



S. Kluge | A. Markewitz | G. Jorch  
C. Putensen | M. Quintel | G.W. Sybrecht  
(Hrsg.)

# DIVI Jahrbuch 2015 | 2016

Fortbildung und Wissenschaft  
in der interdisziplinären Intensivmedizin  
und Notfallmedizin

Schwerpunkt  
„Hygiene in der Intensivmedizin“



Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft

S. Kluge | A. Markewitz | G. Jorch  
C. Putensen | M. Quintel | G.W. Sybrecht (Hrsg.)

**DIVI Jahrbuch 2015/2016**



Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft



S. Kluge | A. Markewitz | G. Jorch  
C. Putensen | M. Quintel | G.W. Sybrecht (Hrsg.)

# DIVI Jahrbuch 2015/2016

Fortbildung und Wissenschaft  
in der interdisziplinären Intensivmedizin  
und Notfallmedizin

mit Beiträgen von

F. Balzer | H. von Baum | T. Becher | J. Berrouschot | T.M. Bingold | S. Blaas | F. Bloos | S.M. Bode-Böger  
J.C. Brokmann | C. Brülls | M. Buerke | H.-J. Busch | R. Büttner | M. Deja | S. Dietz | H. Dormann | A. Drolz  
G. Duttge | F. Erbguth | I. Frerichs | A.W. Friedrich | G. Fröhlig | V. Fuhrmann | M. Furitsch | I. Gräff | A. Gries  
H.V. Groesdonk | A. Günther | U. Günther | M. Häntschel | D. Hasper | M. Helm | M. Heringlake | J. Hetzel  
T. Horvatits | B. Hossfeld | K.P. Ittner | T. Janisch | U. Janssens | M. Janusch | A. Jörres | F. Josse | C.M. Klingner  
U. Krause | S. Kreuer | M. Kulla | B. Kumle | L. Küppers-Tiedt | L. Lampl | H. Lemm | A. Markewitz | G. Marx  
M. Meersch | A. Meiser | V. Mezger | E. Muhl | A. Müller | W. Müllges | T. Nicolai | P. Niggemann | T. Paul  
J. Piek | W. Popp | R. Prondzinsky | S. Prückner | S. Reith | L. Riedel | R. Riessen | K. Roedel | H.-W. Rübel  
T. Rudolph | M. Ruß | K. Rutter | O.W. Sakowitz | M. Sander | F.H. