

**Diplomarbeit**

**Infektionen mit multiresistenten Keimen bei  
PatientInnen auf der Intensivstation –  
eine retrospektive Analyse**

eingereicht von

**Lukas Christoph Kösslbacher**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin-  
Allgemeine Intensivstation**

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Philipp Eller, MBA

Graz, am 11.12.2017

## *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 11.12.2017*

*Lukas Christoph Kösslbacher eh*

# Zusammenfassung

## Einleitung

Infektionen mit multiresistenten Erregern stellen eine große Herausforderung bei IntensivpatientInnen dar. Neben der Kontrolle der Infektion, sind krankenhaushygienische Maßnahmen zwingend notwendig, um eine weitere Übertragung der Erreger zu verhindern. Ziel dieser retrospektiven Datenanalyse war es, die Krankheitsverläufe dieser PatientInnen zu beschreiben, um daraus Rückschlüsse auf die Besonderheiten und Komplikationen bei septischen Verläufen mit multiresistenten Keimen zu gewinnen.

## Methoden

Die Krankheitsverläufe von PatientInnen, welche von April 2015 bis Juli 2016 auf der Allgemeinen Intensivstation der Universitäts- Klinik für Innere Medizin in Graz in Behandlung waren und eine Infektion mit einem multiresistenten Keim hatten, wurden mittels dem Programm Medocs erhoben und mit Hilfe deskriptiver Statistik ausgewertet.

## Ergebnisse

19 PatientInnen wurden in die Studie eingeschlossen. Die mittlere intensivmedizinische Behandlungsdauer betrug 17 Tage ( $x_{\min}=4$ ,  $x_{\max}=54$ ). 12 Personen (63,2%) starben während des ICU- Aufenthalts, nach durchschnittlich 17,3 Intensivtagen ( $SD=15,7$ ) und insgesamt 37,7 Krankenhaustagen ( $SD= 30,4$ ). 16 PatientInnen (78,9%) hatten definitionsgemäß eine Sepsis, 7 davon im Verlauf ein erhöhtes Serumlaktat und demnach einen Septischen Schock. Der mediane SOFA- Score von 10 ( $x_{\min}=1$ ,  $x_{\max}=16$ ) weist auf einen bereits kritischen Zustand der PatientInnen bei ICU- Aufnahme hin.

Es konnten 28 multiresistente Keime nachgewiesen werden. 68% davon waren *MRGN*- Erreger, 29% *MRSA*- Isolate, sowie ein Fall eines resistenten Tuberkulosestamms. Bei 6 Personen konnten mehrere Erreger nachgewiesen werden, hierbei bestand jedoch keine signifikant erhöhte Mortalität.

Hinsichtlich der Laborparameter zeigte sich ein statistischer Zusammenhang zwischen der Höhe des Laktats bei Aufnahme und der Mortalität, sowie dem letzten CRP und der Mortalität. Der Großteil der Studienteilnehmer (95%) war im letzten Jahr vor dem Intensivaufenthalt bereits in stationärer Behandlung gewesen, in 4

Fällen zeigte sich eine positive Reiseanamnese aus einem Hochrisikoland, 3 PatientInnen litten an einer lymphoproliferativen Erkrankung.

### **Diskussion**

Die Sepsis und der Septische Schock sind mit einer hohen Mortalität assoziiert. Diese wird bei Vorliegen eines multiresistenten Erregers weiter verschlechtert. Entscheidend für die Prognose ist das rasche Erkennen einer beginnenden Sepsis. Hierbei kann der qSOFA als einfaches Tool dienen. Während zuletzt *MRSA*-Fallzahlen konstant blieben, werden Infektionen mit *MRGN*- Erregern als größer werdender Problembereich beschrieben. Auch hier haben Hygienemaßnahmen und – strategien, wie sich bei *MRSA* gezeigt hat, höchste Priorität.

# **Abstract**

## **Introduction**

Infections with multiresistant bacteria pose a big threat to critical-care patients. Besides measures controlling the infection, it's essential to prevent a further transmission of the causative agent by hygiene-strategies. The aim of this retrospective study was to describe the individual courses of the infection to highlight potential complications and special needs of this patient group.

## **Methods**

The medical records of patients, who were treated between April 2015 and July 2016 on the general internal intensive-care unit of the University-Hospital in Graz and who were likely to suffer from a sepsis by multiresistant bacteria, have been evaluated with descriptive statistics.

## **Results**

19 patients were included into the study. The mean duration of intensive care treatment was 17 days ( $x_{\min}=4$ ,  $x_{\max}=54$ ). 12 persons (63,2%) died during the ICU-stay, in average after 17,3 days of ICU-treatment (SD=15,7) and after 37,7 days in hospital (SD= 30,4). Regarding the new Sepsis-3 definition, 16 patients (78,9%) were septic. In 7 cases elevated lactate levels could be found and therefore had a septic shock. The mean SOFA-score of 10 ( $x_{\min}=1$ ,  $x_{\max}=16$ ) shows that patients were in critical condition while ICU-admission.

28 multiresistant bacteria could be found, 68% were *MRGN*-, 29% were *MRSA*-species. There was one case of a resistant tuberculosis infection. 6 persons suffered from more than one resistant bacteria, though this wasn't linked to a higher mortality. Regarding the laboratory findings, a statistical significant relation between lactate and mortality, and the last CRP and mortality could be found. In the medical record, most of the patients (95%) showed a previous hospital-stay the year before, in 4 cases there was a travel-history from a high-risk country, 3 patients suffered from a lymphoproliferative-disease.

## **Discussion**

Sepsis and the septic shock are associated with a high mortality. If sepsis is caused by multiresistant bacteria, the prognosis is further deteriorated. Crucial for the

prognosis is the fast recognition of early symptoms. In this connection the qSOFA may be an adjuvant tool.

Whereas *MRSA*-incidence-rates remain constant, *MRGN*-infections appear to be a big problem. Therefore, hygiene strategies and measures, as shown in the case of *MRSA*, have highest priority.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 <i>Multiresistente gramnegative Erreger (MRGN)</i>	1
1.1.1 Hygienemaßnahmen	3
1.2 <i>Methicillin resistenter Staphylococcus Aureus (MRSA)</i>	5
1.2.1 Hygienemaßnahmen	7
1.3 <i>Sepsis und Septischer Schock</i>	10
1.4 <i>Entzündungsparameter</i>	12
1.4.1 C- reaktives Protein (CRP)	12
1.4.2 Procalcitonin (PCT)	13
1.4.3 Laktat	13
<b>2 Material und Methoden</b>	<b>15</b>
2.1 <i>Studiendesign</i>	15
2.2 <i>Datensammlung</i>	15
2.3 <i>Statistische Ausarbeitung</i>	15
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>18</b>
3.1 <i>Behandlungsdauer und Mortalität</i>	18
3.2 <i>Vorherige Krankenhausaufenthalte</i>	19
3.3 <i>Keimspektrum</i>	20
3.4 <i>Reiseanamnese</i>	22
3.5 <i>Hämato-onkologische Grunderkrankung</i>	22
3.6 <i>Weitere Morbiditätsfaktoren</i>	23
3.7 <i>SOFA- Score</i>	23
3.8 <i>Laborparameter</i>	26
3.8.1 Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten	26
3.8.2 C- reaktives Protein und Procalcitonin	29
3.8.3 Laktat	31
3.8.4 Kreatinin und Bilirubin	31
<b>4 Diskussion</b>	<b>33</b>
4.1 <i>Mortalität und Morbidität</i>	33
4.2 <i>Keimspektrum</i>	34
<b>Referenzen</b>	<b>36</b>

## Abkürzungsverzeichnis

CRP	C- reaktives Protein
d1, d7, d21	ICU- Tag 1, Tag 7, Tag 21
dl	Deziliter
ESBL	extended- spectrum beta- lactamase
GSC	Glasgow coma scale
HWK	Harnwegkatheter
ICU	Intensive- care Unit
KAGes	Steiermärkische Krankenanstalten- Gesellschaft
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
MAP	mean arterial pressure
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmol/l	Millimol pro Liter
MRE	multiresistente Erreger
MRGN	multiresistente gramnegative Erreger
MRSA	Methicillin- resistenter Staphylococcus aureus
MSSA	Methicillin- sensibler Staphylococcus aureus
n=	Anzahl=
ng	Nanogramm
PCR	polymerase chain reaction
PCT	Procalcitonin
PEG	percutane endoskopische Gastrotomie
qSOFA	quick sequential organ failure assessment score
RRT	renal replacement therapy
SD	standard deviation
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
SOFA-Score	sequential organ failure assessment score
spp.	Spezies (Plural)
VAP	Ventilator- assoziierte Pneumonie
VRE	Vancomycin- resistente Enterokokken
ZVK	Zentralvenöser Katheter

# 1 Einleitung

Das vermehrte Auftreten von multiresistenten Keimen stellt aufgrund beschränkter therapeutischer Möglichkeiten eine große Herausforderung in der Behandlung von kritisch kranken PatientInnen dar. Neben den intensivmedizinischen Maßnahmen zur Kontrolle der Infektion, stehen bei Nachweis oder Verdacht eines multiresistenten Keims, krankenhaushygienische Maßnahmen im Vordergrund, um eine weitere Transmission des Erregers zu verhindern. Als multiresistente Erreger (MRE) werden in der Regel *methicillinresistente Staphylococcus aureus*-Stämme (MRSA), *vancomycinresistente Enterococcus faecium*-Stämme (VRE) und *multiresistente gramnegative Bakterien* (MRGN) bezeichnet.(1)

Während die letzten Jahrzehnte durch eine Dominanz der resistenten grampositiven nosokomialen Infektionserreger gekennzeichnet waren (vor allem MRSA), zeichnet sich in den letzten Jahren eine Zunahme der Resistenzen bei gramnegativen Bakterien ab. Auch aus dem Resistenzbericht Österreich 2015 der AURES geht hervor, dass zwar resistente grampositive Erreger in Österreich rückläufig sind und die Resistenzraten im Europavergleich niedrig sind, jedoch gramnegative Erreger einen weiterhin größer werdenden Problembereich darstellen. International existieren mehrere unterschiedliche Definitionen und Einteilungen für gramnegative resistente Keime, welche bezüglich der betrachteten Antibiotikagruppen uneinheitlich sind. Zusätzlich dienen diese Einteilungen oft nur epidemiologischen Zwecken und sind als Basis für die Infektionskontrolle ungeeignet. Aus diesem Grund wurde durch die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) des Robert Koch-Instituts 2012 eine eigene Einteilung erarbeitet, welche primär die klinische Relevanz der Resistenz berücksichtigt. Auch die Hygienefachrichtlinie bei Nachweis von multiresistenten gramnegativen Bakterien des Instituts für Krankenhaushygiene und Mikrobiologie der KAGes bezieht sich auf diese Definition.(2)(3)(4)

## 1.1 Multiresistente gramnegative Erreger (MRGN)

Zu den wichtigsten Vertretern dieser Gruppe zählen *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* und die Enterobakterien *Escherichia coli*, *Klebsiella*

*pneumoniae* und *Enterobacter spp.*. Grundlage der von der KRINKO vorgeschlagenen Einteilung für MRGN Erreger ist die Resistenz gegenüber Antibiotikaklassen, welche als „first-line“ Therapeutika bei schweren Infektionen eingesetzt werden, nämlich Acylureidopenicilline, Cephalosporine der 3. und 4. Generation, Carbapeneme und Fluorchinolone.

Dabei wird der Verlust der Wirkung von 3 oder 4 dieser Antibiotikagruppen als klinisch relevant betrachtet. Daraus ergeben sich die Begriffe 3MRGN (Wirkverlust von 3 der 4 Leitantibiotika) und 4MRGN (Wirkverlust von allen 4 Leitantibiotika), wobei 4MRGN die Panresistenz miteinschließt. In *Tabelle 1.1* wird diese Einteilung der KRINKO genauer dargestellt. Andere Antibiotikaklassen, welche beispielsweise als Reserveantibiotika (z.B.: Glycylcycline) oder nicht als Monotherapeutika (z.B.: Aminoglycoside) verwendet werden, werden bei dieser Einteilung nicht beachtet.(2)(4)

*Tabelle 1.1: Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften (R= resistent oder intermediär empfindlich, S= sensibel), entnommen von (2)*

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	Enterobakterien		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter baumannii</i>	
		3MRGN <sup>1</sup>	4MRGN <sup>2</sup>	3MRGN <sup>1</sup>	4MRGN <sup>2</sup>	3MRGN <sup>1</sup>	4MRGN <sup>2</sup>
Acylureidopenicilline	Piperacillin	R	R	Nur eine der 4 Antibiotikagruppen wirksam (sensibel)	R	R	R
3/4. Generations-Cephalosporine	Cefotaxim und/oder Ceftazidim	R	R		R	R	R
Carbapeneme	Imipenem und/oder Meropenem	S	R		R	S	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R	R		R	R	R

<sup>1</sup> 3MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen)  
<sup>2</sup> 4MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen)

Eine Sonderstellung nimmt der Resistenzbegriff *ESBL* (*Extended-spectrum-Betalaktamase*) ein. Enterobakterien, welche *ESBL*- positiv sind, das heißt eine Resistenz gegenüber der Gruppe der Penicilline und Cephalosporine aufweisen, jedoch sensibel gegenüber den restlichen Leitsubstanzen sind, werden in dieser Einteilung nicht erfasst. *ESBL*- positive Keime können jedoch eine besondere Gefährdung für PatientInnen darstellen, bei denen aus verschiedenen Gründen der Einsatz der möglichen sensiblen Antibiotika kontraindiziert ist. Aus diesem Grund wird zusätzlich zur Einteilung der KRINKO der Begriff *ESBL* weiterhin verwendet.(2)(4)

### 1.1.1 Hygienemaßnahmen

Die Hygienemaßnahmen nehmen bei PatientInnen mit Besiedelung von *MRGN* Erregern einen besonders hohen Stellenwert ein. Im Folgenden wird auf die Fachrichtlinie der KAGes für Hygienemaßnahmen bei *MRGN* Erregern eingegangen.

