,1 NI/ 1000 Patiententage. 278 dieser nosokomialen Infektionen wurden durch Indikatorpathogene hervorgerufen (64,5%). Die Verteilung auf die Art der nosokomialen Infektionen und auf den einzelnen Intensivstationen zeigt Tabelle 6 in Zahlen und Tabelle 7 als device-assoziierte Inzidenzdichten (Pneumonien, primäre Septikämien und Harnwegsinfektionen) für die Patienten, die sich länger als 48 Stunden auf den Intensivstationen aufhielten.

ITS	Nosokomiale Infektionen (NI)	Inzidenz der NI	Anzahl Pneumonie (beatmungs-assoziiert)	Anzahl primäre Sepsis (ZVK-assoziiert)	Anzahl Harnwegsinfektionen (Harnwegkatheter-assoziiert)	Andere NI
A	153	24,3	40 (36)	16 (14)	76 (68)	21
B	69	40,4	29 (22)	12 (12)	24 (22)	4

C	61	17,1	32 (27)	6 (5)	14 (10)	9
D	37	12,7	17 (16)	2 (2)	13 (12)	5
E	111	26,0	40 (31)	1 (1)	55 (53)	15
Total	431	23,0	158 (132)	37 (34)	182 (165)	54

Tabelle 6: Verteilung der nosokomialen Infektionen (NI) nach Art der Infektion und nach Intensivstationen. Patienten > 48h.

ITS	Inzidenzdichte der nosokomialen Infektionen (CI 95)	Beatmungs-assoziierte Pneumonierate (CI 95)	ZVK-assoziierte Sepsisrate (CI 95)	Harnwegkatheter-assoziierte Harnwegsinfektionsrate (CI 95)
A	15,9 (13,5-18,7)	6,9 (4,6-9,1)	2,1 (1,1-3,2)	9,6 (7,4-12,2)
B	22,3 (17,3-28,2)	9,9 (6,2-15,1)	4,0 (2,1-7,0)	8,2 (5,2-12,4)
C	9,3 (7,1-12,0)	7,8 (5,1-11,4)	0,9 (0,3-2,2)	1,9 (0,9-3,6)
D	8,6 (6,0-11,8)	7,8 (4,4-16,6)	0,5 (0,1-1,9)	3,2 (1,6-5,5)
E	22,5 (18,5-27,1)	14,4 (9,7-20,3)	0,3 (0,0-1,5)	12,0 (9,0-15,7)
Total	15,1 (13,7-16,6)	8,6 (7,2-10,0)	1,5 (1,0-2,1)	7,1 (6,0-8,3)

Tabelle 7: Inzidenzdichte der nosokomialen Infektionen und device-assoziierte Infektionsraten für die Patienten > 48h. Aufenthaltsdauer

In Tabelle 8 sind die device-assoziierten Inzidenzdichten der einzelnen nosokomialen Infektionen aufgelistet, in deren Berechnung alle Patienten eingeflossen sind, die während der Studiendauer auf die fünf Intensivstationen aufgenommen wurden. Diese Berechnungen entsprechen dem Modell des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS). Die Daten beschreiben das endemische Niveau an nosokomialen Infektionen der fünf Intensivstationen und sind mit den Daten der nationalen Referenzdatenbank KISS gut vergleichbar.

ITS	Patienten-aufnahmen	Patienten-tage	Inzidenz der NI	Inzidenzdichte der NI (CI 95)	Beatmungs-assoziierte Pneumonierate (CI 95)	ZVK-assoziierte Sepsisrate (CI 95)	Harnwegkatheter-assoziierte Harnwegsinfektionsrate (CI 95)
A	1.984	11.408	7,7	13,4 (11,3-15,7)	5,8 (4,1-8,0)	2,1 (1,1-3,5)	9,3 (7,2-11,8)

B	1.845	5.488	3,7	12,6 (9,8-15,9)	6,9 (4,3-10,4)	2,2 (1,2-3,9)	4,1 (2,6-6,3)
C	966	7.291	6,3	8,4 (6,4-10,8)	7,0 (4,6-10,1)	0,9 (0,3-2,1)	1,8 (0,9-3,4)
D	1.048	5.387	3,5	6,9 (4,8-9,5)	6,8 (3,9-11,0)	0,4 (0,1-1,6)	2,5 (1,3-4,3)
E	1.426	6.243	7,8	17,8 (14,6-21,4)	13,4 (9,1-19,0)	0,2 (0,0-1,2)	10,7 (8,0-13,9)
Total	7.269	35.817	5,9	12,0 (11,9-13,1)	7,4 (6,2-8,7)	1,3 (0,9-1,8)	5,9 (5,0-6,8)
KISS					7,4 (4,0-12,4)	1,2 (0,3-2,5)	1,6(0,5-4,1)

Tabelle 8: Inzidenzdichte der nosokomialen Infektionen und device-assoziierte Infektionsraten für alle Patienten, die während des Studienzeitraumes auf die Intensivstationen aufgenommen wurden. Vergleich mit den Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS)

Mikrobiologische Ergebnisse

Im Studienzeitraum wurden insgesamt 30.033 mikrobiologische Materialien von den fünf Studien-Intensivstationen untersucht. Das entspricht einer Untersuchungsdichte von 1.054 Untersuchungen/ 1.000 Patiententage. Da die Untersuchungsmaterialien jedoch nur von 1.564 Patientenaufnahmen stammen, d.h. bei 312 Patientenaufnahmen keine mikrobiologische Untersuchung stattfand, liegt die tatsächliche Untersuchungsdichte eigentlich bei 1.122 Untersuchungen/ 1.000 Patiententage. In Tabelle 9 ist aufgelistet, welche Untersuchungsmaterialien wie häufig eingeschickt wurden.

Kategorie	Untersuchungsmaterial	Anzahl
Atemwegsmaterialien	BAL	482
	Bronchialsekret	928
	Sputum	367
	Trachealsekret	5.190
Blut	Blutkultur arteriell	385
	Blutkultur aus dem Katheter	373
	Blutkultur venös	793
	Blutkultur unspezifisch	2.250
	Katheterspitzen, Katheterabstriche	2.737
Urin	Blasenpunktionsurin	6
	Katheterurin	3.861

	Mittelstrahlurin	547
	Nierenbecken, Urethra	14
	Urin unspezifisch	2.461
Wundmaterial	Abstriche	3.005
	Intraoperative Abstriche	2
	Abszessabstriche	17
	Wundsekret	13
sonstige	Augenabstriche	49
	Aszitespunktat	112
	Abszesspunktat	7
	Bindehautabstriche	24
	Dialysat	10
	Drainabstriche/-sekret	1.611
	Hautabstriche	162
	Liquor	1.964
	Klinisch bedingte Nasenabstriche	385
	Ohrabstriche	16
	Rektalabstriche/Stuhl	487
	Tracheostomaabstriche	45
	Vaginalabstriche	142
	Pleurapunktat	204
	Leistenabstriche	201
	Punktat (unspez.)	185
	Sekret (unspez.)	269
	Sonstige	220

Tabelle 9: Verteilung der Untersuchungsmaterialien

Die meisten mikrobiologischen Untersuchungen erfolgten erwartungsgemäß auf den beiden Intensivstationen B und E, die routinemäßig Bronchialsekret und Urin auf Erreger screenen (Untersuchungsdichte von 1.679,4 und 1.369,5 Untersuchungen/ 1.000 Patiententage). Die anderen drei Intensivstationen ließen mikrobiologische Untersuchungen nach klinischen Gesichtspunkten, d.h. bei Verdacht auf Infektion, durchführen und kamen auf Untersuchungsdichten zwischen 830,8 und 983,9 Untersuchungen/ 1.000 Patiententage {Tabelle 10}.

ITS	Anzahl der mikrobiologischen Untersuchungen	Untersuchungsdichte Untersuchungen/ 1000 Patiententage	Anzahl bakterielle Erreger	Isolate der Indikatorerreger	Indikatorerreger ohne Copystrains und Mehrfachisolate
A	7.990	830,8	1.580	943	435
B	5.201	1679,4	1.061	357	167
C	6.438	983,9	947	575	241
D	3.651	847,3	385	231	98
E	6.753	1369,5	980	627	323

Total	30.033	1053,9	4.935	2.733	1.264
-------	--------	--------	-------	-------	-------

Tabelle 10: Anzahl der mikrobiologischen Untersuchungen, Untersuchungsichte, Anzahl der bakteriellen Erreger, Anteil der Indikatorspezies gesamt und ohne Copytrains.

Aus den Materialien wurden im Labor 4.953 bakterielle Erreger angezüchtet, im Folgenden auch Isolate genannt. Davon waren 55% Isolate der zehn Indikatorspezies, also insgesamt 2.733. Von denen wurden die Copystrains und die mehrfach identischen Isolate eines Patienten nach Typisierung aus unterschiedlichen Materialien (siehe Methode) ausgeschlossen. So verblieben 1.264 Isolate, die molekulargenetisch typisiert wurden und in die Analyse eingingen {Aufteilung auf die Stationen in Tabelle 10}. Die Aufteilung auf die einzelnen Indikatorspezies zeigt Tabelle 11.

Indikator-Erreger	Anzahl der typisierten Isolate	Cluster (Anzahl Patienten mit identischen Isolaten)	Cluster innerhalb des 9-Tage-Fenster	Transmissionen innerhalb des 9-Tage-Fenster	Transmissionen pro 100 Indikatorerreger
S.aureus	456	186	101	35	7,7
E. faecalis	169	123	65	47	27,8
E. coli	157	27	14	7	4,5
P. aeruginosa	134	36	29	18	13,4
E. cloacae	87	16	12	6	6,9
K. pneumoniae	80	17	10	6	7,5
S. maltophilia	73	8	6	3	4,1
E. faecium	60	36	17	11	18,3
A. baumannii	30	13	9	5	16,7
E. aerogenes	18	8	5	3	16,7
Total	1264	470	268	141	11,2

Tabelle 11: Anzahl der genotypisierten Isolate, ihre Diversität und die Anzahl, der durch sie verursachten nosokomialen Infektionen.

Aufgrund des Screenings auf MRSA durch Nasenabstriche jeweils bei Aufnahme der Patienten auf die Studienintensivstationen wurden am häufigsten Staphylococcus aureus-Isolate molekulargenetisch typisiert. Von den 1.876 Patientenaufnahmen der Patienten, die länger als 48 Stunden auf den Intensivstationen verbrachten, bekamen 858 Patienten einen Nasenabstrich.

Dabei wurden 259 *Staphylococcus aureus*-Isolate nachgewiesen, das entspricht 30,2 % der gescreenten Patienten.

Typisierungsergebnisse

Tabelle 11 zeigt aber nicht nur, wie viele Isolate der einzelnen Indikatorspezies molekulargenetisch typisiert wurden, sondern auch wie viele Cluster innerhalb der einzelnen Indikatorspezies auftraten, d.h. wie viele Patienten mit genetisch identischen Erregern. Der Transmissionsanalyse etwas vorweggenommen, zeigt sie auch die Anteile der Cluster und Transmissionen innerhalb des 9-Tage-Fensters. Die genetische Diversität war in den einzelnen Spezies sehr unterschiedlich. Sie korrespondiert mit der Transmissionsrate, das bedeutet, höhere Diversität der Erreger bei niedrigerer Transmissionsrate {Abbildung 1}.

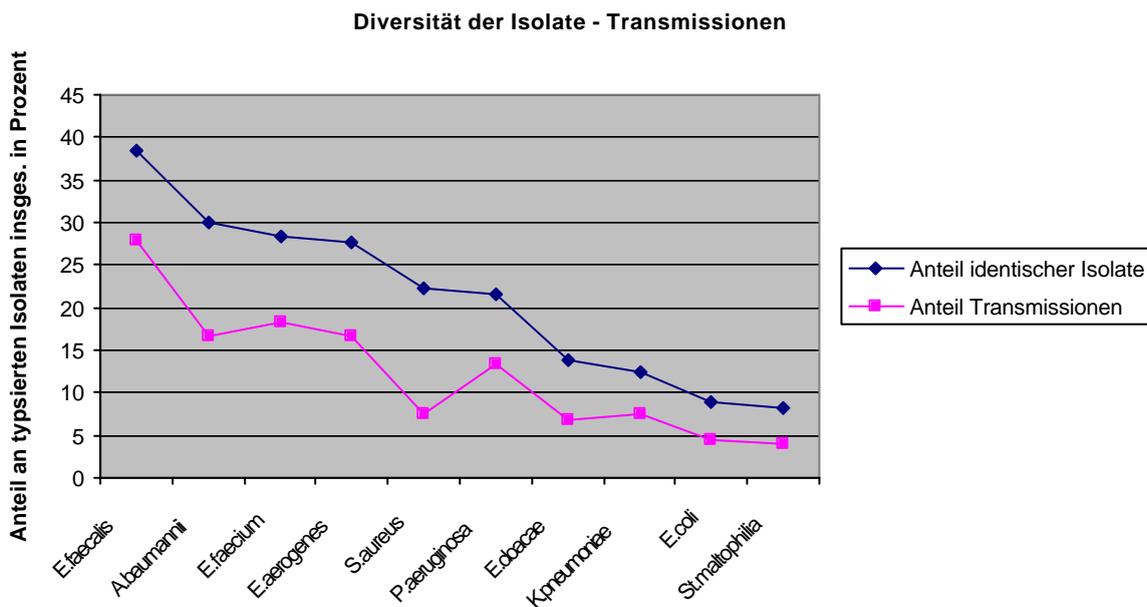


Abbildung 1: Diversität der Isolate in Korrelation zu Transmissionen

Ergebnisse der Transmissionsanalyse

Die Tabelle 12 zeigt die Häufigkeit der Transmissionsereignisse, die entsprechenden Inzidenzdichten der Transmissionen sowie den prozentualen Anteil der transmissionsassoziierten

nosokomialen Infektionen, bezogen auf die Gesamtzahl der durch Indikator-Erreger verursachten nosokomialen Infektionen, unterteilt nach Zeitfenstern, in denen Überträger- und Empfängerpatient auf der Intensivstation in überlappenden Zeiträumen (0-Tage-Fenster) therapiert wurden, in Zeitabständen von wachsender Dauer (3-, 9-, 18-Tage-Fenster) und während des gesamten Studienzeitraumes (ohne Zeitfenster).

Zeitfenster	Identische Isolate (Cluster)	Transmissionen	Inzidenzdichte Transmissionen (pro 1.000 Pat.tage)	Transmissionen Ansteigen kumulativ	Wahrscheinlichkeit potentieller Missklassifikation (%)	Transmissionsassoziierte NI	Anteil bezogen auf alle NI mit Indikatorerregern (%)
0 Tage	244	132	4,6	-	baseline	29	10,4
3 Tage	253	134	4,7	2	6,1	30	10,8
9Tage	268	141	5,0	9	6,8	41	14,7
18 Tage	276	167	5,8	35	26,5	41	14,7
Ohne Zeitfenster	470	247	8,7	115	87,1	60	21,6

Tabelle 12: Genetisch identische Isolate der Indikator-Erreger, gewonnen von verschiedenen Patienten, die während überlappender Zeitintervalle auf einer ITS behandelt wurden (Zeitfenster 0 Tage) oder während der anderen definierten Zeitfenster. Wahrscheinlichkeit der Missklassifikation in Prozent. Transmissionsassoziierte nosokomiale Infektionen in den einzelnen definierten Zeitfenstern.

So waren mindestens 10,4% der nosokomialen Infektionen auf den Intensivstationen transmissionsassoziiert, wenn die Patienten zu überlappenden Zeiträumen auf den Intensivstationen behandelt wurden, also nach den strengsten epidemiologischen Kriterien. Unter der Vorstellung, dass auch ein nicht identifizierter Carrier einen Erreger unbemerkt auf einen nachfolgenden Patienten übertragen kann, ist es sinnvoll, Transmissionen für größere Zeitabstände zu betrachten. Erweitert man nun die Zeitfenster für die Definition des epidemiologischen Zusammenhanges, besteht die Gefahr einer zu großen Zunahme der Transmissionen, der begegnet werden sollte, indem man eine mögliche Missklassifikation berechnet. Dabei wird das 0-Tage-Fenster als wahre Transmissionsrate angenommen. Die Ergebnisse sind ebenfalls in Tabelle 12 dargestellt.

Für die weiteren Berechnungen wurde dann das 9-Tage-Fenster zugrunde gelegt, da es eine maximale Sensitivität bei guter Spezifität gewährleistet und außerdem exakt der medianen Verweildauer des beobachteten Patientenkollektivs entspricht. Beim 9-Tage-Fenster kommt es zu einer potentiellen Missklassifikation von 6,8%; beim 18-Tage-Fenster sind es schon mehr als 20%.

Tabelle 11 gibt auch einen Überblick über Transmissionen, aufgeschlüsselt für die einzelnen Indikatorspezies, wie oben beschrieben im 9-Tage-Fenster, Tabelle 13 für die einzelnen Intensivstationen. Dabei zeigt sich, dass Intensivstation B mit 6,8 Transmissionen/ 1.000 Patiententage die höchste Transmissionsrate hat, Intensivstation D mit 2,8 Transmissionen/ 1.000 Patiententage die geringste.

Transmissionsassoziierte nosokomiale Infektionen

Von allen 2.733 angezüchteten Indikatorerregern während der Studie wurden nach Aussortieren der Copystrains und der identischen Isolate eines Patienten 1.264 typisiert. Von diesen gab es 470 Erreger, die identisch bei mindestens 2 verschiedenen Patienten auftraten. Eliminiert man davon diejenigen Indikatorerreger, bei denen kein räumlich und/ oder kein zeitlicher epidemiologischer Zusammenhang besteht, erhält man die schon in Tabelle 12 aufgeführten Clustererreger (identische Erreger in epidemiologischem Zusammenhang) für die verschiedenen Zeitfenster.

Betrachtet man hierbei nun das 9-Tage-Fenster, gibt es 50 Cluster mit mindestens einem Erreger, der zu einer nosokomialen Infektion geführt hat. Von diesen sind 32 nosokomiale Infektionen sicher transmissionsassoziiert, d.h. die Patienten mit nosokomialen Infektionen waren sicher als Empfänger klassifizierbar. 19 nosokomiale Infektionen waren potentiell transmissionsassoziiert, d.h. die Patienten mit nosokomialen Infektionen waren nicht sicher als Empfänger klassifizierbar. Unterzog man diese Patienten mit potentiellen nosokomialen Infektionen einem Plausibilitätstest, also prüft die größte Wahrscheinlichkeit für das Zutreffen einer Assoziation mit Transmission, konnten noch 9 nosokomiale Infektionen als transmissionsassoziiert zugeordnet werden. Addiert man diese nosokomialen Infektionen, erhält man 41 transmissionsassoziierte nosokomiale Infektionen für das 9-Tage-Fenster und entsprechend die nosokomialen Infektionen für die anderen Zeitfenster, die in Tabelle 12 aufgeführt sind.

Insgesamt ergibt sich im Zusammenhang mit jeder 3. Transmission eine transmissionsassoziierte nosokomiale Infektion (41 nosokomiale Infektionen auf 141 Transmissionen). Es werden pro 1.000 Patiententage durchschnittlich 1,44 transmissionsassoziierte nosokomiale Infektionen beobachtet.

Tabelle 13 schlüsselt auch die transmissionsassoziierten nosokomialen Infektionen für die fünf Intensivstationen auf.

Intensivstation	Transmissionen	Inzidenzdichte der nosokomialen Infektionen (pro 1.000 Pat.tage)	Inzidenzdichte Transmissionen (pro 1.000 Pat.tage)	Nosokomiale Infektionen durch Indikator-Erreger	Transmissionsassoziierte nosokomiale Infektionen (%)	Transmissionsassoziierte nosokomiale Infektionen pro 1.000 Patiententage
A	57	15,9	5,9	111	21 (18,9)	2,18
B	21	22,3	6,8	28	3 (10,7)	0,97
C	33	9,3	5,0	40	9 (22,5)	1,38
D	12	8,6	2,8	17	2 (11,8)	0,46
E	18	22,5	3,7	82	6 (7,3)	1,22
Total	141	15,1	5,0	278	41 (14,7)	1,44

Tabelle 13: Transmissionen und transmissionsassoziierte nosokomiale Infektionen der fünf Intensivstationen im 9-Tage-Fenster

Dabei ergeben sich für die fünf verschiedenen Intensivstationen sehr unterschiedliche Ergebnisse. Betrachtet man zunächst die Assoziation zwischen Inzidenzdichte der nosokomialen Infektionen und Transmissionshäufigkeit {Abbildung 2}, ist zu erkennen, dass z.B. Intensivstationen mit annähernd gleicher Infektionsrate sehr unterschiedliche Transmissionsraten haben (Intensivstationen B und E). Andererseits hat die Intensivstation mit der niedrigsten Infektionsrate auch die niedrigste Transmissionsrate (Intensivstation D). Dieselbe Intensivstation hat auch die niedrigste Rate an transmissionsassoziierten nosokomialen Infektionen. Die Intensivstation mit der höchsten Rate an transmissionsassoziierten nosokomialen Infektionen (Intensivstation A) hat dagegen eine sehr durchschnittliche Infektions- und Transmissionsrate.

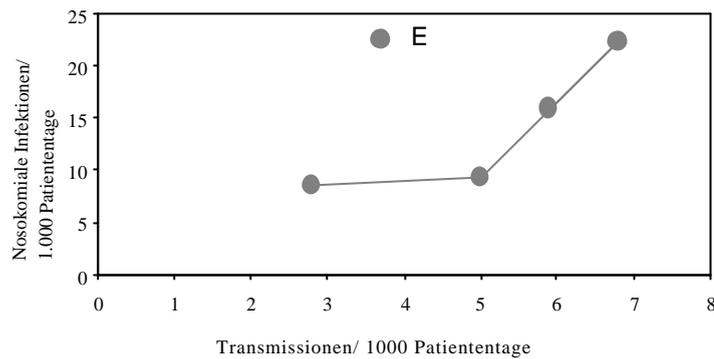


Abbildung 2: Assoziation zwischen Inzidenzdichte der nosokomialen Infektionen und Transmissionshäufigkeit auf den 5 Intensivstationen.

Ergebnisse der Identifizierung von patientenspezifischen Risikofaktoren für Transmissionen und transmissionsassoziierte nosokomiale Infektionen

In die Analyse der Risikofaktoren gingen 1.876 Patientenaufnahmen ein. Es wurde das 9-Tage-Fenster zugrunde gelegt. Dabei gab es 268 Clustererreger, und es kam zu 141 Transmissionen. Für die Patienten, die in diese Transmissionen involviert waren, wurde bestimmt, wer sicherer Spender, sicherer Empfänger und potentieller Empfänger/ Spender ist. Tabelle 14 zeigt die Verteilung.

Ereignis	Anzahl	Anzahl Patientenaufnahmen	nur Spender bzw. nur Empfänger
Empfänger	100	94	83
Spender	59	56	45

Tabelle 14: Empfänger- und Spenderstatus

11 Patienten wurden als Empfänger und Spender klassifiziert. Außerdem wurde eine Risikofaktorenanalyse für Patienten mit transmissionsassoziierten nosokomialen Infektionen durchgeführt.

Risikofaktorenanalyse für die Spender

56 Patientenaufnahmen wurden als sichere Spender identifiziert. Bis zum Eintreten des ausgewerteten Spende-Ereignisses haben diese 444 Patiententage auf der Intensivstation verbracht. Demgegenüber entfallen auf 1.820 Nicht-Spender-Patientenaufnahmen 26.326 Patiententage.

Die Zeit bis zum Auftreten des ausgewerteten Spende-Ereignisses ist unterschiedlich {Abb. 3}. Das mediane Spende-Ereignis findet an Tag 3 statt, das durchschnittliche an Tag 7,9. 80% aller Spende-Ereignisse passieren bis zum 12. Tag.

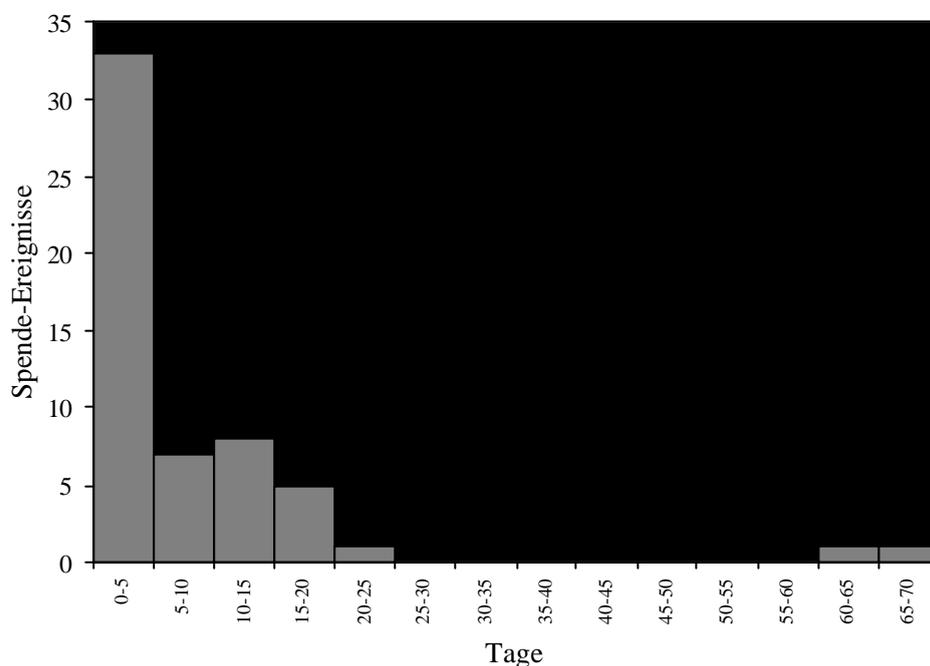


Abbildung 3: Zeitliche Verteilung der ausgewerteten Spende-Ereignisse

Tabelle 15 beschreibt einen Teil der Statistik der Spender und Nicht-Spender (univariate Analyse).

Parameter/Variable	Spender-Patienten (n=56, 444 Patiententage bis Spender-Ereignis)	Nicht-Spender-Patienten (n=1820, 26326 Patiententage)
Mean Alter (Jahre) \pm SD (Jahre)	56,5 \pm 15,7	57,0 \pm 18,5
Frauen, n (%)	18 (47,1)	746 (49,2)
Mean SAPSII \pm SD	44,1 \pm 18,2	35,0 \pm 18,6
Mean (SOFA-Mean) \pm SD	7,1 \pm 4,5	5,2 \pm 3,8
Mean Aufenthaltsdauer, Tage \pm SD	41,4 \pm 64,5	14,7 \pm 17,6
Intubiert bei Aufnahme, n (%)	34 (60,7)	814 (44,7)
Grunddiagnose Multiples Trauma, n (%)	2 (3,6)	12 (0,7)

Aufnahmediagnose Cardiale Krankheiten, n (%)	15 (26,8)	377 (20,7)
Aufnahmediagnose Gefäßchirurgie, n (%)	6 (10,7)	109 (6,0)
Aufnahmediagnose Carzinom, n (%)	0 (0,0)	47 (2,6)
Beatmete Patienten, n (%)	41 (73,2)	996 (54,7)
Beatmungs-Tage, Tage (pro 1000 Patiententage)	330 (743,2)	13724 (521,3)
Mean Beatmungs-Anwendung \pm SD	66,1 \pm 44,3	36,2 \pm 40,1
Patienten mit HWK, n (%)	52 (92,9)	1546 (84,9)
HWK-Tage, Tage (pro 1000 Patiententage)	416 (936,9)	21530 (817,8)
Mean HWK-Anwendung \pm SD	90,3 \pm 27,5	77,8 \pm 37,5
Patienten mit ZVK, n (%)	47 (83,9)	1473 (80,9)
ZVK-Tage, Tage (pro 1000 Patiententage)	401 (903,1)	20804 (790,2)
Mean ZVK-Anwendung \pm SD	81,0 \pm 37,7	72,8 \pm 39,5
Patienten mit Antibiotika, n (%)	46 (82,1)	1505 (82,7)
Antibiotika-Tage, Tage (pro 1000 Patiententage)	341 (768,0)	19007 (721,9)
Antibiotika-Anwendung \pm SD	69,8 \pm 39,8	68,0 \pm 39,6
Patienten mit Magensonde, n (%)	48 (85,7)	1225 (67,3)
Patienten mit künstlichem Darmausgang, n (%)	5 (8,9)	53 (2,9)
davon Patienten mit Colostomie, n (%)	3 (5,4)	41 (2,3)
Patienten mit Thorax-Drainage, n (%)	14 (25,0)	801 (44,0)
Patienten mit Liquor-Drainage, n (%)	9 (16,1)	801 (15,5)
Dialyse-Patienten, n (%)	17 (30,4)	377 (20,7)
Infektion bei Aufnahme, n (%)	19 (33,9)	341 (18,7)
davon Wundinfektion bei Aufnahme, n (%)	2 (3,6)	29 (1,6)
NI-Pneumonie, n (%)	6 (10,7)	146 (8,0)
NI-Setikämie, n (%)	5 (8,9)	30 (1,6)
NI-Harnwegsinfektion, n (%)	3 (5,4)	165 (9,0)
NI-Wundinfektion, n (%)	1 (1,8)	12 (0,7)

Tabelle 15: Beschreibende Statistik von Spendern und Nicht-Spendern (SD Standardabweichung, n Anzahl)

Von der Elimination inhaltlich äquivalenter und ähnlicher oder stark korrelierender Variablen im Eliminationsschritt 3 (siehe Methode) ist letztlich das Auffinden eines Modells mit signifikanten Faktoren abhängig. Das Risiko wird in der einfachen Analyse besser beschrieben durch z.B. das Vorhandensein der device-Anwendung als durch die Anzahl der device-Tage.

Ein Modell, das das Risikoprofil der Spender beschreibt, ist in Tabelle 16 zusammengefasst.

Parameter/Variablen	b	Signifikanz	Exp (b)	95% CI-Grenzen Exp (b)	
				untere	obere
Grunddiagnose Multiples Trauma	2,003	0,006	7,409	1,793	30,625
Aufenthaltsdauer (Tag)	0,012	0,000	1,012	1,008	1,016
Beatmungs-Anwendung (%)	0,013	0,000	1,013	1,006	1,020
Künstlicher Darmausgang (ja/nein)	1,196	0,015	3,307	1,258	8,694
Thorax-Drainage (ja/nein)	-1,316	0,000	0,268	0,136	0,529

Tabelle 16: Risikofaktoren der Spender-Patienten

Grunddiagnose Multiples Trauma, Künstlicher Darmausgang, die Erhöhung der Beatmungs-Anwendung und ein längerer Aufenthalt auf der Intensivstation erhöhen das Risiko, ein Spender zu sein bzw. zu werden. Die Thorax-Drainage ist in diesem Modell dagegen ein protektiver Faktor.

Die Grunddiagnose Multiples Trauma und das Vorhandensein eines künstlichen Darmausgangs erhöhen das Risiko, ein Spender zu sein, um das 7,4-fache (CI, 1,8-30,6) bzw. um das 3,3-fache (CI, 1,3-8,7) gegenüber dem Nicht-Vorhandensein des Merkmals. Bei der Verlängerung des Aufenthaltes um 10 Tage steigt das Risiko um 13 % (1,13 fach, CI pro Tag 1,008-1,016 für $\text{Exp}(b)=1,012$). Wird ein Patient mit einer Aufenthaltsdauer von 20 Tagen statt an 10 Tagen (50% Beatmungs-Anwendung) an 15 Tagen beatmet (75% Beatmungs-Anwendung), dann steigt das Risiko um 38,1 % (1,38 fach, CI pro Prozent 1,006-1,020 für $\text{Exp}(b)=1,013$).

Risikofaktorenanalyse für die Empfänger

94 Patientenaufnahmen wurden als sichere Empfänger identifiziert. Bis zum Eintreten des ausgewerteten Empfänger-Ereignisses haben diese 1.121 Patiententage auf der Intensivstation verbracht. Demgegenüber entfallen auf 1.782 Nicht-Spender-Patientenaufnahmen 25.242 Patiententage.

Auch hier ist die Zeit bis zum Auftreten des ausgewerteten Empfänger-Ereignisses unterschiedlich {Abb. 4}. Das mediane Empfänger-Ereignis findet an Tag 3 statt, das durchschnittliche an Tag 11,9. 80% aller Empfänger-Ereignisse passieren bis zum 16. Tag.

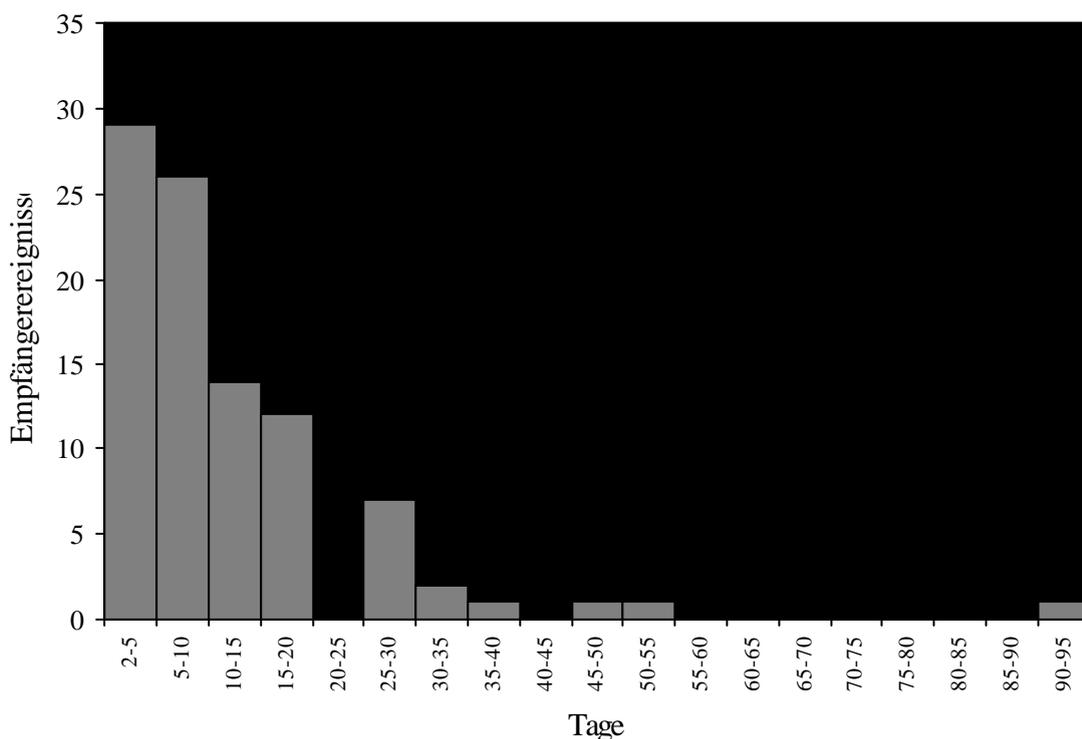


Abbildung 4: Zeitliche Verteilung der ausgewerteten Empfänger-Ereignisse

Tabelle 17 beschreibt einen Teil der Statistik der Empfänger und Nicht-Empfänger (univariate Analyse).

Parameter/Variable	Empfänger-Patienten (n=94, 1121 Patiententage bis Empfänger-Ereignis)	Nicht-Empfänger-Patienten (n=1782, 25242 Patiententage)
Mean Alter (Jahre) \pm SD (Jahre)	60,3 \pm 16,6	56,9 \pm 18,5
Frauen, n (%)	34 (48,3)	730 (41,0)
Mean SAPSII \pm SD	44,4 \pm 18,3	34,7 \pm 18,6
Mean (SOFA-Mean) \pm SD	7,4 \pm 3,7	5,2 \pm 3,8
Mean Aufenthaltsdauer, Tage \pm SD	31,3 \pm 28,0	15,3 \pm 21,1
Intubiert bei Aufnahme, n (%)	60 (63,8)	788 (44,2)
Grunddiagnose Multiples Trauma, n (%)	0 (0,0)	14 (0,8)
Aufnahmediagnose Cardiale Krankheiten, n (%)	33 (48,0)	359 (20,1)
Aufnahmediagnose Gefäßchirurgie, n (%)	16 (17,0)	99 (5,6)
Aufnahmediagnose Krebs, n (%)	2 (2,1)	45 (2,5)
Beatmete Patienten, n (%)	75 (79,8)	962 (54,0)
Beatmungs-Tage, Tage (pro 1000 Patiententage)	871 (776,9)	13125 (519,9)
Mean Beatmungs-Anwendung \pm SD	70,6 \pm 40,3	35,7 \pm 40,1
Patienten mit HWK, n (%)	89 (94,7)	1509 (84,7)
HWK-Tage, Tage (pro 1000 Patiententage)	967 (862,6)	20588 (815,6)
Mean HWK-Anwendung \pm SD	90,2 \pm 25,5	77,5 \pm 37,5
Patienten mit ZVK, n (%)	87 (92,6)	1431 (80,3)
ZVK-Tage, Tage (pro 1000 Patiententage)	1032 (920,6)	20015 (792,9)
Mean ZVK-Anwendung \pm SD	89,8 \pm 27,3	72,4 \pm 39,9
Patienten mit Antibiotika, n (%)	81 (86,2)	1464 (82,2)
Antibiotika-Tage, Tage (pro 1000 Patiententage)	847 (682,5)	18282 (727,1)
Antibiotika-Anwendung \pm SD	70,8 \pm 38,2	67,9 \pm 39,8
Patienten mit Magensonde, n (%)	78 (83,0)	1191 (66,7)
Patienten mit künstlichem Darmausgang, n (%)	9 (9,6)	49 (2,7)
davon Patienten mit Colostomie, n (%)	7 (7,4)	36 (2,0)
Patienten mit Thorax-Drainage, n (%)	37 (39,4)	777 (43,6)
Patienten mit Liquor-Drainage, n (%)	14 (14,9)	279 (15,7)
Dialyse-Patienten, n (%)	32 (34,0)	357 (20,0)
Infektion bei Aufnahme, n (%)	36 (38,3)	324 (18,2)
davon Wundinfektion bei Aufnahme, n (%)	6 (6,4)	25 (1,4)
NI-Pneumonie, n (%)	8 (8,5)	134 (7,5)
NI-Septikämie, n (%)	2 (2,1)	29 (1,6)
NI-Harnwegsinfektion, n (%)	8 (8,5)	150 (8,4)
NI-Wundinfektion, n (%)	4 (4,3)	6 (0,3)

Tabelle 17: Beschreibende Statistik Empfänger und Nicht-Empfänger (SD Standardabweichung, n Anzahl)

Ein Modell, das das Risikoprofil der Empfänger analog dem der Spender beschreibt, ist in Tabelle 18 dargestellt.

Parameter/Variable	b	Signifikanz	Exp (b)	95% CI-Grenzen Exp (b)	
				untere	obere
Aufnahmediagnose Gefäßchirurgie	0,916	0,001	2,499	1,439	4,340
Wundinfektion bei Aufnahme	0,953	0,029	2,594	1,101	6,111
Beatmungs-Anwendung (%)	0,014	0,000	1,014	1,008	1,020
Künstlicher Darmausgang (ja/nein)	0,808	0,027	2,243	1,096	4,590

Tabelle 18: Risikofaktoren der Empfänger-Patienten

Aufnahmediagnose Gefäßchirurgie, Wundinfektion bei Aufnahme, Beatmungs-Anwendung und künstlicher Darmausgang sind Faktoren, die das Risiko Empfänger zu sein bzw. zu werden, erhöhen. Patienten mit der Aufnahmediagnose Gefäßchirurgie bzw. mit einer Wundinfektion bei Aufnahme sind mit einem 2,5-fach (CI, 1,4-4,3) bzw. 2,6-fach (CI, 1,1-6,1) höheren Risiko belastet als Patienten ohne Vorhandensein dieses Merkmals. Das Risiko bei künstlichem Darmausgang ist 2,2-fach (CI, 1,1-4,6) höher als ohne. Bei einer Erhöhung der Beatmungs-Anwendung um 25 Prozent steigt das Risiko um 42 Prozent (1,42 fach, CI pro Prozent, 1,008-1,020 für $Exp(b)=1,014$).

Risikofaktorenanalyse für Patienten mit transmissionsassoziierten nosokomialen Infektionen

40 Patientenaufnahmen wurden mit 41 transmissionsassoziierten nosokomialen Infektionen identifiziert. Bis zum Eintreten der transmissionsassoziierten nosokomialen Infektionen haben diese Patienten 611 Patiententage auf der Intensivstation verbracht. Demgegenüber entfallen auf 1.836 Patienten ohne transmissionsassoziierte nosokomiale Infektionen 26.748 Patiententage. Der Median bis zum Auftreten der transmissionsassoziierten nosokomialen Infektion beträgt 12,5 Tage, durchschnittlich sind es 15,3 Tage. 80% aller transmissionsassoziierten nosokomialen Infektionen treten bis zum 25. Tag auf.

Tabelle 19 beschreibt einen Teil der Statistik der Patienten mit und ohne transmissionsassoziierte nosokomiale Infektion (univariate Analyse).

Parameter/Variable	Transmissionsassoziierte NI-Patienten (n=40, 611 Patiententage Empfänger-Ereignis)	Patienten ohne Transmissionsassoziierte NI (n=1836, 26748 Patiententage)
Mean Alter (Jahre) ±SD (Jahre)	63,9 ±11,9	56,8 ±18,5
Frauen, n (%)	15 (37,5)	749 (40,8)
Mean SAPSII ±SD	42,6 ±19,8	35,1 ±18,6
Mean (SOFA-Mean) ±SD	7,3 ± 3,2	5,2 ±3,8
Mean Aufenthaltsdauer, Tage ±SD	38,5 ±34,1	15,0 ±20,4
Intubiert bei Aufnahme, n (%)	23 (57,5)	825 (44,9)
Grunddiagnose Multiples Trauma, n (%)	1 (2,5)	13 (0,7)
Aufnahmediagnose Cardiale Krankheiten, n (%)	16 (40,0)	376 (20,5)
Aufnahmediagnose Gefäßchirurgie, n (%)	5 (12,5)	110 (6,0)
Aufnahmediagnose Krebs, n (%)	3 (7,5)	44 (2,4)
Beatmete Patienten, n (%)	33 (82,5)	1008 (54,9)
Beatmungstage, Tage (pro 1000 Patiententage)	463 (757,7)	14203 (530,9)
Mean Beatmungs-Anwendung ±SD	69,2 ±40,1	36,6 ±40,3
Patienten mit HWK, n (%)	40 (100,0)	1559 (84,9)
HWK-Tage, Tage (pro 1000 Patiententage)	552 (903,3)	21743 (812,8)
Mean HWK-Anwendung ±SD	95,6 ±12,5	77,6 ±37,5
Patienten mit ZVK, n (%)	39 (97,5)	1481 (80,7)
ZVK-Tage, Tage (pro 1000 Patiententage)	522 (854,3)	21284 (795,7)
Mean ZVK-Anwendung ±SD	89,7 ±21,8	72,7 ±39,6
Patienten mit Antibiotika, n (%)	35 (87,5)	1516 (82,6)
Antibiotika-Tage, Tage (pro 1000 Patiententage)	417	19449
Antibiotika-Anwendung ±SD	63,3 ±38,1	68,1 ±39,6
Patienten mit Magensonde, n (%)	35 (87,5)	1240 (67,5)
Patienten mit künstlichem Darmausgang, n (%)	4 (10,0)	54 (2,9)
davon Patienten mit Colostomie, n (%)	4 (10,0)	39 (2,1)
Patienten mit Thorax-Drainage, n (%)	16 (40,0)	799 (43,5)
Patienten mit Liquor-Drainage, n (%)	5 (12,5)	288 (15,7)
Dialyse-Patienten, n (%)	11 (27,5)	383 (20,9)
Infektion bei Aufnahme	5 (12,5)	355 (19,3)
davon Wundinfektion bei Aufnahme	1 (2,5)	30 (1,6)
NI-Pneumonie, n (%)	6 (15)	142 (7,7)
NI-Setikämie, n (%)	3 (7,5)	29 (1,6)
NI-Harnwegsinfektion, n (%)	5 (12,5)	156 (8,5)
NI-Wundinfektion, n (%)	4 (4,3)	6 (0,3)

Tabelle 19: Beschreibende Statistik für Patienten mit und ohne transmissionsassoziierte nosokomiale Infektionen (SD Standardabweichung, n Anzahl)

Ebenfalls analog der Identifizierung der Risikofaktoren für Spender erfolgte das Beschreiben des Risikoprofils für Patienten mit transmissionsassoziierten nosokomialen Infektionen (Tabelle 20).

Parameter/Variable	b	Signifikanz	Exp (b)	95% CI-Grenzen Exp (b)	
				untere	obere
Aufnahmediagnose kardiale Erkrankung	0,970	0,004	2,638	1,374	5,061
Aufnahmediagnose Karzinom	1,490	0,018	4,438	1,295	15,211
HWK-Anwendung (%)	0,027	0,019	1,028	1,005	1,051
Künstlicher Darmausgang (ja/nein)	1,315	0,017	3,724	1,266	10,953

Tabelle 20: Risikofaktoren der Patienten mit transmissionsassoziierten nosokomialen Infektionen

Aufnahmediagnose kardiale Erkrankung, Aufnahmediagnose Karzinom, HWK-Anwendung und künstlicher Darmausgang sind Faktoren, die das Risiko für eine transmissionsassoziierte nosokomiale Infektion erhöhen. Patienten mit der Aufnahmediagnose kardiale Erkrankung bzw. mit der Aufnahmediagnose Karzinom haben ein 2,6-fach (CI, 1,4-5,1) bzw. 4,4-fach (CI, 1,3-15,2) höheres Risiko eine transmissionsassoziierte nosokomiale Infektion zu erfahren als Patienten ohne Vorhandensein dieses Merkmals. Im Gegensatz zu den Empfängern, für die Beatmungs-Anwendung ein Risiko darstellt, ist für die transmissionsassoziierten nosokomialen Infektionen die Harnwegkatheter-(HWK-) Anwendung als Risiko identifiziert worden. Eine Erhöhung der HWK-Anwendung um 25 Prozent erhöht das Risiko für eine transmissionsassoziierte nosokomiale Infektion um 99 Prozent (1,99-fach, CI pro Prozent, 1,005-1,051 für $\text{Exp}(b)=1,028$). Weiter erhöht der künstliche Darmausgang das Risiko um das 3,7-fache (CI, 1,3-10,9) gegenüber Patienten ohne Vorhandensein dieses Merkmals.

Diskussion

Nosokomiale Infektionen stellen weltweit ein Problem bei der Behandlung von Patienten in Krankenhäusern dar. Intensivstationen sind dabei die Bereiche eines Krankenhauses, wo die höchsten Raten an nosokomialen Infektionen beobachtet werden [1, 39-50]. Es ist demnach von besonderer Bedeutung, auf Intensivstationen nosokomiale Infektionen zu vermeiden. In früheren Untersuchungen, z.B. Interventionsstudien [16, 32], wurde versucht, das Präventionspotential der Gesamtheit der nosokomialen Infektionen zu ermitteln. Diese Studien lassen jedoch nur bedingt einen Rückschluss auf den Anteil wirklich vermeidbarer nosokomialer Infektionen zu. Deshalb erschien es wichtig, sich auf die durch Transmission verursachten nosokomialen Infektionen zu konzentrieren, da Transmissionen im Krankenhaus generell nicht vorkommen sollten. Die exogen verursachten, transmissionsassoziierten nosokomialen Infektionen sind also objektiv vermeidbare nosokomiale Infektionen.

Diskussion der Patientendaten

Die 1.876 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, sind die Patienten, die 48 Stunden und länger auf der Intensivstation verbrachten. Sie stellen zwar nur 25,8% der im Studienzeitraum auf den fünf Intensivstationen betreuten Patienten, aber einen Anteil 79,6% der beobachteten Patiententage. Das bedeutet, dass mit diesen länger liegenden Patienten der größte Anteil des pflegerischen und ärztlichen Tuns erfasst werden konnte. Andererseits wurde durch das Ausschließen der Patienten mit einer Aufenthaltsdauer von weniger als 48 Stunden der logistische Aufwand der Studie erheblich limitiert. Natürlich können auch die Kurzlieger an Transmissionen beteiligt sein, weshalb die ermittelten Werte von Transmissionen und transmissionsassoziierten nosokomialen Infektionen immer Mindestwerten entsprechen.

Die Erkrankungsschwere der Patienten wird vor allem in den severity-of-illness-scores beschrieben (SOFA- und SAPS II-score). Diese sind im Vergleich der fünf Intensivstationen in einer gewissen Schwankungsbreite, jedoch ohne gravierende Unterschiede und auch insgesamt repräsentativ für Patienten von Intensivstationen [38]. 764 Patienten sind Frauen, das entspricht 48,5%. Die Häufigkeit der Anwendungen der einzelnen devices ist ebenfalls charakteristisch für

Intensivstationen mit 85% der Patienten, die einen Harnwegkatheter bekamen, 81% der Patienten mit Zentralvenenkatheter und 55% beatmeten Patienten.

Diskussion der Surveillancedaten

Um das endemische Niveau der fünf Intensivstationen bestimmen zu können, wurden auch Berechnungen der device-assoziierten Inzidenzraten aller Intensivpatienten durchgeführt, also inklusive der Patienten, die sich weniger als 48 Stunden auf der Intensivstation aufhielten. Dieses Vorgehen entspricht dem Modell des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS). Die Daten der Intensivstationen wurden mit den KISS-Daten vom Juni 2002 verglichen. Berechnet werden die drei auf Intensivstationen bedeutsamsten Infektionen, nämlich die beatmungsassoziierte Pneumonierate, die ZVK-assoziierte Sepsisrate und die Harnwegkatheter-assoziierte Harnwegsinfektionsrate.

Da in der Referenzdatenbank [19] die Auswertung zum Einen auf die Gesamtheit der Intensivstationen ausgerichtet ist, zum Anderen aber auch Auswertungen in den einzelnen Subgruppen der Intensivstationen durchgeführt werden, d.h. einzeln für interdisziplinäre, medizinische (internistische), chirurgische, kardiologische, neurochirurgische usw. Intensivstationen, zeigt Tabelle 21 noch eine Aufschlüsselung über die Auswertung in den Subgruppen der Intensivstationen.

Intensivstationen	A medizinisch	B interdisziplinär	C interdisziplinär	D chirurgisch	E neurochirurgisch	alle
Beatmungsass. Pneumonierate ITS	5,8	6,9	7,0	6,8	13,4	7,4
KISS (25.;75.Perzentile)	6,8 (4,6;10,6)	7,3 (2,9;11,1)	7,3 (2,9;11,1)	9,7 (5,4;13,8)	8,1 (7,6;12,6)	7,4 (4,0;12,4)
ZVK-ass. Sepsisrate ITS	2,1	2,1	0,9	0,4	0,2	1,3
KISS (25.;75.Perzentile)	1,6 (0,0;2,9)	0,9 (0,0;2,0)	0,9 (0,0;2,0)	1,3 (0,6;2,5)	0,6 (0,1;1,8)	1,2 (0,3;2,5)
Harnwegkatheterass. Harnwegsinfektionsrate ITS	9,5	4,1	1,8	2,5	10,7	6,0
KISS (25.;75.Perzentile)	1,8 (0,5;4,3)	1,1 (0,2;3,1)	1,1 (0,2;3,1)	2,7 (1,1;5,2)	4,0 (2,2;6,2)	1,6 (0,5;4,1)

Tabelle 21: device-assoziierte Inzidenzdichten der Intensivstationen im Vergleich zu KISS-Subgruppen.

Intensivstation E hat eine beatmungsassoziierte Pneumonierate oberhalb des 75. Perzentils, Intensivstation D hat eine ZVK-assoziierte Sepsisrate unter dem 25. Perzentil. Diese „Ausreißer“ sind im Wert eher gering, aber Anlass, diesen Intensivstationen ein Feedback zu geben und gemeinsam nach möglichen Ursachen zu suchen, z.B. Abläufe, die mit Beatmung zu tun haben (z.B. Handhabung der Absaugung) zu prüfen. Die Intensivstationen beteiligen sich auch nach Ablauf der Studie im Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS), so dass eine weitere Beobachtung gegeben ist. Die ZVK-assoziierte Sepsisrate der Intensivstation D ist erfreulich, trotzdem gibt es Anlass auch hier kritisch zu beobachten, ob das der wahre Wert ist, oder ob z.B. durch weniger mikrobiologische Untersuchungen oder ungenauere Dokumentation einige nosokomiale Infektionen nicht erfasst werden konnten.

Die Intensivstationen A, B, E fallen durch Harnwegkatheter-assoziierte Harnwegsinfektionsraten oberhalb des 75. Perzentils auf. Das dürfte vor allem mit den häufigen Urin-Screeninguntersuchungen zusammenhängen, die auf zwei der Intensivstationen regelmäßig zweimal wöchentlich durchgeführt wurden. Mikrobiologische Screeninguntersuchungen sind nicht unbedingt empfohlen, und die wenigsten Intensivstationen, die ihre Daten in die Referenzdatenbank von KISS einbringen, führen Screeninguntersuchungen durch. Das legt die Vermutung nahe, dass diese Intensivstationen ohne Urin-Screeninguntersuchungen im Bereich der KISS-Daten liegen könnten.

Die höheren Harnwegkatheter-assoziierten Harnwegsinfektionsraten dieser drei Intensivstationen bedingen auch die insgesamt höhere Harnwegkatheter-assoziierte Harnwegsinfektionsrate. Die Inzidenzdichte der beatmungsassoziierten Pneumonien und der ZVK-assoziierten Septikämien liegt im Bereich des 25. und des 75. Perzentils der von KISS ermittelten Inzidenzdichten.

Es kann also davon ausgegangen werden, dass die fünf untersuchten Intensivstationen repräsentativ hinsichtlich ihrer nosokomialen Infektionsraten sind. Folglich können wir auch davon ausgehen, dass die Daten zu den Transmissionen und transmissionsassoziierten nosokomialen Infektionen auf andere durchschnittliche Intensivstationen übertragen werden können.

Diskussion der mikrobiologischen und Typisierungsergebnisse

Die große Menge von 30.033 Untersuchungsmaterialien wurden während des Studienzeitraumes zur mikrobiologischen Untersuchung in das Labor gesandt. Das entspricht einer Untersuchungsdichte von 830,8 bis 1.679,4 Untersuchungen/ 1.000 Patiententage, durchschnittlich 1.053,9 Untersuchungen/ 1.000 Patiententage, d.h. mehr als eine mikrobiologische Untersuchung pro Patient pro Tag. Tabelle 22 fasst noch einmal die Zahlen der Untersuchungsdichte, Transmissionsdichte und Inzidenzdichte der nosokomialen Infektionen zusammen.

ITS	Untersuchungsdichte Untersuchungen/ Patiententage	Inzidenzdichte nosokomiale Infektionen/ Patiententage	Inzidenzdichte Transmissionen/ Patiententage
A	830,8	15,9	5,9
B	1679,4	22,3	6,8
C	983,9	9,3	5,0
D	847,3	8,6	2,8
E	1369,5	22,5	3,7
Total	1053,9	15,1	5,0

Tabelle 22: Inzidenzdichte von Untersuchungen, nosokomialen Infektionen und Transmissionen der fünf Intensivstationen

Es besteht ein Zusammenhang zwischen Untersuchungshäufigkeit und Transmissionsrate und Inzidenzdichte und Transmissionsrate. Durch steigende Anzahl mikrobiologischer Untersuchungen steigt auch die Wahrscheinlichkeit, identische Erreger durch die Typisierungsuntersuchungen zu finden. Außerdem liegt es in den Definitionen nosokomialer Infektionen der CDC begründet, dass mit einem Mehr an mikrobiologischen Materialien auch die Möglichkeit zunimmt, dass mehr nosokomiale Infektionen erfasst werden. Das gilt insbesondere für die Harnwegsinfektionen. Wie schon erwähnt, haben die Intensivstationen der Studie, die Urin-Screening durchführten, besonders hohe Raten an Harnwegkatheter-assoziierten Harnwegsinfektionsraten.

Während der Studie wurde ein Screening auf methicillinresistente *Staphylococcus aureus* durch Nasenabstriche bei Risikopatienten durchgeführt (Patienten, die aus anderen Krankenhäusern verlegt wurden oder schon länger stationär im eigenen Krankenhaus waren). Dabei wurden 259 *Staphylococcus aureus*-Isolate nachgewiesen, der Anteil der methicillinresistenten *Staphylococcus aureus*-Isolate betrug 11,5%, was den Angaben in der Literatur entspricht [59, 60].

1.264 Erreger wurden molekulargenetisch durch bewährte Untersuchungsmethoden typisiert (siehe Methode). Darunter fanden sich 470 Cluster (Patienten mit identischen Erregern) insgesamt und 268 Cluster im 9-Tage-Fenster, das wir zur Auswertung der Transmissionen benutzten. Die Verteilung in den einzelnen Bakterienspezies war sehr unterschiedlich. Es gab Erreger mit einem hohen Anteil an identischen Isolaten. Dazu gehören *E. faecalis* mit 65 identischen Isolaten im 9-Tage-Fenster von 169 *E. faecalis*- Isolaten insgesamt (38,5%) und *A. baumannii* mit 9 identischen Isolaten im 9-Tage-Fenster von 30 *A. baumannii*- Isolaten insgesamt (30%). Diese Bakterienspezies haben eine geringere Diversität als z. B. *E. coli* (14 Cluster von 157 Isolaten, 8,9%) oder *S. maltophilia* (6 Cluster von 73 Isolaten, 8,2%). Auch nach Hinzufügen der epidemiologischen Kriterien zeigt sich, was man molekulargenetisch schon vermutet, nämlich dass Bakterienspezies mit höherer Diversität eine geringere Transmissionsrate aufweisen. Dieses ist in Abbildung 1 dargestellt.

Diskussion der Transmissionen und transmissionsassoziierten nosokomialen Infektionen

Es gibt einige Studien, die Transmissionen in Krankenhäusern und auf Intensivstationen untersucht haben. Die ersten Studien, die Transmissionen bestimmten, arbeiteten mit phänotypischen Typisierungsmethoden [33, 34]. Die später und jetzt verwendeten molekulargenetischen Typisierungsmethoden sind zur Identifizierung genetisch identischer Bakterienstämme wesentlich genauer, und es gibt einige wenige Untersuchungen, die sich dieser Typisierungsmethoden bedienen [20, 21, 22, 35, 36, 37]. Diese Studien beschränkten sich jedoch zumeist auf eine sehr begrenzte Anzahl oder einzelne Erreger oder hatten andere Endpunkte, z.B. Kolonisationen statt nosokomialer Infektionen. Eine Studiengruppe entwickelte ein mathematisches Modell, mit dem Transmissionen multiresistenter Pathogene retrospektiv auf der Grundlage der üblichen Dokumentationen auf einer Intensivstation ermittelt werden können [67]. Die meisten dieser Untersuchungen bestimmten die Transmissionen nur aus Sicht der molekulargenetischen Typisierungsmethoden und berücksichtigten nicht die epidemiologischen Zusammenhänge. Nur drei der Studien führten schon beide Methoden zusammen [35, 36, 61], beschränkten sich bei den Untersuchungen jedoch nur auf einen Erreger, bzw. auf eine Intensivstation.

In der vorliegenden Studie wurde erstmals die Häufigkeit des Auftretens von Transmissionen und den daraus resultierenden transmissionsassoziierten nosokomialen Infektionen auf mehreren Intensivstationen über einen längeren Zeitraum untersucht. Die fünf Intensivstationen gehören einem Universitätsklinikum an, so dass die Erfassung der epidemiologischen Daten durch ein Team erfolgen konnte und auch die mikrobiologischen Untersuchungen durch ein Labor vorgenommen wurden. So konnten Fehler durch Untersuchervariationen minimiert werden. Außerdem wurden die Ergebnisse der molekulargenetischen Typisierung mit epidemiologischen Daten aus der täglichen betseitigen Erfassung zusammengeführt und somit eine hohe Sicherheit bei der Festlegung der Transmissionen erreicht. Diese Zusammenhänge wurden so in fast allen oben genannten Studien so nicht berücksichtigt oder zumindest nicht im Rahmen eines so großen Stichprobenumfanges. Tabelle 23 gibt darüber einen Überblick.

Studie	ITSs	Beobachtungsdauer	Typisierungsmethode	Erreger	Untersuchte Isolate	Transmissionen pro 100 Indikatorerreger
Chetchotisakd et al, 1994 [20]	5	6 Monate	Plasmid-analysis PFGE	Gramnegative Bakterien, Enterococcus spp., S.aureus	177	13,0
Grundmann et al, 1999 [21]	2	12 Monate	RAPD-ALFA	Multiresistente Gramnegative Bakterien	132	12,9
Webster/Towner, 2000 [22]	1	12 Monate	RAPD-PCR	Gramnegative Bakterien	215	23,3
Weist et al. 2002 [35]	1	9 Monate	PFGE, AP-PCR	Gramnegative Bakterien, Enterococcus spp., S.aureus	104	34,6
Grundmann et al, 2002 [36]	1	12 Monate	PFGE	MRSA (Methicillin-resistent S. aureus)	69	33,3
Halwani et al, 2006 [61]	1	16 Monate	PFGE, AFLP	Gramnegative Bakterien, Enterococcus spp., S.aureus	275	14,5
Diese Studie	5	18 Monate	PFGE, AP-PCR AFLP	Gramnegative Bakterien, Enterococcus spp., S.aureus	1264	11,2

Tabelle 23: Vergleich der Studien zur Bestimmung von Transmissionen

Zur Auswertung der Transmissionen und transmissionsassoziierten nosokomialen Infektionen wurden Zeitfenster definiert. Das 0-Tage-Fenster beschreibt dabei die Auswertung, die nur Patienten berücksichtigt, die zu überlappenden Zeiträumen auf den Intensivstationen behandelt wurden. Diese Ergebnisse beschreiben das Minimum der aufgetretenen Transmissionen und

transmissionsassoziierten nosokomialen Infektionen, einerseits, weil nur die Indikatorerreger untersucht wurden, und andererseits, weil man davon ausgehen kann, dass auch andere Vektoren als Überträger in Frage kommen, wie z.B. Personal und Arbeitsmaterialien oder Umwelt. Daher kam der Entschluss zum Festlegen weiterer Zeitfenster, für die, um mögliche Fehler einschätzen zu können eine Missklassifikation errechnet wurde. Geht man jedoch davon aus, dass Mikroorganismen auch durch diese unbekanntem Vektoren, länger überleben können und setzt das gleich mit der Auswertung ohne Zeitfenster, könnte der Anteil transmissionsbedingter nosokomialer Infektionen bei einer absoluten Anzahl von 60 nosokomialen Infektionen bis zu 21,6% betragen. So wurden 247 Transmissionen beobachtet, was einer Transmissionsdichte von 8,7/ 1000 Patiententage entspricht.

Betrachtet man nun aber das 9-Tage-Fenster im Vergleich zum 18-Tage-Fenster, wurden von den Patienten der Intensivstationen 268 und 276 nicht unterscheidbare Isolate nachgewiesen, korrespondierend dazu 141 Transmissionereignisse (5/ 1000 Patiententage) und 167 Transmissionereignisse (5,9/ 1000 Patiententage). Die potentielle Missklassifikation beträgt beim 9-Tage-Fenster 6,8% im Gegensatz zum 18-Tage-Fenster, wo es schon 26,5% sind. Insgesamt hat das 9-Tage-Fenster dabei die beste Sensitivität und Spezifität, um die wirkliche Menge an Transmissionereignissen zu identifizieren. Deshalb wurde es den weiteren Betrachtungen zugrunde gelegt. So ergeben sich bei 278 durch Indikator-Erreger insgesamt verursachten nosokomialen Infektionen 41 nosokomiale Infektionen, die transmissionsbedingt sind oder ein Anteil von 14,5% transmissionsassoziiertes nosokomialer Infektionen. D.h. dass mindestens 14,5% aller nosokomialen Infektionen vermeidbar sind, da durch konsequente Hygienemaßnahmen keine Übertragung von Erregern von einem Patienten auf den anderen stattfinden darf.

Bezieht man die Transmissionen auf die Indikatorerreger, kommt man auf eine Rate von 11,2/ 100 Indikatorerreger, d.h. es gibt pro 100 nachgewiesene Erreger auf Intensivstationen mindestens 11 Transmissionen, oder jeder 9. bei einem Intensivpatienten nachgewiesene Erreger wurde zuvor schon bei einem anderen Intensivpatienten gefunden.

Diese Zahl ist vergleichbar mit den oben aufgeführten Studien, deren Werte zwischen 12,9 bis 34,6 Transmissionen/100 Indikatorerreger reichen. Da wir in dieser Studie den größten Stichprobenumfang liefern und außerdem die molekulargenetischen und epidemiologischen Zusammenhänge in die Auswertung einbeziehen, dürften die hier vorliegenden Daten die belastbarsten sein.

Diskussion der patientenspezifischen Risikofaktoren für Transmissionen und transmissionsassoziierte nosokomiale Infektionen

Nach ausführlicher Recherche der Literatur finden sich nur wenige Studien, die eine Risikofaktorenanalyse mit dem Endpunkt Transmissionen oder transmissionsassoziierte nosokomiale Infektionen durchgeführt haben [36, 61]. Studien mit Risikofaktorenanalysen und dem Endpunkt nosokomiale Infektionen gibt es viele, die in Tabelle 24 dargestellt sind.

Studie	Methode	Patienten mit dem Outcome	Gefundene Risikofaktoren
Bueno-Cavanillas et al. 1991 [62]	Multivariate Analyse	95 (21,2%)	TISS-Score am 1. Tag Aufenthaltsdauer
Vincent et al. 1995 [3]	Logistische Regression im Rahmen einer Prävalenzstudie	2064 (20,6%)	Aufenthaltsdauer auf der ITS mechanische Beatmung Trauma als Diagnose ZVK Pulmonalkatheter Harnwegkatheter Stressulkus-Prophylaxe
Girou et al. 1996 [38]	Gruppenvergleich	100 (15,2%)	Niedriges Risiko wenn SAPS bei Aufnahme < 10 Punkte
Fernandez-Crehhuet et al. 1997 [63]	Cox-Modell	169 (17,9%)	APACHE II Diagnosegruppen Coma Mangelernährung Sedativa Horizontale Position des Bettes
Hurr et al. 1999 [64]	Multivariate Regression	40 (35,6%)	Intubation Aufenthaltsdauer auf ITS APACHE II ISS (Verletzungsschwerescore)
De Irala-Estévez et al., 2001 [65]	Logistische Regression + Cox-Modell	109 (19,5%)	<u>Je nach Methode, z.B.:</u> Mechanische Beatmung Diagnose Mangelernährung Kopfverletzung (bei Cox Regression bei dichtomen

			Variablen)
McCusker et al. 2002 [66]	Logistische Regression	109 (12,8%)	APACHE III Score > 54 Beatmung am 1.Tag Aufnahme von speziellen Stationen
Halwani et al, 2006 [61]	Logistische Regression	9 (nur transmissions-assozierte NI)	Zu wenig Personal Immunsuppression Beatmung Bronchoskopie
Diese Studie	Cox-Modell	41 (nur transmissions-assozierte NI)	Kardiale Erkrankung bei Aufnahme Karzinom bei Aufnahme Harnwegkatheter-Anwendung (%) Colostomie

Tabelle 24: Studien mit Risikofaktorenanalysen für den Endpunkt nosokomiale Infektionen

Die vorliegende Studie liefert aufgrund der umfangreichen patientenbasierten Dokumentation ebenfalls eine aussagekräftige Risikofaktorenanalyse.

In der Cox-Regressionsanalyse lassen sich Variablen, die stark miteinander korrelieren, gegeneinander ersetzen. Eine solche Variablengruppe bei der Auswertung des Spender- und Empfängerrisikos bilden die tracheale und orale Intubationsanwendungsrate, die Beatmungsrate und der SOFA-Mean. Bei der Bestimmung des endgültigen Modells gibt es für jede Wahl gute Gründe.

Betrachtet man das Empfängerrisiko, stehen orale oder tracheale Intubation für unterschiedliche Beatmungsmethoden mit etwas unterschiedlichen Mengen an Manipulationen am Patienten. Diese Manipulationen werden auch durch die Beatmungsrate impliziert. Der SOFA-Mean beschreibt die Erkrankungsschwere des Patienten. Ob nun die Erkrankungsschwere des Patienten oder die Manipulationen am Patienten oder beides Grund für ein Empfänger-Ereignis sind, kann nicht festgestellt werden. Es spricht aber alles für die Beatmungsanwendung und damit auch für die tracheale bzw. orale Intubationsanwendung, da Manipulationen notwendig sind, damit ein Erreger übertragen werden kann. Die Erkrankungsschwere ist natürlich ein Indikator dafür, wie infekтанfällig ein Patient ist. Ohne Übertragungseignis kommt der Erreger jedoch gar nicht zum Patienten.

Noch offensichtlicher wird das bei den Spendern: Der Erreger wird nicht vom Patienten übertragen, weil dieser schwerkrank ist, sondern weil an ihm manipuliert wird.

Multiples Trauma, Künstlicher Darmausgang, die Erhöhung der Beatmungs-Anwendung als Risikofaktoren bei den Spendern sprechen insgesamt dafür, dass manipulationsintensive Maßnahmen das Risiko erhöhen. Ein längerer Aufenthalt auf der Intensivstation erhöht bei den Spendern ebenfalls das Risiko.

Die Risikofaktoren für die Empfänger, Aufnahmediagnose Gefäßchirurgie, Wundinfektion bei Aufnahme, Beatmungs-Anwendung und künstlicher Darmausgang sprechen ebenfalls für viele Manipulationen als Ursache des Empfänger-Ereignisses.

Für das Auftreten von nosokomialen Infektionen verantwortlich sind sowohl endogene Faktoren, als auch jene, die Übertragungsmöglichkeiten steigern. Für die endogenen Faktoren sprechen die in allen in Tabelle 24 aufgeführten Studien gefundenen Risikofaktoren, die für eine schwere Grunderkrankung sprechen, wie hoher APACHE-score und Grunderkrankungen wie multiple Traumen, Karzinomerkrankungen usw., die Patienten anfällig machen für Infektionen, so dass übertragene Erreger eine Infektion verursachen können. Für die Transmissionen selbst sind häufige Manipulationen ursächlich, so dass Risikofaktoren wie Beatmung, aber auch Colostomie oder Harnwegkatheter-Anwendung als Risikofaktoren auftreten. Das belegt die vorliegende Studie sowohl für das Risiko eines Spender- oder Empfänger-Ereignisses als auch für das Auftreten von transmissionsassoziierten nosokomialen Infektionen.

Fehlerdiskussion

Fehler durch Untersuchervariationen sollten von vornherein minimiert werden. Die fünf an der Studie teilnehmenden Intensivstationen gehören einem Universitätsklinikum an, so dass die Erfassung der epidemiologischen Daten die gesamten 18 Monate durch ein einziges Team erfolgen konnte und auch die mikrobiologischen Untersuchungen durch ein Labor vorgenommen wurden.

Die in der vorliegenden Studie ermittelten Werte zu Transmissionen und transmissionsassoziierten nosokomialen Infektionen sind aus verschiedenen Gründen als Mindestwerte anzusehen:

- Durch das Ausschließen der Patienten mit einer Aufenthaltsdauer von weniger als 48 Stunden wurde der logistische Aufwand der Studie erheblich limitiert. Da die Patienten mit einer Aufenthaltsdauer von mehr als 48 Stunden 79,6% der insgesamt erfassten Patiententage

ausmachen, erscheint dieses Vorgehen vertretbar. Aber natürlich können auch die Kurzlieger an Transmissionen beteiligt sein.

- Die mikrobiologischen Proben waren im Wesentlichen beschränkt auf klinische Proben. Screeninguntersuchungen wurden nur in Form von Nasenabstrichen auf *S. aureus* bei Risikopatienten und als Urin-Screening auf zwei der fünf Intensivstationen durchgeführt.
- Die Typisierungsuntersuchungen beschränkten sich auf die zehn häufigsten Erreger, die auf Intensivstationen als Kolonisationen und Infektionserreger nachgewiesen wurden. Durch mehr mikrobiologische Untersuchungen würde auch die Wahrscheinlichkeit steigen, identische Erreger durch die Typisierungsuntersuchungen zu finden.
- Durch die Definitionen der CDC zu nosokomialen Infektionen begründet, steigt mit mehr nachgewiesenen Erregern auch die Wahrscheinlichkeit, dass mehr nosokomiale Infektionen gefunden würden.
- Es wurden keine mikrobiologischen Umweltuntersuchungen und Untersuchungen des Personals durchgeführt. Bei Umgebungsuntersuchungen kann man immer nur einen Ausschnitt der Gesamtkontamination der Patientenumgebung untersuchen, und da der eigentliche Endpunkt der Studie Transmissionen bei Patienten waren, wurde auf die Durchführung der Umgebungsuntersuchungen verzichtet.

Dieses aus den genannten Gründen so gewählte Vorgehen hat aber auch Vorteile. Das Vorgehen entspricht den realen Krankenhausbedingungen, so dass man die so ermittelten Daten zum Vergleich heranziehen kann, wenn man z. B. auf einer Intensivstation mit hohem endemischen Niveau nosokomialer Infektionen Typisierungsuntersuchungen durchführt zur Differenzierung zwischen der Erkrankungsschwere der Patienten oder Hygienemängeln als Ursache der hohen Infektionsraten.