Bei Aufnahme im Krankenhaus wird ein Screening zur Identifizierung von asymptomatischen Trägern bei folgenden PatientInnen empfohlen:

- positive Auslandsanamnese in den letzten 6 Monaten in einem Hochrisikoland (Süd- und Osteuropa, Mittelmeerländer, Naher Osten, Asien)
- positive *MRGN* Besiedelung in einem Vorbefund
- Kontaktpatienten, welche über 24 Stunden mit einem *MRGN* Träger (und unten genannten Risikofaktoren) im selben Zimmer untergebracht waren (4)

Dieses Screening beinhaltet kulturelle Abstriche und natives Ausgangsmaterial von folgenden Bereichen: Stuhl, Anal-/ Inguinalbereich, Harn, Hautdefekte, Sekret aus dem Respirationstrakt und Kontrolle der Lokalisation bei vorherbekannten *MRGN* Trägern. Für alle anderen PatientInnen wird in der Regel kein *MRGN* Screening empfohlen.(4)

Bei Vorliegen eines *3MRGN* und/ oder *ESBL* Keims bei PatientInnen in Risikobereichen (Intensivstation, Neonatologie, hämato- onkologische Station) ist eine Isolierung anzustreben. Da jedoch auf Intensivstationen eine Unterbringung in Einzelzimmer oft nicht möglich ist, kann bei Vorliegen des Keims in einem geschlossenen System (z.B.: Intubation und Beatmung, Harnkatheter) und bei Ausschluss der folgenden Risikofaktoren

- Diarrhöe, Stuhl- oder Urininkontinenz
- Tracheostoma
- Positiver *MRGN* Erregernachweis im Respirationstrakt mit florider Infektion
- großflächige, nicht abdeckbare Wunden
- mangelnde Compliance (4)

der Patient in einem Mehrbettzimmer untergebracht werden. Voraussetzung dafür ist eine strenge Einhaltung der Hygienemaßnahmen und eine patientenbezogene

Verwendung von Schutzkleidung und medizinischen Geräten. Eine gemeinsame Unterbringung mit PatientInnen mit Immunsuppression oder VerbrennungspatientInnen darf nicht erfolgen.

Im Falle eines Verdachts oder Nachweises eines 4MRGN Keims ist der Träger unabhängig der oben genannten Risikofaktoren zu isolieren. Auch hier hat die Einhaltung der Basishygienemaßnahmen höchste Priorität. Diese sind in *Tabelle 1.2* zusammengefasst. Die Übertragung erfolgt hauptsächlich über Kontakt, in Ausnahmefällen ist eine Tröpfchen- assoziierte Transmission möglich. Dies ist bei positivem Erregernachweis im Respirationstrakt mit floriden Atemwegsinfekten oder Tracheostoma der Fall.(4)

*Tabelle 1.2: Standardhygienemaßnahmen bei MRGN PatientInnen(4)*

<b>Hygienische Händedesinfektion</b>	<u>Personal:</u> gemäß den Leitlinien <u>Patienten:</u> bei entsprechender Compliance nach Toilettenbenutzung bzw. nach Kontakt mit Sekreten
<b>Information</b>	an alle involvierten Berufsgruppen/ Mitarbeiter, an die betroffenen PatientInnen und deren Angehörigen
<b>flüssigkeitsdichter Einmalschutzkittel/ Handschuhe</b>	bei Tätigkeiten mit engem Körperkontakt oder bei erwartetem Kontakt mit Sekreten/ Blut, nur Patientenbezogen verwenden
<b>Mund- Nasenschutz</b>	<u>bei nachgew. Erreger im Respirationstrakt</u> Personal: bei Tätigkeiten mit mögl. Tröpfchenbildung (Intubation, Absaugung, etc.) Patienten mit bestehender Atemwegsinfektion/ Husten außerhalb des Zimmers, für Personal bei Betreten den Zimmers
<b>Wundversorgung</b>	offene Wunden immer abdecken/ verbinden, sezernierende Wunden für Transport dicht verbinden

<b>Reinigung /Desinfektion</b>	tägliche Wischdesinfektion patientennaher Flächen bzw. nach Kontamination, medizinische Geräte patientenbezogen verwenden und direkt desinfizieren, Abfall in verschließbaren Plastiksäcken im Zimmer sammeln
--------------------------------	---

Zusätzlich dazu, wurde durch mehrere internationale Studien der Nutzen von Ganzkörper- Waschungen mit antiseptischen Lösungen bei ICU- PatientInnen untersucht. Da krankenhauserworbene Bakteriämien oft durch den Eintritt von Keimen der Hautoberfläche (z.B.: über zentralvenöse Katheter, etc.) resultieren, kann eine Hautdekontamination das Risiko einer Infektion senken. In einer von Afonso E. et al. durchgeführten Metaanalyse dieser Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass durch eine tägliche Ganzkörper- Waschung mit 2%iger Chlorhexidinlösung bei ICU- PatientInnen eine signifikante Reduktion der nosokomialen Bakteriämien, vor allem im grampositiven Bereich, möglich ist.(5) Eine französische Studie konnte nachweisen, dass die Waschung mit Chlorhexidin die Inzidenzrate nosokomialen Infektionen (Bakteriämien, VAPs, Harnwegsinfektionen) auch durch gramnegative Bakterien reduziert. Dies unterstreicht die Rolle gramnegativer Erreger der Hautoberfläche in der Pathogenese nosokomialer Infektionen.(6)

## 1.2 Methicillin resistenter *Staphylococcus Aureus* (MRSA)

*Staphylococcus aureus* besiedelt bei 20- 50% der gesunden Normalbevölkerung die Haut. Primärer Bereich ist der vordere Nasenvorhof, von dem aus der Rachen aber auch andere Hautareale wie Perineum, Leisten- oder Achselregion besiedelt werden können. Dieser Kolonisation kommt im Grunde keine pathologische Bedeutung zu. Dennoch zählt *S. aureus* zu den wichtigsten fakultativ- pathogenen Erregern des Menschen. Unter gewissen Voraussetzungen, wie bei geschädigter Hautbarriere (Katheter, Wunden, etc.) oder bei geschwächter Abwehrlage kann *S. aureus* eine Vielzahl von unterschiedlichen leichten bis schweren invasiven Infektionen verursachen (z.B.: versch. Pyodermien, Pneumonie, Meningitis,

Osteomyelitis, Katheter- und Fremdkörper- assoziierte Infektionen, Toxin- vermittelt: Toxic-Shock- Syndrome und Staphylococcal Scaled- Skin- Syndrome).(7)(8)

In der Klinik zeigen 70-80% aller nachgewiesenen *S. aureus* Isolate eine Resistenz gegenüber  $\beta$ - Lactamase- empfindliche Penicilline (z.B.: Benzylpenicillin). Diese sind jedoch im Normalfall sensibel gegenüber  $\beta$ - Lactamase- feste Penicilline (z.B.: Methicillin, Flucloxacillin). In diesem Fall spricht man von „*Methicillin sensiblen S. Aureus*“ (*MSSA*).

Tritt nun zusätzlich eine Resistenz gegen die Gruppe der  $\beta$ - Lactamase- festen Penicilline auf, wird der Begriff „*Methicillin resistenter Staphylococcus Aureus*“ (*MRSA*) verwendet. Zusätzlich ist mit dieser Methicillin- Unempfindlichkeit eine Parallelresistenz gegen alle Penicilline, Cephalosporine der 1. bis 4. Generation und Carbapeneme (Ausnahme: *MRSA* wirksame Cephalosporine) vergesellschaftet. Darüber hinaus, werden die Therapieoptionen von *MRSA* durch weitere Resistenzen gegenüber anderen Antibiotikaklassen zusätzlich eingeschränkt. *Tabelle 1.3* zeigt die Resistenzraten ausgewählter Indikatorsubstanzen bei *MRSA*- Isolaten im stationären Bereich in Österreich.(8)

*Tabelle 1.3: %- Anteil mit gewisser Antibiotikaresistenz aller klinischen, nichtinvasiven MRSA Isolate in Österreich, Daten entnommen von (3)*

<b>Indikatorantibiotika</b>	<b>2011</b>	<b>2015</b>
Makrolide	57,6%	59,3%
Clindamycin	53,2%	52,1%
Tetracyclin	16,5%	17,1%
Gentamycin	14,0%	10,5%
Fusidinsäure	4,6%	4,9%
Cotrimoxazol	2,3%	6,9%
Rifampizin	3,3%	1,9%
Vancomycin und Linezolid	0%	0%

Die Resistenzeigenschaften stehen in keinem Zusammenhang mit der Virulenz von *S. aureus*. Aus diesem Grund unterscheiden sich in der Regel die Krankheitsverläufe von Infektionen mit sensiblen oder resistenten Stämmen nicht.

Dennoch zeigen mehrere Studien, dass Infektionen mit *MRSA* eine höhere Mortalität als mit *MSSA* aufweisen.(9) Als Gründe dafür werden ein verspäteter Beginn der richtigen Antibiotikatherapie, und schlechtere pharmakodynamische Eigenschaften der wirksamen Antibiotika angegeben.(8)

Sowohl für die Therapie als auch für krankenhaushygienische Maßnahmen ist es wichtig, zwischen reiner Besiedelung und invasiver Infektion durch *MRSA* zu unterscheiden. Diese stehen in engem Zusammenhang zueinander. In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass 33% der PatientInnen mit neu aufgetretener *MRSA* Besiedelung innerhalb von einem Jahr eine invasive Infektion erleiden.(10) IntensivpatientInnen weisen dabei eine besonders hohe Wahrscheinlichkeit auf, durch eine vorerst reine Besiedelung eine invasive Infektion zu erleiden.(8)(11)

### **1.2.1 Hygienemaßnahmen**

Hauptreservoir von *MRSA* im Gesundheitssystem sind besiedelte oder infizierte PatientInnen. Auch kolonisierte MitarbeiterInnen können Ursache für eine Ausbreitung im stationären Bereich sein. Zusätzlich können kontaminierte Oberflächen oder medizinische Geräte über mehrere Monate hinweg eine kontinuierliche Übertragungsquelle sein, falls keine adäquate Desinfektion durchgeführt wird.(8)(12)(13)

Die Übertragung erfolgt primär über direkten oder indirekten Kontakt. In diesem Zusammenhang sei auf die Wichtigkeit der hygienischen Händedesinfektion verwiesen. Die konsequente Durchführung und Einhaltung dieser führt zu einer signifikanten Reduktion der *MRSA* Transmissionen.(14) Auch die in *Tabelle 1.2* zusammengefassten Standardhygienemaßnahmen sind bei Umgang mit *MRSA*-PatientInnen konsequent einzuhalten. Eine Übertragung durch Tröpfchen (bei Infektionen im Respirationstrakt) und durch *MRSA*-tragende Partikel (bei schuppigen Dermatosen und großen nicht abgedeckten Wunden) ist in seltenen Fällen auch möglich.(8)(13)

Auch hier wird auf die Fachrichtlinie der KAGes, welche sich auf die Empfehlungen der KRINKO bezieht, näher eingegangen. Ein Screening auf *MRSA* wird bei folgenden PatientInnengruppen (siehe *Tabelle 1.4*) empfohlen. Dieses Screening ermöglicht einen Großteil der asymptomatischen TrägerInnen zu erkennen.(8)(13)

*Tabelle 1.4: empfohlene PatientInnengruppen für MRSA Screening bei Aufnahme (KAGes) (13)*

<b>RisikopatientInnen</b>	<b>KontaktpatientInnen</b>	<b>Risikointerventionen</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- mit bekannter <i>MRSA</i> Anamnese</li> <li>- häufiger Hospitalisation (&gt;2mal in den letzten 12 Monaten)</li> <li>- aus med. Einrichtung mit bekannter <i>MRSA</i>-Problematik</li> <li>- mit chronischen Wunden</li> <li>- mit Devices (PEG, ZVK, HWK)</li> <li>- Dialysepflicht</li> <li>- mit Sepsis, Pneumonie oder schwerer Wundinfektion (in den letzten 6 Monaten)</li> <li>- aus Landwirtschaft mit Schweinemasthaltung</li> <li>- aus Ländern mit hoher <i>MRSA</i>- Prävalenz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- mobile PatientInnen mit Aufenthalt (&gt;24h) im gleichen Zimmer wie ein Indexpatient</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Orthopädie (Prothesenimplantation)</li> <li>- Herzchirurgie</li> <li>- Dialyse</li> <li>- Abteilungen, mit erhöhtem postinterventionellem <i>MRSA</i>- Vorkommen</li> </ul>

Es werden Abstriche beider Nasenvorhöfe, von Mund-/ Rachenbereich und von der Haut (Axilla, Haargrenze, Leiste und Perineum) entnommen. Beim Aufnahmescreening und vermutetem Ausbruchsgeschehen wird ein molekularbiologischer Nachweis mittels PCR empfohlen. Dieser bietet den Vorteil einer erheblichen Zeitreduktion. Bei positivem Ergebnis ist in jedem Fall ein kultureller Nachweis zur Typisierung und Durchführung eines Antibiogramms anzuschließen. Im Rahmen der Folgeuntersuchung bei bekannter *MRSA*

Besiedelung ist nur der kulturelle Nachweis aussagekräftig, da mittels PCR falsch positive Ergebnisse entstehen können.(8)(13)

Auch bei PatientInnen mit positivem *MRSA*- Nachweis wird eine räumliche Isolierung empfohlen. Fehlende Compliance, Durchfallserkrankungen, offene Wunden sowie sezernierende Erkrankungen sind absolute Indikationen zur Isolierung. Eine gemeinsame Unterbringung mit RisikopatientInnen (Immunsuppression, frisch operiert mit Drainagen, etc.) darf auch hier nicht erfolgen.(8)(13)

Der Dekolonisierung mittels topischen antiseptischen bzw. antibiotischen Präparaten kommt bei *MRSA* Besiedelung eine besonders wichtige Rolle zu. Dies verhindert ein mögliches Übergehen in eine invasive Infektion und die Übertragung auf nicht besiedelte Personen.

Für die nasale Dekolonisation wird als Mittel der ersten Wahl Mupirocin Nasensalbe (3mal täglich für 5 Tage) empfohlen. Bei Besiedelung im Bereich des Oropharynx werden für die gleiche Dauer antiseptische Gurgellösungen verwendet (z.B.: Chlorhexidin Mundspülungen). Gleichzeitig werden diese Maßnahmen von einer täglichen Waschung der Haut und Haare mittels Chlorhexidin begleitet. Die Dekolonisierung ist bei einem Großteil der PatientInnen kurzfristig erfolgreich, wobei der Erfolg einer längerfristigen Erradikation mit 60% angegeben wird.(8)(13)(15)

### 1.3 Sepsis und Septischer Schock

Sepsis ist definiert als eine „*lebensbedrohliche Organdysfunktion, die durch eine dysregulierte Wirtsreaktion auf eine Infektion ausgelöst wird*“.(16) Trotz vielfältiger intensivmedizinischer Maßnahmen bleibt die Sepsis Haupttodesursache einer Infektion. Besonderes Augenmerk besteht darin, septische Patienten frühestmöglich zu erkennen und adäquat zu behandeln, um das Fortschreiten zu einem Septischen Schock zu verhindern. Dieser ist mit einer besonders hohen Morbidität und Mortalität assoziiert. Im Jahr 2016 wurde von der amerikanischen Society of Critical Medicine (SCCM) und der European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) eine neue Definition für Sepsis und Septischen Schock (Sepsis-3) publiziert.(17)(18)(19)(20)

Die alte Definition geht auf das Jahr 1992 zurück, und bezieht sich auf das gleichzeitige Vorliegen einer vermuteten bzw. bestätigten Infektion mit zusätzlich mindestens 2 der 4 Kriterien eines „*Systemic Inflammatory Response Syndromes*“ (SIRS). Dieses beinhaltet eine Körpertemperatur von  $> 38^{\circ}\text{C}$  oder  $< 36^{\circ}\text{C}$ , eine Herzfrequenz  $> 90/\text{min}$ , eine Atemfrequenz  $> 20/\text{min}$  und eine Leukozytenzahl  $> 12000 /\text{mm}^3$  oder  $< 4000 /\text{mm}^3$ . Diese Kriterien erwiesen sich jedoch weder als relativ sensitiv noch als spezifisch. Das SIRS ist lediglich Ausdruck der entzündlichen Reaktion des Körpers und kann somit bei Patienten mit unkomplizierten Infektionen erfüllt sein. Hingegen können bei lebensbedrohlichen Infektionen diese Kriterien fehlen. Auch bei nicht infektiösen Erkrankungen wie Pankreatitis oder bei Zustand nach Reanimation oder Trauma können Symptome des SIRS vorhanden sein. Ziel der neuen Definition „Sepsis- 3“ war es, die Sepsis mit ihrer ungünstigen Prognose von einer einfachen Infektion unterscheiden zu können.(17)(18)(19)(20)

Als Grundlage dient nun der SOFA- Score (Sequential Organ Failure Assessment) als Ausdruck der Organdysfunktion. (siehe *Tabelle 1.5*) Dieser umfasst 6 Parameter (Oxygenierungsindex, Mittlerer Arterieller Blutdruck, Kreatinin, Bilirubin, Thrombozytenzahl, Glasgow Coma Scale). Von einer Sepsis wird nun bei akuter Verschlechterung von 2 oder mehr Punkten des SOFA- Scores als Folge einer Infektion gesprochen. Diese PatientInnen weisen eine circa 10% höhere

Sterblichkeit als allgemeine KrankenhauspatientInnen auf. Ohne vorher bestehender Organdysfunktion wird ein Grundscore von 0 angenommen.(17)(18)(19)(20)

Tabelle 1.5: SOFA- Score, entnommen von (18)

System	Score				
	0	1	2	3	4
<b>Respiration</b>					
P <sub>aO<sub>2</sub></sub> /F <sub>IO<sub>2</sub></sub> , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
<b>Coagulation</b>					
Platelets, ×10 <sup>3</sup> /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
<b>Liver</b>					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
<b>Cardiovascular</b>					
MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) <sup>b</sup>	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 <sup>b</sup>	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 <sup>b</sup>	
<b>Central nervous system</b>					
Glasgow Coma Scale score <sup>c</sup>	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Renal</b>					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: F<sub>IO<sub>2</sub></sub>, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; P<sub>aO<sub>2</sub></sub>, partial pressure of oxygen.

<sup>a</sup> Adapted from Vincent et al.<sup>27</sup>

<sup>b</sup> Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.

<sup>c</sup> Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

Zusätzlich dazu, wurde der Septische Schock als eine „*Unterform der Sepsis definiert mit zirkulatorischen und zellulären/ metabolischen Veränderungen, die schwer genug sind, um die Prognose erheblich zu verschlechtern. Patienten mit einem septischen Schock können über ein klinisches Konstrukt identifiziert werden, bestehend aus Sepsis mit persistierender Hypotension (Einsatz von Vasopressoren erforderlich, um einen Mitteldruck ≥ 65 mmHg zu erzeugen) und Serum Laktat > 2 mmol/L [...] trotz adäquater Volumenzufuhr. Mit diesen Kriterien beträgt die Krankenhaussterblichkeit über 40%.*“(16)

Da sich der SOFA- Score primär für den intensivmedizinischen Bereich eignet, wurde speziell für den Bereich außerhalb der Intensivstation der „quick SOFA (qSOFA)“ entwickelt. Dieser bietet die Möglichkeit septische PatientInnen ohne Laborwerte schnell und leicht zu erkennen. Der „qSOFA“ beinhaltet lediglich 3 Kriterien, nämlich systolischer Blutdruck ≤ 100 mmHg, Atemfrequenz ≥ 22/ min und Bewusstseinsintrübung (GCS ≤ 13). Bei mindestens 2 positiven Parametern sollte eine erweiterte Diagnostik und Therapie erwogen werden.(17)(18)(19)(20)

Zwar wurden die SIRS- Kriterien aus der aktuellen Definition für Sepsis gestrichen, jedoch können sie weiterhin hilfreich sein PatientInnen mit Infektionen zu erkennen.(20)

## **1.4 Entzündungsparameter**

Um den Verlauf von Infektionen abschätzen zu können, wurden in den letzten Jahrzehnten eine Vielzahl von Laborparametern untersucht. Vordergründig war hierbei die Rolle als Marker zur Frühdiagnose einer akuten Infektion, die Unterscheidung zwischen infektiologischer und nicht infektiologischer Genese der Entzündung, sowie das Ansprechen auf Therapie und die Prognose. Hierbei sind die Laborparameter C- reaktives Protein und Procalcitonin nach wie vor die Etabliertesten im klinischen Gebrauch.(21)(22)

### **1.4.1 C- reaktives Protein (CRP)**

Das CRP stellt ein akut Phase Protein dar, welches 4 bis 6 Stunden nach Beginn des entzündlichen Geschehens in der Leber synthetisiert wird. Die Serumkonzentration verdoppelt sich alle 8 Stunden, mit einem Maximum von 36-50 Stunden, wobei die Syntheserate proportional zur Intensität des inflammatorischen Geschehens ist. Bei Wegfall des Entzündungsfocus beträgt die Halbwertszeit 19 Stunden. Ein großer Vorteil dieses Laborparameters ist die von der Organfunktion unabhängige Elimination. Zusätzlich ist CRP schnell, günstig und sehr reproduktiv laborchemisch nachweisbar. In der aktuellen Literatur wird eine Sensitivität von 68- 92%, sowie eine Spezifität von 40- 67% von CRP für bakterielle Entzündungen angegeben. Ein Grund für die niedrige Spezifität ist, dass mäßig erhöhte CRP- Werte auch bei anderen metabolischen Entzündungen vorliegen, wie bei chronischem Nikotinabusus, Urämie, Myokard- Ischämie oder verschiedenen Autoimmunerkrankungen. Dennoch korrelieren die Serumkonzentrationen von CRP gut mit dem Ausmaß der Schwere der Infektion. Zusätzlich konnte in mehreren Studien der Nutzen von CRP in der Therapiekontrolle nachgewiesen werden. Ein rascher Abfall der Konzentration korreliert mit dem Ansprechen auf die antibiotische

Therapie und diese PatientInnen zeigen niedrigere Mortalitätsraten.  
(21)(22)(23)(24)(25)

#### **1.4.2 Procalcitonin (PCT)**

Procalcitonin ist das Prähormon von Calcitonin, welches unter normalen Bedingungen durch die C- Zellen der Nebenschilddrüse gebildet wird und der Regulierung des Calciumhaushalts dient. Serumkonzentrationen liegen normalerweise unter 0,5 ng/ml. Bei Vorliegen einer bakteriellen Infektion, wird PCT jedoch auch von einer Vielzahl anderer Gewebe sezerniert und ist bereits 3- 4 Stunden nach Beginn der Entzündung mit erhöhten Werten nachweisbar. Der Peak liegt bei 6- 24 Stunden. Procalcitonin weist im Vergleich zu CRP eine höhere Spezifität auf. Für die Frühdiagnose einer Sepsis bei kritisch kranken PatientInnen wird diese mit 79%, die Sensitivität mit 77% angegeben. Im Gegensatz zu CRP sind die Plasmaspiegel bei Autoimmunerkrankungen oder Virusinfektionen nicht erhöht. Mäßig erhöhte Werte (0,5 – 2 ng/ml) können bei schweren Traumen, Verbrennungen oder nach großen Operationen vorliegen. Werte über 2 ng/ml sprechen jedoch eindeutig für eine schwere bakterielle Infektion. Aus diesem Grund ist PCT besser für die Frühdiagnose einer suspeziierten bakteriellen Sepsis geeignet, und somit kann gut von einer nicht- infektiologischen Entzündung unterschieden werden. Die Plasmaspiegel sind jedoch von der Nierenfunktion, verschiedener Nierenersatztherapien und Neutropenie abhängig. Auch die Rolle von PCT in Algorithmen zur Initiation bzw. Beendigung einer antibiotischen Therapie wurde vielfach untersucht. In einer großen Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass in der PCT- kontrollierten Therapiegruppe die Antibiotikagaben signifikant reduziert werden konnten, und sich die Mortalität und Morbidität in der Kontrollgruppe nicht unterschieden. Dennoch wird die alleinige Therapieentscheidung basierend auf PCT nicht empfohlen.(21)(22)(24)(26)(27)(28)

#### **1.4.3 Laktat**

Erhöhte Blutkonzentrationen von Laktat und die Laktatazidose sind häufig bei PatientInnen mit Sepsis und Septischem Schock zu finden. Laktat ist seit Langem

als prognostischer Marker bei kritisch kranken PatientInnen bekannt. Beispielsweise konnte in einer retrospektiven Studie mit 13.932 IntensivpatientInnen eine 1,94 bis 10,89-fach erhöhte Mortalität, bei Laktatwerten über 2 mmol/l bei Aufnahme nachgewiesen werden.(29) Laktat ist ein Stoffwechselprodukt der anaeroben Glykolyse. Bei anhaltender Gewebsminderperfusion und konsekutiver O<sub>2</sub>- Minderversorgung, wie bei allen Formen des Schocks, wird der Energiebedarf primär über anaerober Glykolyse gedeckt, woraus ein vermehrter Anfall von Laktat resultiert. Hier steht der therapeutische Ansatz der möglichst zeitnahen parenteralen Flüssigkeitssubstitution, Blutdruckkontrolle und adäquaten Sauerstoffgabe im Vordergrund, um die Gewebssperfusion zu verbessern. Hierauf kann ein Abfall der Laktatkonzentrationen beobachtet werden. Dennoch weisen mehrere neuere Arbeiten auf eine viel komplexere Rolle von Laktat im Rahmen der Sepsis hin. In diesem Ansatz wird Laktat nicht nur als Nebenprodukt der anaeroben Glykolyse gesehen, sondern vielmehr als eine adrenerg gesteuerte Stressantwort des Körpers als Anpassung an die Schwere des Schocks. Das Laktat dient in diesem Modell als biochemisch effizienter Energielieferant.(24)(30)(31)

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine monozentrische, retrospektive Datenanalyse durchgeführt, um den Verlauf von Infektionen mit multiresistenten Keimen bei kritisch kranken PatientInnen zu charakterisieren.