Zusammenfassung

Nosokomiale Infektionen stellen insbesondere auf Intensivstationen nach wie vor ein Problem dar. Die Erkrankungsschwere und die aufwendigen und invasiven diagnostischen, therapeutischen und pflegerischen Maßnahmen begünstigen die Entwicklung nosokomialer Infektionen bei Patienten auf Intensivstationen. Mit dem Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) haben wir in Deutschland ein suffizientes System zur Dokumentation nosokomialer Infektionen auf Intensivstationen und auch zur Evaluierung bei Interventionen. Sieht man sich die Ursachen der nosokomialen Infektionen genauer an, kommt man zu dem Schluss, dass die durch Übertragung bzw. Transmission entstandenen (exogen verursachten) nosokomialen Infektionen vermeidbar sind. Deswegen hat die vorliegende Studie den Anteil an Transmissionen bzw. transmissionsassoziierten nosokomialen Infektionen untersucht. Außerdem wurde eine Risikofaktorenanalyse für Transmissionen und transmissionsassoziierte Infektionen durchgeführt.

Die Studie wurde als prospektive Kohortenstudie über 18 Monate auf fünf Intensivstationen eines Universitätsklinikums durchgeführt. Die Intensivstationen liegen mit ihren Infektionsraten im Bereich der entsprechenden Subgruppen des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS).

Patienten mit einer Aufenthaltsdauer von mehr als 48 Stunden wurden auf das Auftreten von nosokomialen Infektionen beobachtet. Weiterhin wurden aus allen mikrobiologischen Untersuchungsmaterialien (incl. Screening-Nasenabstrichen auf *S. aureus*) die zehn Indikatoreerreger (*S. aureus*, *E. faecium*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *S. maltophilia*) gesammelt und in drei verschiedenen Laboratorien molekulargenetisch auf Identität untersucht. Als genetische Typisierungsuntersuchungen wurden eingesetzt: PFGE bei den grampositiven Erregern und AP-PCR und AFLP bei den gramnegativen Erregern.

Die Anzahl der Transmissionen wurde aus den bei der Typisierung als identisch eingeordneten Indikatorerregern unter Berücksichtigung epidemiologischer Zusammenhänge ermittelt, und die Anzahl der transmissionsassoziierten Infektionen, wenn durch die an einer Transmission beteiligten Erreger eine nosokomiale Infektion verursacht wurde.

Für die Risikoanalyse wurden von den an der Transmission beteiligten Patienten sichere Spender und sichere Empfänger ermittelt, sowie Patienten mit transmissionsassoziierten nosokomialen

Infektionen und ein Risikoprofil erstellt im Vergleich zu den Nicht-Spendern, Nicht-Empfängern und Patienten ohne transmissionsassoziierte nosokomiale Infektionen. Für die Bestimmung der Risikofaktoren wurde das Cox-Regressionsmodell verwendet.

1.876 Patienten mit 28.498 Patiententagen wurden erfasst. 431 nosokomiale Infektionen wurden im Studienzeitraum beobachtet, was einer Inzidenzdichte von 15,1 NI/ 1000 Patiententage entspricht. 278 dieser nosokomialen Infektionen wurden durch Indikatorpathogene hervorgerufen (64,5%). 30.033 mikrobiologische Materialien wurden untersucht (Untersuchungsdichte von 1.054 Untersuchungen/ 1.000 Patiententage), 4.953 Erreger angezüchtet. Der Anteil der Indikatorerreger betrug 55% (2.733). 1.264 Isolate wurden nach Eliminierung der Copystrains und mehrerer identischer Isolate pro Patient typisiert.

Es wurden 141 Transmissionen im 9-Tage-Fenster bestimmt. 9-Tage-Fenster bedeutet, dass die Patienten zu überlappenden Zeiträumen und in einem Abstand bis zu 9 Tagen auf einer Intensivstation behandelt wurden. Das 9-Tage-Fenster gewährleistet eine maximale Sensitivität bei guter Spezifität und einer potentiellen Missklassifikation von 6,8%. Daher wurde es den weiteren Berechnungen zugrunde gelegt. Die Transmissionsrate reichte auf den Intensivstationen von 2,8 bis 6,8 (im Mittel 5,0) Transmissionen/ 1.000 Patiententage.

14,5% der nosokomialen Infektionen mit Indikatorerregern waren transmissionsassoziiert, das entspricht 1,44 transmissionsassoziierten nosokomialen Infektionen/ 1.000 Patiententagen.

Grunddiagnose Multiples Trauma, Künstlicher Darmausgang, die Erhöhung der Beatmungs-Anwendung und ein längerer Aufenthalt auf der Intensivstation erhöhen das Risiko, ein Spender zu sein bzw. zu werden. Aufnahmediagnose Gefäßchirurgie, Wundinfektion bei Aufnahme, Beatmungs-Anwendung und künstlicher Darmausgang sind Faktoren, die das Risiko, Empfänger zu sein bzw. zu werden, erhöhen. Aufnahmediagnose kardiale Erkrankung, Aufnahmediagnose Karzinom, HWK-Anwendung und künstlicher Darmausgang sind Faktoren, die das Risiko für eine transmissionsassoziierte nosokomiale Infektion erhöhen.

Damit hat die Studie belastbare und interessante Daten insbesondere im Hinblick auf die Prävention nosokomialer Infektionen auf Intensivstation geliefert, da immerhin mindestens 14,5% aller nosokomialen Infektionen auf Intensivstationen durch konsequentes Hygienemanagement vermeidbar sein müssten.

Tabellen und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1:	Art und Größe der Intensivstationen.....	11
Tabelle 2:	Variablen der Cox- Regressionsanalyse.....	19
Tabelle 3:	Diagnosegruppen.....	20
Tabelle 4:	Beschreibung der 5 Intensivstationen (ITS) von Februar 2000 bis Juli 2001. ? SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II, ?? SOFA = Sequential Organ Failure Assessment Score.	22
Tabelle 5:	Beschreibung der Patienten.....	23
Tabelle 6:	Verteilung der nosokomialen Infektionen (NI) nach Art der Infektion und nach Intensivstationen. Patienten > 48h.	24
Tabelle 7:	Inzidenzdichte der nosokomialen Infektionen und device-assoziierte Infektionsraten für die Patienten > 48h. Aufenthaltsdauer	24
Tabelle 8:	Inzidenzdichte der nosokomialen Infektionen und device-assoziierte Infektionsraten für alle Patienten, die während des Studienzeitraumes auf die Intensivstationen aufgenommen wurden. Vergleich mit den Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS)	25
Tabelle 9:	Verteilung der Untersuchungsmaterialien.....	26
Tabelle 10:	Anzahl der mikrobiologischen Untersuchungen, Untersuchungsdichte, Anzahl der bakteriellen Erreger, Anteil der Indikatorspezies gesamt und ohne Copytrains. ..	27
Tabelle 11:	Anzahl der genotypisierten Isolate, ihre Diversität und die Anzahl, der durch sie verursachten nosokomialen Infektionen.	27
Tabelle 12:	Genetisch identische Isolate der Indikator- Erreger gewonnen von verschiedenen Patienten, die während überlappender Zeitintervalle auf einer ITS behandelt wurden (Zeitfenster 0 Tage) oder während der anderen definierten Zeitfenster. Wahrscheinlichkeit der Fehlklassifikation in Prozent. Transmissionsassoziierte nosokomiale Infektionen in den einzelnen definierten Zeitfenstern.	29
Tabelle 13:	Transmissionen und transmissionsassoziierte nosokomiale Infektionen der fünf Intensivstationen im 9- Tage- Fenster	31
Tabelle 14:	Empfänger- und Spenderstatus	32
Tabelle 15:	Beschreibende Statistik von Spendern und Nicht-Spendern (SD Standardabweichung, n Anzahl)	34
Tabelle 16:	Risikofaktoren der Spender-Patienten.....	34
Tabelle 17:	Beschreibende Statistik Empfänger und Nicht-Empfänger (SD Standardabweichung, n Anzahl)	37
Tabelle 18:	Risikofaktoren der Empfänger-Patienten.....	37
Tabelle 19:	Beschreibende Statistik für Patienten mit und ohne transmissionsassoziierte nosokomiale Infektionen (SD Standardabweichung, n Anzahl).....	38
Tabelle 20:	Risikofaktoren der Patienten mit transmissionsassoziierten nosokomialen Infektionen.....	39
Tabelle 21:	device-assoziierte Inzidenzdichten der Intensivstationen im Vergleich zu KISS- Subgruppen.	41
Tabelle 22:	Inzidenzdichte von Untersuchungen, nosokomialen Infektionen und Transmissionen der fünf Intensivstationen.....	43
Tabelle 23:	Vergleich der Studien zur Bestimmung von Transmissionen.....	45
Tabelle 24:	Studien mit Risikofaktorenanalysen für den Endpunkt nosokomiale Infektionen	48

Abbildung 1:	Diversität der Isolate in Korrelation zu Trans missionen.....	28
Abbildung 2:	Assoziation zwischen Inzidenzdichte der nosokomialen Infektionen und Transmissionshäufigkeit auf den 5 Intensivstationen.	32
Abbildung 3:	Zeitliche Verteilung der ausgewerteten Spende-Ereignisse	33
Abbildung 4:	Zeitliche Verteilung der ausgewerteten Empfänger-Ereignisse	36

Literaturverzeichnis

1. Gastmeier P, Kampf G, Wischnewski N, Hauer T, Schulgen G, Schumacher M, Daschner F, Rüden H. Prevalence of nosocomial infections in representatively selected German hospitals. *J Hosp Infect*, 1998; 38: 37-49.
2. Garner JS, Emori WR, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control*, 1988; 16: 128-140.
3. Vincent J-L, Bihari D, Suter PM, Bruning HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M. The prevalence of nosocomial infections in intensive care units in Europe. *JAMA*, 1995; 274: 639-644.
4. Brown RB, Colodny SM, Drapkin MS, File T, Schenfield L, Maki D, Perl T. One-day prevalence study of 118 intensiv care units. 5th Annual Meeting of Society of Health care Epidemiology. San Diego. 1995.
5. Feinstein AR, *Clinical Epidemiology: The architecture of clinical research*. WB Saunders. Philadelphia, 1985; 225-229.
6. Feinstein AR, Horiwitz RI. Choosing cases and controls: The clinical epidemiology „clinical investigation“. *J Clin Invest*, 1988; 81: 1-5.
7. Smith RL, Meixler SM, Simberkoff MS. Excess mortality in critically ill patients with nosocomial blood stream infections. *Chest*, 1991; 100: 164-167.
8. Pittet D, Tarara D, Wenzel R. Nosocomial blood stream infection in critically ill patients: Excess length of stay, extra costs and attributable mortality. *JAMA*, 1994; 271: 1598-1601

9. Kappstein I, Schulgen G, Beyer U, Geiger K, Schumacher M, Daschner F. Prolongation of hospital stay and extra costs due to ventilator-associated pneumonia in an intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1992; 11: 504-508.
10. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gilbert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med*, 1993; 94: 281-288.
11. Papazian L, Bregeon F, Thirion X, Gregoire R, Saux P, Denis J-P, Charrel J, Dumaon J-F, Affray J-P, Gouin F. Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996; 154: 91-97.
12. Baker AM, Meredith JW, Haponik EF. Pneumonia in intubated trauma patients: microbiology and outcomes. *Am J Resp Crit Care Med*, 1996; 153: 343-349.
13. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG. The nationwide nosocomial infection rate. A new need for vital statistics. *Am J Epidemiol*, 1985; 121: 159-167.
14. Diaz-Molina C, Garcia MM, Bueno CA, Lopez LA, Delgado RM, Galvez VR. The estimation of the costs of nosocomial infection in an intensive care unit. *Medicina Clinica*, 1993; 1993: 329-332.
15. Girou E, Stephan F, Novara A, Safar M, Fagon JY. Evaluation of costs attributable to nosocomial infection in ICU patients: a case-control study. 6th Annual Meeting of Society of Health care Epidemiology. Washington. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17 (suppl): P22
16. Haley RW, Culver DH, White JW, et al. The efficacy of infection control programs in preventing nosocomial infections in U.S. hospitals. *Am J Epidemiol*, 1985; 212: 182-205.
17. National Nosocomial Infections Surveillance System. NNIS-Manual. CDC. Atlanta 1994.
18. Geffers C, Koch J, Sohr D, Nassauer A, Daschner F, Rüden H, Gastmeier P. Establishment of a national database for ICU-associated infections. First results from the

"Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System" (KISS). *Anaesthesist*, 2000; 49: 732-737

19. <http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/its.htm>
20. Chetchotisakd P, Phelps C, Hartenstein A. Assessment of bacterial cross-transmission as a cause of infections in patients in intensive care units. *Clin Infect Dis*, 1994; 18: 929-937.
21. Grundmann H, Hahn A, Ehrenstein B, Geiger K, Just H, Daschner F. Detection of cross-transmission of multiresistant Gram-negative bacilli and *Staphylococcus aureus* in adult intensive care units by routine typing of clinical isolates. *Clin Microbiol Infect*, 1999; 5: 355-363.
22. Webster C, Towner K. Use of RAPD-ALF analysis for investigating the frequency of bacterial cross-transmission in an adult intensive care unit. *J Hosp Infect*, 2000; 44: 254-260
23. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*, 1998; 26: 1793-1800.
24. Moreno R, Morais P. Outcome prediction in intensive care: results of a prospective, multicentre, Portuguese study. *Intensive Care Med*, 1997; 23: 177-186.
25. Claus H, Cuny C, Pasemann B, Witte W. A database system for fragment patterns of genomic DNA of *Staphylococcus aureus*. *Zentralbl Bakteriol*. 1998; 287: 105-116.
26. Grundmann HJ, Towner KJ, Dijkshoorn L, Gerner-Smidt P, Maher M, Seifert H, Vaneechoutte M. Multicenter study using standardized protocols and reagents for evaluation of reproducibility of PCR-based fingerprinting of *Acinetobacter* spp. *J Clin Microbiol*. 1997; 35: 3071-3077.