In die Studie eingeschlossen wurden die Daten von PatientInnen, welche im Zeitraum von April 2015 bis Juli 2016 auf der Allgemeinen Intensivstation der Universitäts- Klinik für Innere Medizin in Graz in Behandlung waren und zusätzlich während des Aufenthalts eine Infektion mit einem multiresistenten Keim hatten.

### **2.2 Datensammlung**

Klinische und laborchemische Charakteristika wurden mittels elektronischer Krankenakten im krankenhausinternen Informationssystem „Medocs“ erhoben und in das Tabellenverarbeitungsprogramm Microsoft Excel eingetragen.

Um das Ausmaß des Multiorganversagens mittels SOFA- Score berechnen zu können, wurden zusätzlich die Fieberkurven des Intensivaufenthalts hinzugezogen. Änderungen der Laborwerte, der Körpertemperatur sowie des SOFA- Scores wurden in 7 Tages Intervallen dokumentiert. Bei Vorliegen mehrerer Blut- Gas Messungen an einem Tag, wurde der für den Krankheitszustand des Patienten repräsentativste Säure- Basen Status gewählt.

Tabelle 2.1 gibt Aufschluss über die erhobenen Parameter des Patientenkollektivs.

### **2.3 Statistische Ausarbeitung**

Die Krankheitsverläufe der PatientInnen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS mittels deskriptiver Statistik ausgewertet und anhand von Diagrammen dargestellt. Abhängig von der Verteilung, wurde für quantitative Daten der Mittelwert mit Standardabweichung (SD) oder der Median mit Minima und Maxima berechnet. Ordinal skalierte Daten wurden auch mittels Median mit Minima und Maxima beschrieben.

Zur Gewährleistung des Datenschutzes wurde eine Pseudonymisierung durchgeführt. Allen PatientInnen wurde eine codierte Nummer zugeteilt und spezifische Daten nur mittels dieser ID versehen in die Excel bzw. SPSS Tabelle eingetragen. Nur autorisierte Personen haben Zugriff auf die Originaldatensätze.

Ein für diese Studie erforderlicher Ethikkommissionsantrag (28-350 ex 15/16) wurde bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz gestellt und erhielt ein positives Votum.

**Tabelle 2.1: erhobene Parameter des Patientenkollektivs**

<p><b>Patientenspezifische Parameter</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter</li> <li>- Geschlecht</li> <li>- vorherige Krankenhausaufenthalte im letzten Jahr</li> <li>- Reiseanamnese</li> </ul>
<p><b>Morbiditäts- Parameter</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Resistenzlevel der Erreger</li> <li>- Dauer Krankenhaus-/ ICU- Aufenthalt</li> <li>- Intubations-/ Ventilationstage</li> <li>- Mortalität</li> <li>- Hämato-onkologische Grunderkrankung</li> <li>- Immunsuppression</li> <li>- Sepsis</li> <li>- Septischer Schock</li> <li>- Kardiopulmonale Reanimation (ja/nein)</li> <li>- Nierenersatztherapie (ja/nein)</li> <li>- Temperatur</li> <li>- SOFA- Score</li> </ul>
<p><b>Laborspezifische Parameter</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- C- reaktives Protein</li> <li>- Procalcitonin</li> <li>- Leukozyten</li> <li>- Hämoglobin</li> <li>- Thrombozyten</li> <li>- Prothrombinzeit</li> <li>- Bilirubin</li> <li>- Kreatinin</li> <li>- Laktat</li> <li>- Blutgasanalyse (pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, pH)</li> </ul>

### 3 Ergebnisse

In die Studie eingeschlossen wurde ein Kollektiv von 19 PatientInnen. 13 Personen (68,4%) davon waren männlich und 6 Personen (31,6%) weiblich. Das durchschnittliche Alter zur Zeit des Intensivaufenthalts betrug 59,2 Jahre (SD= 15,7). Die älteste Person im Kollektiv war 86 Jahre, die jüngste 31 Jahre.

#### 3.1 Behandlungsdauer und Mortalität

Die mittlere intensivmedizinische Behandlungsdauer der Kohorte betrug 17,0 Tage (SD= 14,2), der Median der ICU- Tage lag bei 11 Tagen ( $x_{\min}= 4$ ,  $x_{\max}= 54$ ).

Während des Intensivaufenthalts starben 12 PatientInnen (63,2%), im Durchschnitt nach 17,3 ICU- Tagen (SD= 15,7) und insgesamt 37,7 Krankenhaustagen (SD= 30,4).

7 Personen wurden nach erfolgreicher intensivmedizinischer Behandlung auf eine andere Station verlegt, im Mittel nach 16,6 ICU Tagen (SD= 12,3). Ein Patient verstarb am darauffolgenden Tag, die 6 weiteren Personen konnten nach 18,2 Tagen (SD= 17,7) bzw. insgesamt 39,3 KH- Tagen (SD= 32,9) nach Hause entlassen werden.

Die Mortalitätsrate in der männlichen und weiblichen Patientengruppe betrug jeweils 76,9% bzw. 50% (siehe Tabelle 3.1). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und Mortalität konnte jedoch nicht nachgewiesen werden ( $p= 0,320$ , Exakter Test nach Fisher).

Tab. 3.1: KH- discharge Status // Geschlecht Kreuztabelle

		Geschlecht		Gesamt
		männlich	weiblich	
KH- discharge Status	dead	10	3	13
	alive	3	3	6
Gesamt		13	6	19

### 3.2 Vorherige Krankenhausaufenthalte

Ein Großteil der StudienteilnehmerInnen (94,7%) war in den letzten 12 Monaten vor dem Intensivaufenthalt bereits in stationärer Betreuung im Krankenhaus gewesen.

14 PatientInnen (73,7%) waren unmittelbar vor der Übernahme an der Intensivstation bereits im Krankenhaus aufgenommen, und zwar im Mittel 20,2 Tage (SD= 29,0). Die restlichen 5 Personen (26,3%) wurden direkt von der Notaufnahme an die ICU der Inneren Medizin überwiesen.

Alle 13 verstorbenen PatientInnen waren durchschnittlich 19,1 Tage (SD 30,4) vor der Intensivbehandlung im Krankenhaus, während die 6 überlebenden PatientInnen im Mittel 5,8 Tage (SD 11,4) zuvor auf einer anderen Station verbrachten. In *Tabelle 3.2 und 3.3* werden die genauen Verteilungen der Krankenhaustage bzw. ICU- Tage dargestellt.

**Tabelle 3.2: Pat. mit KH- discharge Status alive (n=6)**

KH- Tage vor ICU	ICU- Tage	Geschlecht	Alter
0	6	m	79a
0	7	w	43a
0	36	w	31a
3	5	w	47a
3	11	m	69a
29	25	m	60a
Mittelwert= 5,8	Mittelwert= 15	3w:3m	Mittelwert= 54,8

**Tabelle 3.3: Pat. mit KH- discharge Status dead (n=13)**

KH- Tage vor ICU	ICU- Tage	Geschlecht	Alter
0	5	w	40a
0	39	w	74a
1	17	m	48a
3	26	m	74a
3	54	m	53a
10	28	m	67a
14	10	m	86a
15	10	m	51a
18	4	m	74a
28	11	m	65a
29	25	m	60a
33	29	m	41a
114	7	w	74a
Mittelwert= 19,1	Mittelwert= 17,9	3w:10m	Mittelwert= 62,1

### 3.3 Keimspektrum

In dem Kollektiv von 19 PatientInnen, konnten insgesamt 28 Keime mit erhöhter Resistenz gegen Antibiotika nachgewiesen werden. Grund dafür ist, dass bei 6 PatientInnen mehrere resistente Erreger nachgewiesen werden konnten. Bei den 13 Weiteren, wurde zumindest ein multiresistenter Keim aus einer Blutkultur oder einem Abstrich gewonnen. In unserem kleinen Patientenkollektiv bestand kein statistischer Zusammenhang zwischen Mono- bzw. Mischinfektion und Mortalität (Tab. 3.4,  $p=1$ , Exakter Test nach Fischer).

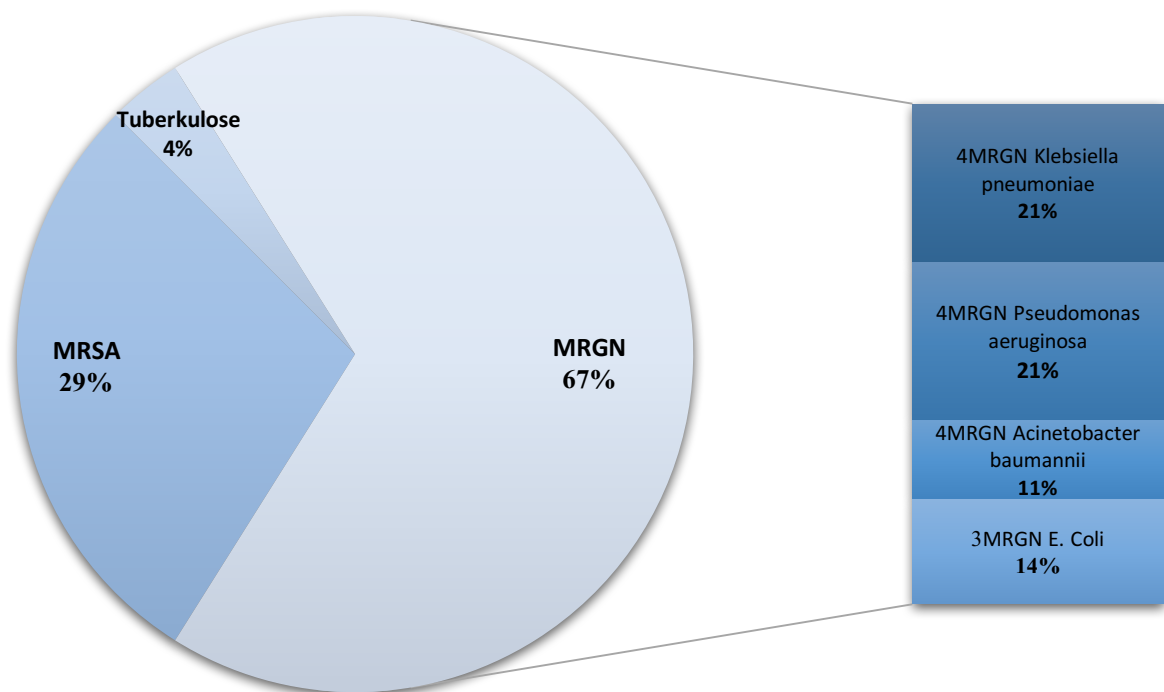
**Tab. 3.4: KH- discharge Status/ Mischinfektion Kreuztabelle**

		Infektion		Gesamt
		Monoinfektion	Mischinfektion	
KH- discharge	dead	9	4	13
	alive	4	2	6
Gesamt		13	6	19

Es zeigte sich, dass in der beobachteten Patientengruppe das Vorkommen von *multiresistenten gramnegativen Erregern (MRGN)* überwog. Bei 15 der 28 resistenten Keime handelte es sich um *4MRGN* Bakterien (6-mal *Klebsiella pneumoniae*, 6-mal *Pseudomonas aeruginosa*, 3-mal *Acinetobacter baumannii*) und in 4 Fällen um *3MRGN E. coli*. Daraus ergibt sich ein Gesamtvorkommen von 67,9% *MRGN*- Erregern.

Das restliche Keimspektrum bestand aus 8 nachgewiesenen *Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA)* Infektionen (entspricht 28,6%) und einem Fall eines *Mycobacterium tuberculosis*. Die genaue Verteilung der Keime wurde in *Diagramm 3.1* dargestellt.

**Diagramm 3.1: Keimspektrum des Kollektivs**



### 3.4 Reiseanamnese

In 4 Fällen (21,1%), konnte eine positive Reiseanamnese erhoben werden.

3 Personen wurden wegen eines Herz-Kreislaufstillstandes kardiopulmonal reanimiert und an einem ausländischen Krankenhaus in der Slowakei, in Kroatien bzw. Ägypten invasiv beatmet, bevor sie auf die Intensivstation der Abteilung für Innere Medizin in Graz übernommen wurden. Die Patientin aus der Slowakei war Trägerin eines 4MRGN *Klebsiella pneumoniae* und eines 4MRGN *Pseudomonas aeruginosa*, bei dem aus Kroatien überstellten Patienten wurde ein 4MRGN *Acinetobacter baumannii* nachgewiesen. Beide PatientInnen überlebten dank der intensivmedizinischen Maßnahmen die Sepsis und konnten wieder nach Hause entlassen werden.

Der aus einem ägyptischen Krankenhaus überstellte Patient war Träger 4 resistenter Keime (4MRGN *Acinetobacter baumannii*, 4MRGN *Klebsiella pneumoniae*, 3MRGN *E. coli* und MRSA). Er verstarb nach 28 Tagen an der Intensivstation, und insgesamt 38 Tagen im Krankenhaus.

Der vierte Patient mit Reiseanamnese (Pakistan) wurde von einem Asylquartier in Österreich ins Krankenhaus überwiesen. Bei ihm konnte der, oben angegebene, resistente Tuberkulosestamm festgestellt werden. Er verstarb nach 6 ICU-Tagen und insgesamt 14 Krankenhaustagen.

### 3.5 Hämato-onkologische Grunderkrankung

3 PatientInnen litten zum Zeitpunkt des Intensivaufenthalts an einer lymphoproliferativen Grunderkrankung. Das Blutbild bei diesen PatientInnen zeigte am Aufnahmetag auf der Intensivstation eine Panzytopenie mit Leukozyten von 0,1 G/L, Thrombozyten von 25 G/L und für Hämoglobin von 9,1 g/dl. Die beobachteten Keime waren in 2 Fällen ein 4MRGN *Pseudomonas aeruginosa* und ein Mal ein 3MRGN *E. coli*.

Alle 3 LeukämiepatientInnen verstarben während des ICU-Aufenthalts nach durchschnittlich 10,3 Tagen und insgesamt 26,7 Krankenhaustagen.

### 3.6 Weitere Morbiditätsfaktoren

78,9 % der PatientInnen (n= 16) hatten eine Sepsis und erhielten nach einer entsprechenden parenteralen Flüssigkeitssubstitution Katecholamine zur Kreislaufunterstützung. Die Hälfte dieser PatientInnen wurde mechanisch kardiopulmonal reanimiert. 7 PatientInnen (36,8%) hatten zusätzlich ein erhöhtes Serumlaktat und demgemäß nach der neuen Sepsis- Definition auch einen Septischen Schock.

Bei 4 Personen wurde an der ICU eine extrakorporale Organ- Ersatztherapie eingesetzt. 2 PatientInnen benötigten eine Hämodialyse bei akutem Nierenversagen, 1 Person eine extrakorporale Lungenunterstützung und in einem Fall mussten beide Verfahren parallel angewandt werden. Die Mortalität lag in dieser Subgruppe bei 100%.

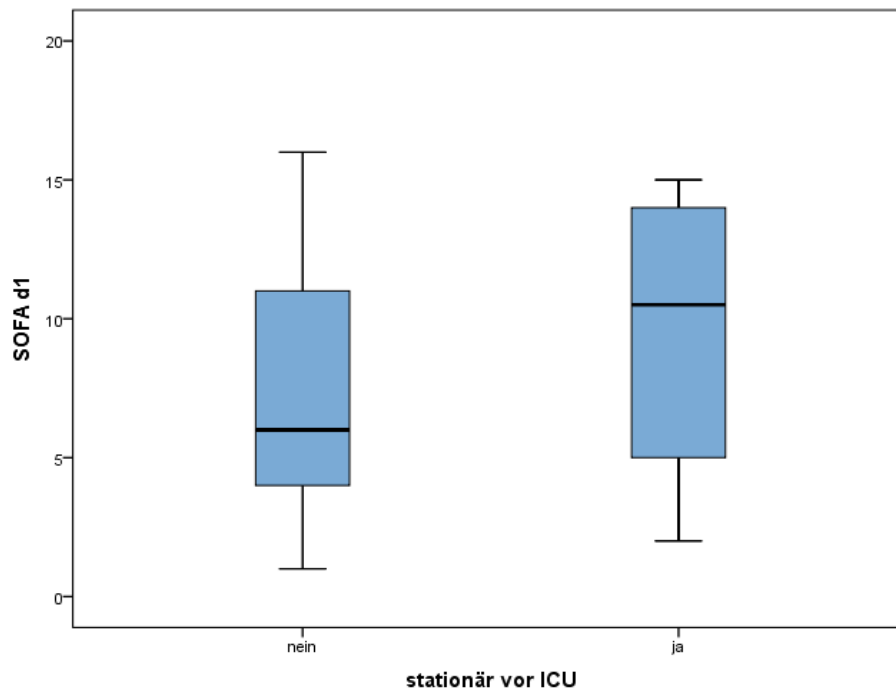
13 StudienteilnehmerInnen wurden während ihrer Infektion intubiert und beatmet, durchschnittlich 1,3 Tagen (SD= 6,2) nach Aufnahme an der ICU. 3 davon konnten im Mittel nach 15 Tagen (SD= 11,5) extubiert und lebend entlassen werden.

### 3.7 SOFA- Score

Der Median des SOFA- Scores am ersten Tag der ICU- Behandlung betrug im Patientenkollektiv 10, mit einem Minimum von 1 und einem Maximum von 16.

Es zeigte sich ein Unterschied zwischen der von der EBA bzw. stationär zugewiesenen Patientengruppe. Die 14 Personen, welche von einer anderen Station überstellt wurden, wiesen einen SOFA- Score im Median von 10,5 auf ( $x_{\min}= 2$ ,  $x_{\max}= 15$ ), während die 5 PatientInnen ohne direkten vorherigen stationären Aufenthalt mit einem medianen Score von 6,0 ( $x_{\min}= 1$ ,  $x_{\max}= 16$ ) an die ICU kamen (siehe Diagramm 3.2).

Diagramm 3.2: SOFA Score ICU Tag 1: Verteilung zw. stationär/ nicht stationär



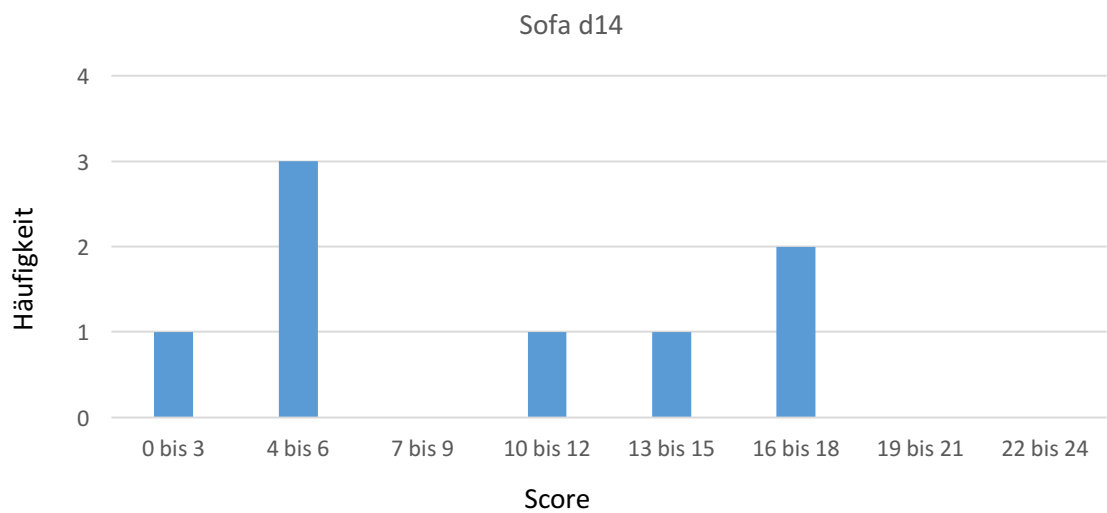
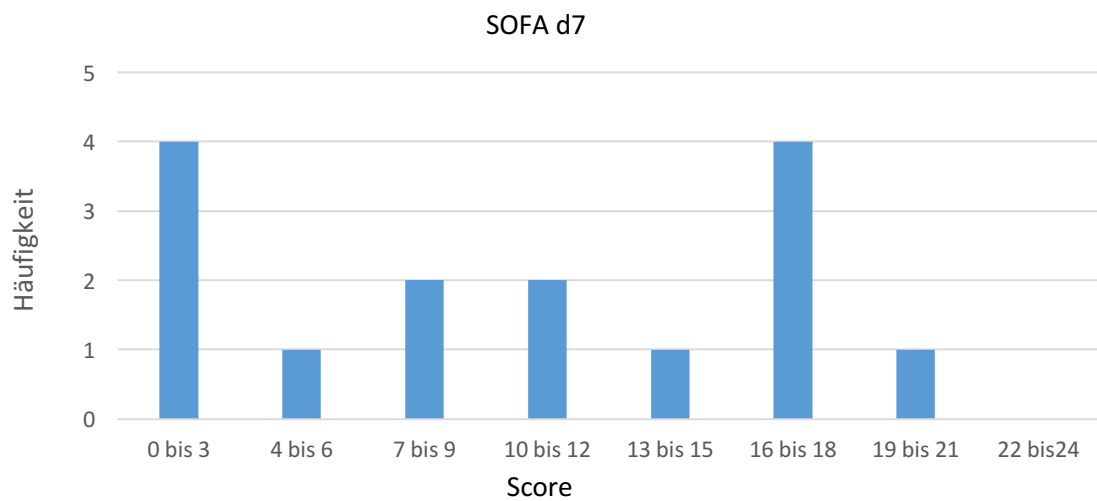
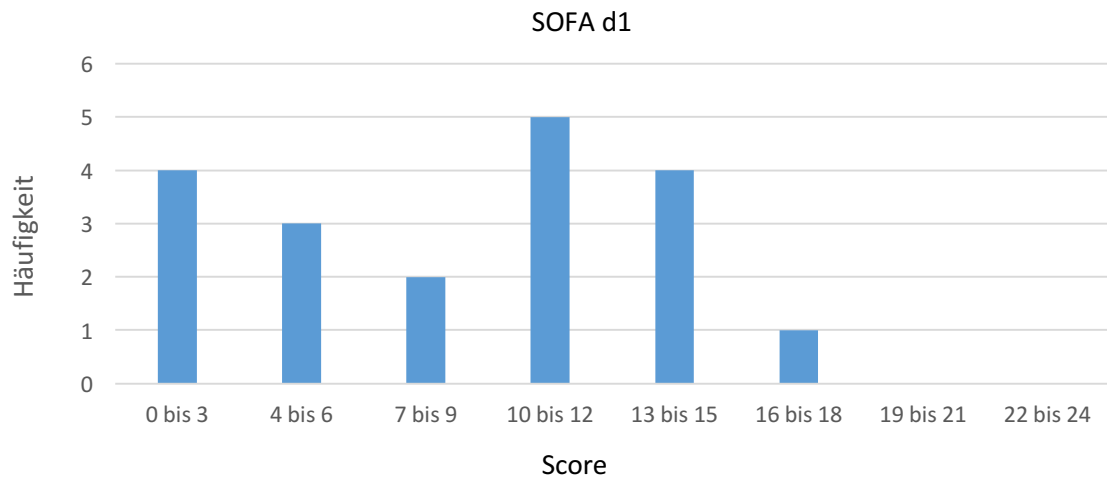
Der Verlauf des SOFA Scores wurde in einwöchigen Intervallen in *Tabelle 3.5* und in *Diagramm 3.3* dargestellt, wobei nach 28 Tagen noch 4 PatientInnen in intensivmedizinischer Behandlung waren.