27. Jonas D, Spitzmuller B, Daschner FD, Verhoef J, Brisse S. Discrimination of *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca* phylogenetic groups and other *Klebsiella* species by use of amplified fragment length polymorphism. *Res Microbiol.* 2004; 155: 17-23.
28. Jonas D, Spitzmuller B, Weist K, Ruden H, Daschner FD. Comparison of PCR-based methods for typing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect.* 2003; 9: 823-831.
29. Maki D, Alvarado C, Hassemer C, Zilz M. Relation of the inanimate hospital environment to endemic nosocomial infection. *N Engl J Med*, 1982; 307: 1562-1566.
30. Neely A. A survey of gramnegative bacteria survival on hospital fabrics and plastics. *J Burn Care & Rehabilitation*, 2000; 21: 523-27.
31. Neely A, Maley M. Survival of enterococci and staphylococci on hospital fabrics and plastic. *J Clin Micro*, 2000; 38: 724-26.
32. Gastmeier P, Bräuer H, Forster D, Dietz E, Daschner F, Rüdén H. A quality management project in 8 selected hospitals to reduce nosocomial infections: A prospective controlled study. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2002; 23: 91-97.
33. Bukhari SS, Sanderson PJ, Richardson DM, Kaufman ME, Aucken HM, Cookson BD. Endemic cross-infection in an acute medical ward. *J Hosp Infect*, 1993; 24: 261-271.
34. Kropec A, Huebner J, Riffel M, Bayer U, Benzing A, Geiger K, Daschner FD. Exogenous or endogenous reservoirs of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* infections in a surgical intensive care unit. *Intensive Care Med*, 1993; 19: 161-165.
35. Weist K, Pollege K, Schulz I, Rüdén H, Gastmeier P. How many nosocomial infections are avoidable? A prospective cohort study in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2000; 23: 127-132.

36. Grundmann HJ, Hori S, Winter B, et al. Risk factors for the transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in adult intensive care unit: Fitting a model to the data. *Clin Infect Dis*, 2002; 185: 131-137.
37. Bergmans DC, Bonten MJ, van Tiel FH, Gaillard CA, van der Geest S, Wilting RM, de Leeuw PW, Stobberingh EE. Cross-colonisation with *Pseudomonas aeruginosa* of patients in an intensive care unit. *Thorax*, 1998; 53: 1053-1058.
38. Girou E, Pinsard M, Auriant I, Canonne M. 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*, 1996; 34: 131-137.
39. Siempos II, Fragoulis KN, Falagas ME. World wide web resources on control of nosocomial infections. *Crit Care*, 2007; 11: 101
40. Leblebicioglu H, Rosenthal VD, Arikan OA, Ozgultekin A, Yalcin AN, Koksai I, Usluer G, Sardan YC, Ulusoy S; the Turkish Branch of INICC. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *J Hosp Infect*, 2007 Jan 24;
41. Alvarez Lerma F, Palomar Martinez M, Olaechea Astigarraga P, Cerda Cerda E. Nosocomial infection surveillance in critically ill patients in the intensive care units. *Med Clin (Barc)*, 2006; 127: 798.
42. Rosenthal VD, Maki DG, Salomao R, Moreno CA, Mehta Y, Higuera F, Cuellar LE, Arikan OA, Abouqal R, Leblebicioglu H; International Nosocomial Infection Control Consortium. Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries. *Ann Intern Med*, 2006; 145: 582-591.
43. Sallam SA, Arafa MA, Razek AA, Naga M, Hamid MA. Device-related nosocomial infection in intensive care units of Alexandria University Students Hospital. *East Mediterr Health J*, 2005; 11: 52-61.

44. Jovanovic B, Mazic N, Mioljevic V, Obrenovic J, Jovanovic S. [Nosocomial infections in the intensive care units] *Vojnosanit Pregl*, 2006; 63: 132-136.
45. Zviagin AA, Blatun LA, Terekhova RV, Orudzheva SA. [Nosocomial infection in a resuscitation and intensive care unit for patients with surgical infection] *Anesteziol Reanimatol*, 2005; (6): 67-70.
46. Mathur P, Kapil A, Das B. Nosocomial bacteraemia in intensive care unit patients of a tertiary care centre. *Indian J Med Res*, 2005; 122: 305-308.
47. Russo PL, Bull A, Bennett N, Boardman C, Burrell S, Motley J, Berry K, Friedman ND, Richards M. The establishment of a statewide surveillance program for hospital-acquired infections in large Victorian public hospitals: a report from the VICNISS Coordinating Centre. *Am J Infect Control*, 2006; 34: 430-436.
48. Ramirez Barba EJ, Rosenthal VD, Higuera F, Oropeza MS, Hernandez HT, Lopez MS, Lona EL, Duarte P, Ruiz J, Hernandez RR, Chavez A, Cerrato IP, Ramirez GE, Safdar N. Device-associated nosocomial infection rates in intensive care units in four Mexican public hospitals. *Am J Infect Control*, 2006; 34: 244-247.
49. Balkhy HH, Cunningham G, Chew FK, Francis C, Al Nakhli DJ, Almuneef MA, Memish ZA. Hospital- and community-acquired infections: a point prevalence and risk factors survey in a tertiary care center in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis*, 2006; 10: 326-333.
50. Moreno CA, Rosenthal VD, Olarte N, Gomez WV, Sussmann O, Agudelo JG, Rojas C, Osorio L, Linares C, Valderrama A, Mercado PG, Bernate PH, Vergara GR, Pertuz AM, Mojica BE, Navarrete Mdel P, Romero AS, Henriquez D. Device-associated infection rate and mortality in intensive care units of 9 Colombian hospitals: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2006; 27: 349-356.
51. Wenzel RP, Edmond MB. Team-based prevention of catheter-related infections. *N Engl J Med*, 2006;355: 2781-2783.

52. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, Sexton B, Hyzy R, Welsh R, Roth G, Bander J, Kepros J, Goeschel C. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU, *N Engl J Med*. 2006; 355: 2725-2732.
53. Abbott CA, Dremsa T, Stewart DW, Mark DD, Swift CC. Adoption of a ventilator-associated pneumonia clinical practice guideline. *Worldviews Evid Based Nurs*, 2006; 3: 139-152.
54. Canadian Critical Care Trials Group; Heyland D, Dodek P, Muscedere J, Day A. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med*, 2006; 355: 2619-2630.
55. Savas L, Guvel S, Onlen Y, Savas N, Duran N. Nosocomial urinary tract infections: micro-organisms, antibiotic sensitivities and risk factors. *West Indian Med J*, 2006; 55: 188-193.
56. Wagenlehner FM, Loibl E, Vogel H, Naber KG. Incidence of nosocomial urinary tract infections on a surgical intensive care unit and implications for management. *Int J Antimicrob Agents*, 2006; 28: 86-90.
57. Randle J, Fleming K. The risk of infection from toys in the intensive care setting. *Nurs Stand*, 2006; 20: 50-54.
58. Lankford MG, Collins S, Youngberg L, Rooney DM, Warren JR, Noskin GA. Assessment of materials commonly utilized in health care: implications for bacterial survival and transmission. *Am J Infect Control*, 2006; 34: 258-263.
59. Huang SS, Rifas-Shiman SL, Warren DK, Fraser VJ, Climo MW, Wong ES, Cosgrove SE, Perl TM, Pottinger JM, Herwaldt LA, Jernigan JA, Tokars JL, Diekema DJ, Hinrichsen VL, Yokoe DS, Platt R; Centers for Disease Control and Prevention Epicenters Program. Improving methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surveillance and reporting in intensive care units. *J Infect Dis*, 2007; 195: 330-338.

60. Harbarth S, Masuet-Aumatell C, Schrenzel J, Francois P, Akakpo C, Renzi G, Pugin J, Ricou B, Pittet D. Evaluation of rapid screening and pre-emptive contact isolation for detecting and controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in critical care: an interventional cohort study. *Crit Care*, 2006; 10: R25.
61. Halwani M, Solaymani-Dodaran M, Grundmann H, Coupland C, Slack R. Cross-transmission of nosocomial pathogens in an adult intensive care unit: incidence and risk factors. *J Hosp Infect*, 2006; 63: 39-46.
62. Bueno-Cavanillas A, Rodriguez-Contreras R, Lopez-Luque A. Usefulness of severity indices in intensive care medicine as a predictor of nosocomial infection risk. *Intensive Care Med*, 1991; 17: 336-339.
63. Fernández-Crehuet R, Diaz-Molina C, de Irala J, Martinez-Concha D, Salcedo-Leal I, Masa-Calles J. Nosocomial infection in an intensive care unit: Identification of risk factors. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1997; 18: 825-830.
64. Hurr H, Bradford Hawley H, Czachor J, Markert R, McCarthy M. APACHE II and ISS scores as predictors of nosocomial infections in trauma patients. *Am J Infect Control*, 1999; 27: 79-83.
65. de Irala-Estévez J, Martínez-Concha D, Días-Molina C, Masa-Calles J, Serrano del Castillo A, Fernández-Crehuet Navajas R. Comparison of different methodological approaches to identify risk factors of nosocomial infection in intensive care units. *Intensive Care Med*, 2001; 27: 1254-62.
66. McCusker M, Périssé A, Roghmann M-C. Severity of illness markers as predictors of nosocomial infection in adult intensive care patients. *Am J Infect Control*, 2002; 30: 139-44.
67. Mikolajczyk RT, Sagel U, Bornemann R, Kramer A, Kretzschmar M. A statistical method for estimating the proportion of cases resulting from cross-transmission of multi-resistant pathogens in an intensive care unit. *J Hosp Infect*, 2007; 65: 149-155. Epub 2006 Dec 14.

Veröffentlichungen und Präsentationen im Zusammenhang mit der Studie

- Beck-Beilecke K, Gastmeier P, Members of SIR3 Research Group, Ruden H.
Transmission of nosocomial pathogens in five intensive care units (ICU) in a German university hospital. Poster K-1465 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy ICAAC. American Society for Mikrobiologie, 2001, Chicago, USA.

- Grundmann H, Barwolff S, Tami A, Behnke M, Schwab F, Geffers C, Halle E, Gobel UB, Schiller R, Jonas D, Klare I, Weist K, Witte W, Beck-Beilecke K, Schumacher M, Ruden H, Gastmeier P. How many infections are caused by patient-to-patient transmission in intensive care units? Crit Care Med, 2005; 33: 946-951.

- Barwolff S, Grundmann H, Schwab F, Tami A, Behnke M, Geffers C, Halle E, Gobel U, Schiller R, Jonas D, Klare I, Weist K, Witte W, Dinger E, Beilecke K, Ruden H, Gastmeier P. Inzidenz der Übertragung von Infektionserregern von einem Intensivpatienten zum anderen: Ergebnisse der Sir-3-Studie. Anästhesist, 2005; 54: 560-566.

Erklärung

Ich, Kathrin Beilecke, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Transmissionsassoziierte nosokomiale Infektionen auf Intensivstationen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

11.05.2007
Datum

Unterschrift

Gemäß den Bestimmungen zur elektronischen Veröffentlichung von Dissertationen an der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin wird der Lebenslauf hier nicht aufgeführt.

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. H. Rüden, Frau Ursula Gebhardt und dem Team des Instituts für Hygiene und Umweltmedizin der Charité für die nette Zusammenarbeit und Unterstützung.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinem Sohn.

Gewidmet meiner Großmutter, Frau Christa Karl.