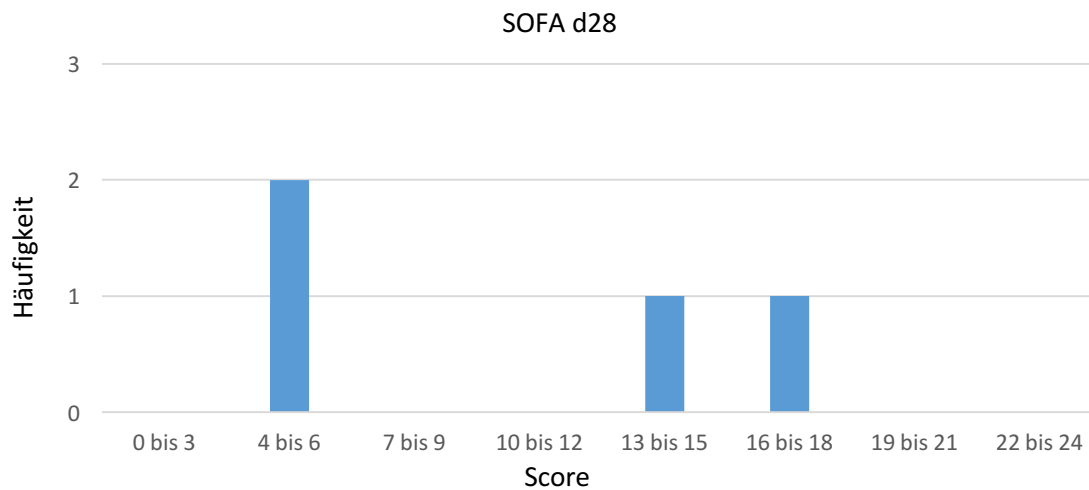
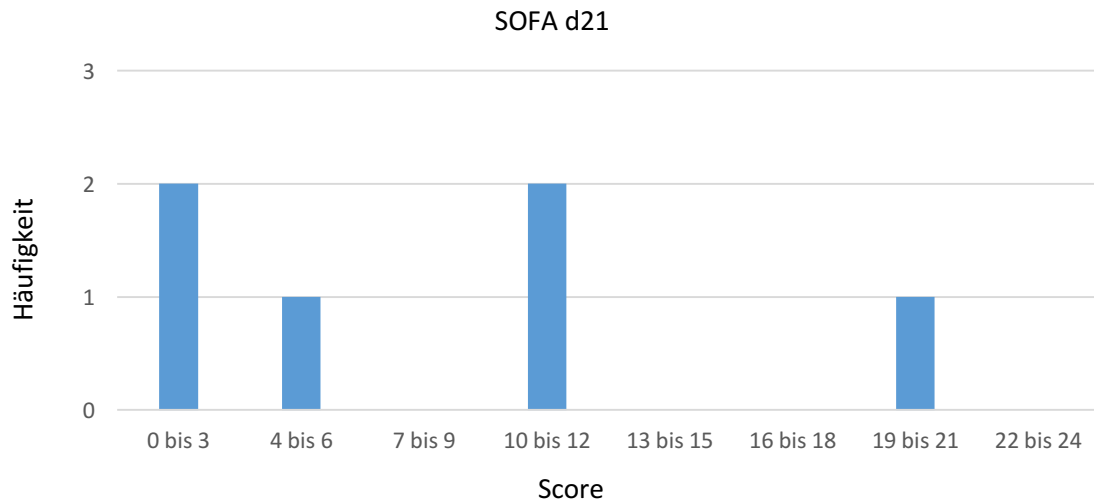
Auffällig dabei ist, dass über den gesamten Zeitraum die medianen Werte relativ konstant waren, und folglich die Personen im Kollektiv in einem kritischen Zustand blieben (SOFA Median d1= 10, d7= 10, d14= 8,5, d21= 7,5, d28= 9).

Tab. 3.5: Der SOFA-Score im Verlauf

		SOFA d1	SOFA d7	SOFA d14	SOFA d21	SOFA d28
N	Gültig	19	15	8	6	4
	Fehlend	0	4	11	13	15
Mittelwert		8,89	10,00	9,38	8,50	10,00
<b>Median</b>		<b>10,00</b>	<b>10,00</b>	<b>8,50</b>	<b>7,50</b>	<b>9,00</b>
Standardabweichung		4,898	6,633	5,951	6,473	6,683
<b>Minimum</b>		1	0	2	2	4
<b>Maximum</b>		16	20	18	19	18

Diagramm 3.3: SOFA- Score Verteilung d1 bis d28



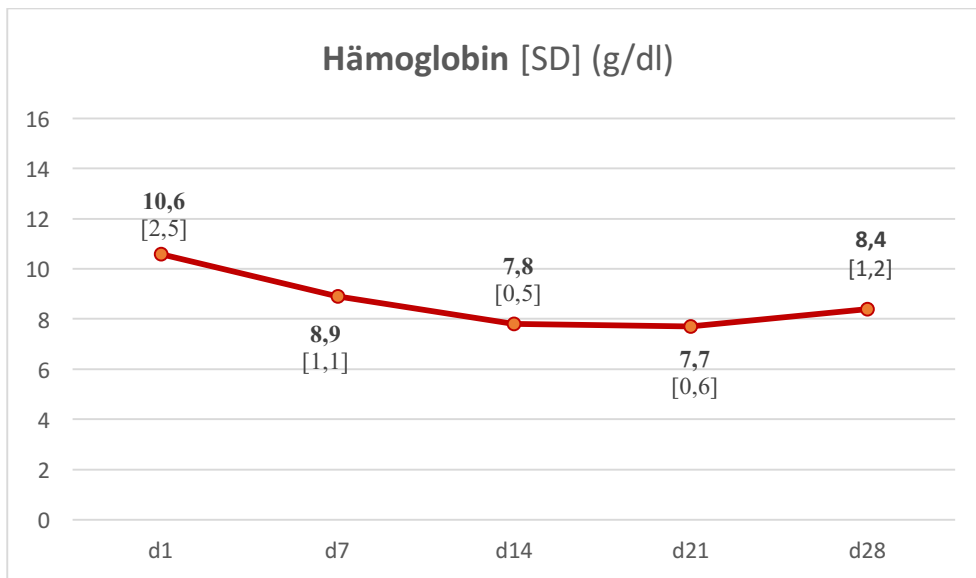


## 3.8 Laborparameter

### 3.8.1 Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten

Die Werte für Hämoglobin lagen am ersten ICU- Tag bei 11 Männern unter dem Grenzwert von 13 g/dl und bei 4 Frauen unter 12 g/dl. Damit hatten 78,9% der PatientInnen zu Behandlungsbeginn bereits eine Anämie. Im weiteren Verlauf des 4- wöchigen Beobachtungszeitraums lagen alle Personen unter dem Grenzwert für Hämoglobin. Der Verlauf des mittleren Hämoglobins wird in *Diagramm 3.4* dargestellt.

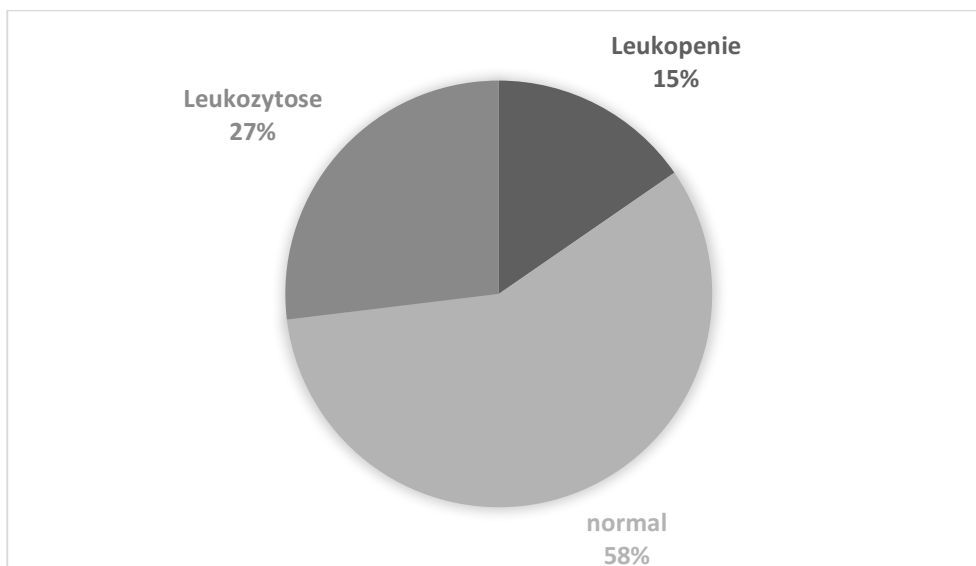
Diagramm 3.4: mittleres Hb im Verlauf



Die Grenzwerte für die Leukozyten wurden, entsprechend der SIRS- Kriterien, für die Leukopenie  $< 4000/ \text{mm}^3$  und für die Leukozytose  $> 12000/ \text{mm}^3$  definiert. 5 Personen (26,3%) wiesen bei Aufnahme an der ICU eine Leukopenie auf (Patienten mit Knochenmarkssuppression miteinbezogen), 42,1% (n=8) hatten normale Leukozyten- Werte, und die restlichen 6 PatientInnen (31,6%) zeigten eine Leukozytose.

Bei Betrachtung aller dokumentierter Werte für die Leukozyten (n= 52) über den jeweiligen Behandlungszeitraum zeigte sich die, in *Diagramm 3.5*, dargestellte Verteilung.

Diagramm 3.5: Verteilung aller gemessener Leukozyten- Werte (n= 52)



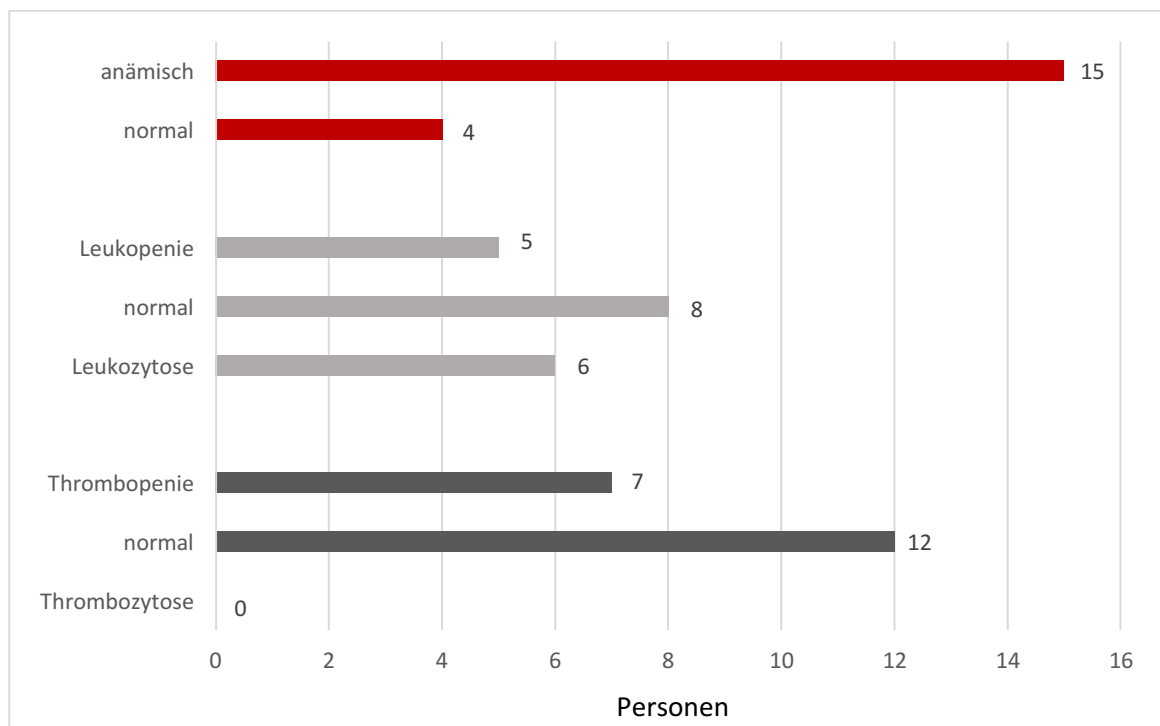
Bei Vergleich aller gemessenen Thrombozyten (n= 53) über den Verlauf, überwogen, in etwa zum gleichen Teil, thrombopene- und normale Werte. In 8% wurden erhöhte Thrombozyten- Zahlen dokumentiert (*Tabelle 3.6*).

**Tabelle 3.6: Verteilung aller Thrombozyten- Werte (n= 53)**

	< 150 000	normal	> 500 000
<b>Thrombozyten</b>	<b>47%</b>	<b>45%</b>	<b>8%</b>

*Diagramm 3.6* gibt einen Überblick über die Verteilung der hämatologischen Parameter zum Zeitpunkt der Aufnahme an der ICU.

**Diagramm 3.6: Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten an d1 (n=19)**



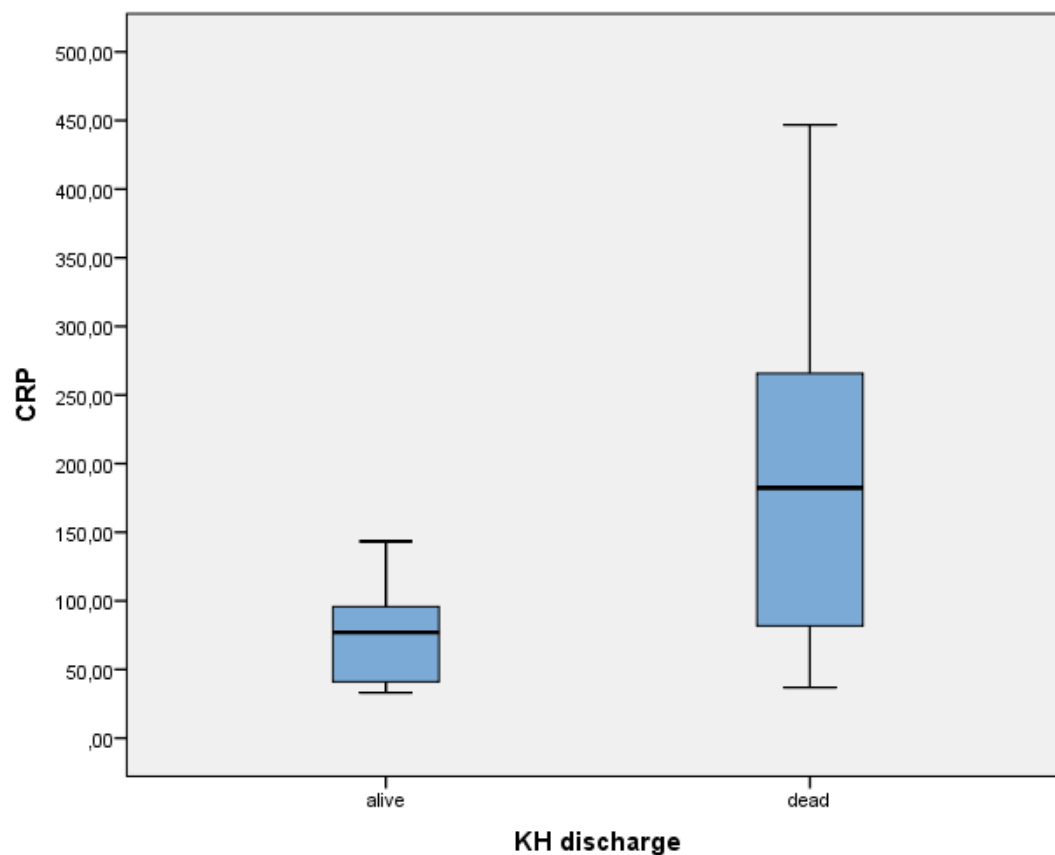
### 3.8.2 C-reaktives Protein und Procalcitonin

Die Werte für die Entzündungsparameter C-reaktives Protein (CRP) und Procalcitonin (PCT) waren in der Studiengruppe sehr heterogen verteilt.

Am Tag der Intensiv- Aufnahme betrug das mittlere CRP 150,3 mg/l (SD= 102,5), der Median 121,2 mg/l, mit einem Minimum von 11,2 mg/l und einem Maximum von 387,9 mg/l.

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei Vergleich der letzten dokumentierten CRP- Werte in der überlebenden bzw. verstorbenen Patientengruppe ( $p= 0,011$ , Welch- Test, unterschiedliche Varianzen). Bei den von der ICU lebend entlassenen PatientInnen lag das letzte CRP im Mittel bei 77,9 mg/l (SD= 39,9), während es bei den Verstorbenen bei 197,8 mg/l (SD= 137,4) war (siehe Diagramm 3.7).

Diagramm 3.7: letztes dokumentiertes CRP im Vergleich



Das PCT lag an d1 im Mittel bei 9,66 ng/ml, der Median bei 3,55 ng/ml ( $x_{\min}= 0,1$ ,  $x_{\max}= 48,3$ ). Bei 8 Patientinnen (42,1%) war das PCT im Verlauf des gesamten Aufenthalts nie über 2 ng/ml.

Diagramm 3.8 und 3.9 zeigt den Verlauf der Mittelwerte von CRP und PCT im Beobachtungszeitraum.

Diagramm 3.8: mittleres CRP im Verlauf

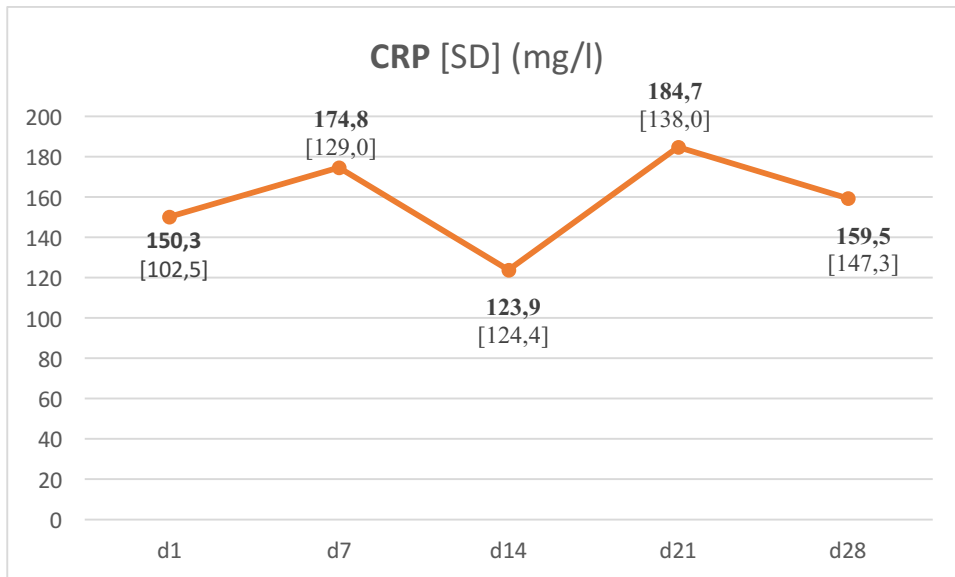
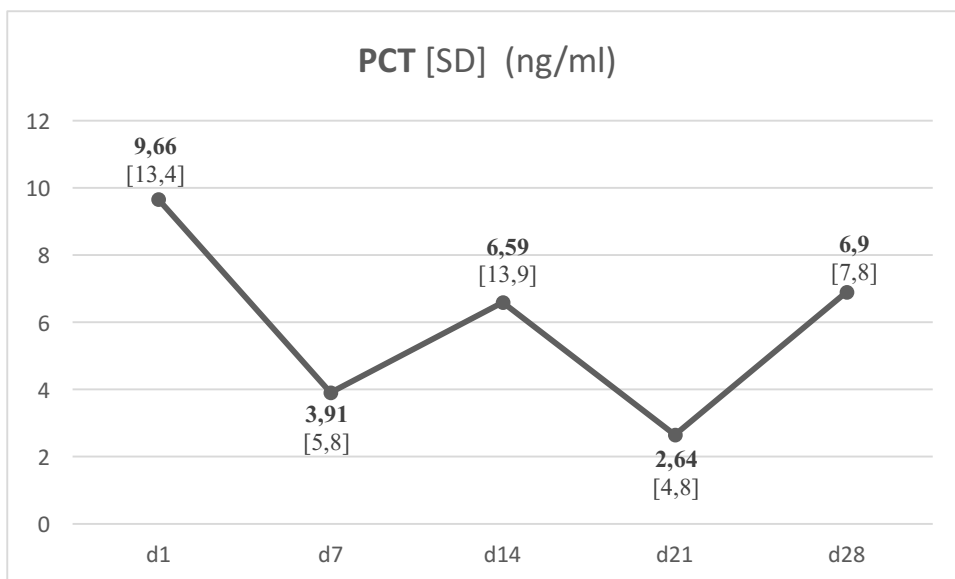


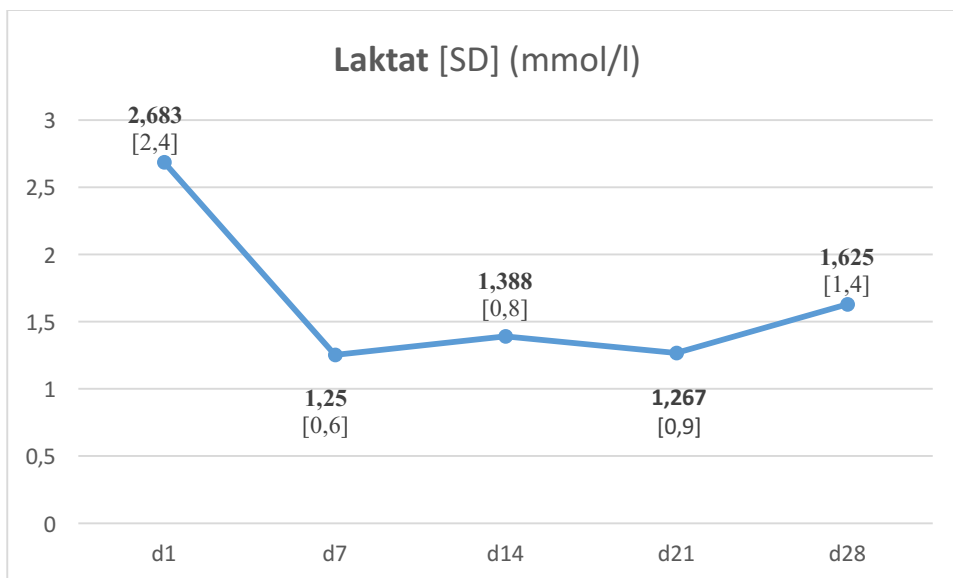
Diagramm 3.9: mittleres PCT im Verlauf



### 3.8.3 Laktat

Der in *Diagramm 3.10* dargestellte Verlauf des mittleren Laktats in der Studiengruppe zeigte ein Absinken der Laktatwerte von durchschnittlich 2,683 mmol/l (SD 2,36) auf 1,250 mmol/l (SD= 0,64) innerhalb der ersten ICU-Behandlungs- Woche. Danach blieb der Verlauf der Werte relativ konstant. (d14= 1,388, d21= 1,267, d28= 1,625)

**Diagramm 3.10: mittleres Laktat im Verlauf**



Der Teil der Kohorte mit positiven 3- Monats- Überlebensstatus wurde an der Intensivstation mit einem Laktatwert von 1,120 mmol/l (SD= 0,54) aufgenommen, die verstorbenen PatientInnen mit einem Wert von 3,285 mmol/l (SD= 2,52). Dieser Unterschied erwies sich als statistisch signifikant ( $p= 0,011$ , Welch- Test, ungleiche Varianzen).

### 3.8.4 Kreatinin und Bilirubin

Die Laborwerte Kreatinin und Bilirubin, als Ausdruck des Nieren- bzw. Leberversagens, wurden als einzelne Teilpunkte im SOFA- Score erfasst.

In *Tabelle 3.7* wurden alle dokumentierten Werte für Kreatinin verglichen (n= 53, Personen mit RRT miteingeschlossen). Die Tabelle macht deutlich, dass für die Nierenfunktion im überwiegenden Teil der Fälle 0 Punkte (47%) bzw. 1 Punkt (36%) in den SOFA- Score eingerechnet wurden. 2 oder mehr Punkte wurden nur in 17% vergeben.

**Tabelle 3.7: Kreatinin Verteilung (n=53)**

Punkte (Kreatin in mg/dl)	<b>0</b> ( $< 1,2$ )	<b>1</b> (1,2- 1,9)	<b>2</b> (2,0- 3,4)	<b>3</b> (3,5- 4,9)	<b>4</b> ( $\geq 5$ )
Anteil (%)	<b>47 %</b>	<b>36%</b>	<b>13%</b>	<b>0%</b>	<b>4%</b>

Auch bei Betrachtung des Bilirubins (n= 45) fiel auf, dass der Großteil der Werte unter 2 mg/dl lag, jedoch kamen hier mehr Fälle einer schweren Organschädigung vor (*Tab. 3.8*).

**Tabelle 3.8: Bilirubin Verteilung (n=45)**

Punkte (Bilirubin in mg/dl)	<b>0</b> ( $< 1,2$ )	<b>1</b> (1,2- 1,9)	<b>2</b> (2,0- 5,9)	<b>3</b> (6,0- 11,9)	<b>4</b> ( $\geq 12$ )
Anteil (%)	<b>49%</b>	<b>20%</b>	<b>13%</b>	<b>11%</b>	<b>7%</b>

## 4 Diskussion

### 4.1 Mortalität und Morbidität

In der retrospektiven Datenanalyse dieses Patientenkollektivs zeigten sich sehr heterogene Krankheitsverläufe. Schon die intensivmedizinische Behandlungsdauer war einer äußerst großen Streuung unterworfen, mit einem Minimum von 4 und einem Maximum von 54 ICU- Tagen (Median= 11).

Zusätzlich konnten aufgrund der geringen Größe der Studiengruppe und der fehlenden Vergleichsgruppe verallgemeinernde Aussagen schwer getroffen werden.

Auffallend war die hohe Mortalität von 63,2% in der untersuchten Kohorte. Hierbei ist jedoch auch die Subgruppe der 3 PatientInnen mit Knochenmarkssuppression und 100%iger Mortalität miteinbezogen. Generell existieren keine Studien, welche sich im Detail mit den septischen Verläufen und der Sterblichkeit bei multiresistenten Erregern auseinandersetzen. Für den Septischen Schock wird nach der neuen Definition die Krankenhaussterblichkeit mit > 40% angegeben. Bei möglicherweise verzögerter oder reduziert wirksamer antiinfektiver Therapie bei multiresistenten Erregern kann die Prognose klarerweise weiter verschlechtert werden. Die schnelle und richtige Antibiose stellt neben der Herstellung der Gewebperfusion und der Fokus- Kontrolle den wichtigsten Pfeiler in der Behandlung der Sepsis dar.(32)

Ein wichtiger Punkt für die Prognose ist auch das rasche Erkennen und Behandeln von septischen PatientInnen. Der mediane SOFA- Score von 10 bei ICU- Aufnahme ( $x_{\min}= 1$ ,  $x_{\max}= 16$ ) zeigt, dass ein Großteil der PatientInnen bereits in einem sehr kritischen Zustand an der Intensivstation aufgenommen wurde, und womöglich bereits frühzeitig von einer intensivmedizinischen Behandlung profitiert hätte.

Hierbei kommt dem qSOFA eine große Bedeutung hinzu. Dieser bietet speziell für die Bereiche außerhalb der Intensivstation eine einfache Möglichkeit, PatientInnen mit beginnender Sepsis schnell und einfach zu erkennen. Im Falle eines positiven qSOFAs ( $\geq 2$  Punkte) muss eine mögliche Infektion in Erwägung gezogen werden, die Therapie begonnen oder erweitert werden und ein zusätzliches Monitoring oder

eine Verlegung überlegt werden.(18) Bei einem qSOFA- Score von  $\geq 2$  ist von einer 3 bis 14fach erhöhten Mortalität außerhalb einer Intensivstation auszugehen.(33)

Die Beziehung von SOFA- und qSOFA- Score zur Prognose im Rahmen der Sepsis-Definition ist gut validiert und untersucht. Dennoch weisen sie einige Schwächen und Limitationen auf, welchen man sich bewusst sein muss.

Beide eignen sich sehr gut um kritische PatientInnen zu charakterisieren, können jedoch im Verlauf der Behandlung durch verschiedene Interventionen verfälscht werden, ohne dass sich der Zustand des Patienten ändert. Zusätzlich werden nur Personen erfasst, welche sich bereits in einem kritischen Zustand befinden. PatientInnen in sehr frühen Krankheitsstadien werden nicht abgebildet.

Ein weiterer Kritikpunkt ist die erschwerte Beurteilung bei vermeintlich vorbestehender Organdysfunktion. Beispielsweise würden so bereits alle Personen mit reduziertem mentalen Zustand bei einer Demenz mindestens einen qSOFA bzw. SOFA- Punkt erhalten.

Weder SOFA- noch qSOFA- Score sind gedacht eine alleinstehende Definition einer Sepsis darzustellen. Therapieentscheidungen, welche rein auf diesen Parametern basieren, werden daher nicht empfohlen.(18)(33)(34)

Die in der Literatur vielfach beschriebene prognostische Bedeutung von Laktat bei Verdacht auf (Septischen) Schock (29), konnte in unserem kleinen Patientenkollektiv auch gezeigt werden. Das Laktat bei Aufnahme war im überlebenden Teil der Kohorte statistisch signifikant niedriger als in der verstorbenen PatientInnengruppe.

## **4.2 Keimspektrum**

In unserer ausgewählten Studiengruppe zeigte sich mit 67% ein Überwiegen der multiresistenten gramnegativen Keime. Wie bereits erwähnt, werden Infektionen mit *MRGN*- Erregern als derzeit größter Problembereich in unseren Breiten beschrieben. Dies gilt besonders für Risikobereiche wie Intensivstationen. Hingegen zeigen *MRSA*- Infektionsraten derzeit eine günstige und stabile Situation. Dies liegt vermutlich an den konsequent durchgeführten Hygienemaßnahmen und

Vorgehensweisen der Krankenanstalten in den letzten Jahrzehnten sowie einer hohen Sensibilisierung des Personals bezüglich dieses Themas. Diese Strategien sind auch bei multiresistenten gramnegativen Keimen von größter Wichtigkeit.(2)(3)(8)

Auffallend war der hohe Anteil an PatientInnen mit mehreren multiresistenten Keimen in einem Abstrich oder einer Blutkultur. Hierbei konnte jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zur Mortalität nachgewiesen werden. Ein Grund dafür könnte sein, dass in der retrospektiven Auswertung nicht klar zwischen reiner Besiedelung und invasiver Infektion unterschieden werden konnte.

Dennoch unterstreicht die hohe Mehrfach- Besiedelung die besondere Gefährdung von IntensivpatientInnen. Faktoren wie erhöhter Pflegebedarf aufgrund verschiedener Devices, schwere Vor- und Begleiterkrankungen sowie lange vorbestehende Krankenhausaufenthalte treffen vielfach auf diese Patientengruppe zu. Diese Faktoren spiegeln sich auch in den definierten Risikogruppen im *MRSA*-Screening wider (siehe Tab. 1.4). Der Großteil der PatientInnen (94,7%) im untersuchten Kollektiv war in den letzten 12 Monaten bereits in stationärer Behandlung gewesen.(8)(13)

Der enge Zusammenhang zwischen Besiedelung und invasiver Infektion ist besonders bei IntensivpatientInnen zu beachten. Während die Dekolonialisierung mit topischen Desinfektionsmitteln bei *MRSA* empfohlen wird, ist sie in den Hygienemaßnahmen der KAGes bei *MRGN*- Nachweis nicht Bestandteil. Dennoch kann auch hier, wie in Studien vielfach gezeigt wurde, die Wahrscheinlichkeit einer weiteren Transmission und das Übergehen in eine invasive Infektion gesenkt werden.(4)(5)(6)(13)

## Referenzen

1. Vgl. Fussen R, Lemmen S. Multiresistente Erreger auf der Intensivstation: Sinnvolle Maßnahmen zur Prävention. *Med Klin - Intensivmed Notfallmedizin*. Nov 2016; 111(8):743–54.
2. Vgl. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. *Bundesgesundheitsblatt- Gesundheitsforschung- Gesundheitsschutz*. Okt 2012; 55: 1311-54.
3. Vgl. Bundesministerium für Gesundheit. Resistenzbericht Österreich AURES 2015- Antibiotikaresistenz und Verbrauch antimikrobieller Substanzen in Österreich [Internet]. Nov 2016 [eingesehen 05.03.2017]. URL: [http://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/9/2/1/CH1318/CMS1416214760260/ares\\_2015.pdf](http://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/9/2/1/CH1318/CMS1416214760260/ares_2015.pdf).
4. Vgl. Institut für Krankenhaushygiene und Mikrobiologie- KAGes. Fachrichtlinie Nr. 27 – Hygienemaßnahmen bei Nachweis von multiresistenten gramnegativen Bakterien. 2015 [eingesehen 05.03.2017]. URL: [http://www.krankenhaushygiene.at/cms/dokumente/10310808\\_9236981/4d4c9283/27%20Hygienema%C3%9Fn.%20bei%20Nachweis%20von%20MRGN\\_19052015.pdf](http://www.krankenhaushygiene.at/cms/dokumente/10310808_9236981/4d4c9283/27%20Hygienema%C3%9Fn.%20bei%20Nachweis%20von%20MRGN_19052015.pdf).
5. Vgl. Afonso E, Blot K, Blot S. Prevention of hospital-acquired bloodstream infections through chlorhexidine gluconate-impregnated washcloth bathing in intensive care units: a systematic review and meta-analysis of randomised crossover trials. *Eurosurveillance* Nov 2016; 21(46).
6. Vgl. Cassir N, Thomas G, Hraiech S, Brunet J, Fournier PE, La Scola B et al. Chlorhexidine daily bathing: impact on health care-associated infections caused by gram-negative bacteria. *Am J Infect Control* Jun 2015; 43(6):640-3
7. Vgl. Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann S, Schulz TF, editors. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 8. Edition. Berlin: Springer- Verlag; 2016. p.188.
8. Vgl. Ruscher C. Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen: Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. Jun 2014; 57(6):695–732.
9. Vgl. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli

- Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc* Jan 2003; 36(1):53–9.
10. Vgl. Huang SS, Hinrichsen VL, Datta R, Spurchise L, Miroshnik I, Nelson K, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection and hospitalization in high-risk patients in the year following detection. *PloS One*. 2011; 6(9):e24340.
11. Vgl. Coello R, Glynn JR, Gaspar C, Picazo JJ, Fereres J. Risk factors for developing clinical infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) amongst hospital patients initially only colonized with MRSA. *J Hosp Infect*. Sept 1997; 37(1):39–46.
12. Vgl. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis*. Aug 2006; 6:130.
13. Vgl. Institut für Krankenhaushygiene und Mikrobiologie- KAGes. Fachrichtlinie Nr. 11 – MRSA [Internet]. 2015 [eingesehen 05.05.2017]. URL: [http://www.krankenhaushygiene.at/cms/dokumente/10310808\\_9236981/3f803b2f/11\\_MRSA\\_2015.pdf](http://www.krankenhaushygiene.at/cms/dokumente/10310808_9236981/3f803b2f/11_MRSA_2015.pdf).
14. Vgl. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, Mourouga P, Sauvan V, Touveneau S, et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Infection Control Programme*. *Lancet Lond Engl*. Okt 2000; 356(9238):1307–12.
15. Vgl. Ammerlaan HSM, Kluytmans JAJW, Wertheim HFL, Nouwen JL, Bonten MJM. Eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage: a systematic review. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. Apr 2009; 48(7):922–30.
16. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, et al., editors. *Harrisons Innere Medizin (Deutsche Ausgabe)*. 19. Edition. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2016. p. 2159.
17. Vgl. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, et al., editors. *Harrisons Innere Medizin (Deutsche Ausgabe)*. 19. Edition. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2016. p. 2159.
18. Vgl. Singer M, Deutschmann CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315 (8): 801- 10.
19. Vgl. Deutsches Ärzteblatt. Sepsis-3: Neue Definition stellt Organversagen in den Mittelpunkt [Internet]. Feb 2016 [eingesehen 15.04.2017]. URL: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/65831/Sepsis-3-Neue-Definition-stellt->

Organversagen-in-den-Mittelpunkt.

20. Vgl. European Society of Intensive Care Medicine. Review of the Sepsis- 3 Articles [Internet]. 2016 [eingesehen 15.04.2017]. URL: <http://www.esicm.org/news-article/ARTICLE-REVIEW-sepsis-3-DePascale>.
21. Vgl. Nora D, Salluh J, Martin-Loeches I, Póvoa P. Biomarker-guided antibiotic therapy—strengths and limitations. *Ann Transl Med.* Mai 2017; 5(10):208–208.
22. Vgl. Markanday A. Acute Phase Reactants in Infections: Evidence-Based Review and a Guide for Clinicians. *Open Forum Infect Dis.* Sept 2015; 2(3):ofv098.
23. Vgl. Póvoa P, Salluh JIF. Biomarker-guided antibiotic therapy in adult critically ill patients: a critical review. *Ann Intensive Care* Juli 2012; 2:32.
24. Vgl. Cho S-Y, Choi J-H. Biomarkers of Sepsis. *Infect Chemother.* 2014; 46(1):1.
25. Vgl. Ryu J-A, Yang JH, Lee D, Park C-M, Suh GY, Jeon K, et al. Clinical Usefulness of Procalcitonin and C-Reactive Protein as Outcome Predictors in Critically Ill Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. Dal Pizzol F, *PLOS ONE* Sept 2015; 10(9):e0138150.
26. Vgl. Panknin H-T, Trautmann M. Procalcitonin (PCT) Der diagnostische Marker hat sich für die Frühdiagnose der Sepsis bewährt. [zitiert 11. August 2017]; Verfügbar unter: [http://www.anaesthesie-intensivmedizin.com/fileadmin/download/Panknin\\_Procalcitonin.pdf](http://www.anaesthesie-intensivmedizin.com/fileadmin/download/Panknin_Procalcitonin.pdf)
27. Vgl. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13(5):426–435.
28. Vgl. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med.* Aug 2011; 171(15):1322–31.
29. Vgl. Khosravani H, Shahpori R, Stelfox HT, Kirkpatrick AW, Laupland KB. Occurrence and adverse effect on outcome of hyperlactatemia in the critically ill. *Crit Care.* 2009; 13(3):R90.
30. Vgl. Suetrong B, Walley KR. Lactic Acidosis in Sepsis: It's Not All Anaerobic. *Chest.* Jan 2016; 149(1):252–61.
31. Vgl. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care.* 2014; 18(5):503.
32. Vgl. Armstrong BA, Betzold RD, May AK. Sepsis and Septic Shock Strategies. *Surg Clin North Am.* Dez 2017; 97(6):1339–79.

33. Vgl. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. Feb 2016; 315(8):762–74.
34. Vgl. Sprung CL, Schein RMH, Balk RA. The new sepsis consensus definitions: the good, the bad and the ugly. *Intensive Care Med*. Dez 2016; 42(12):2024–6.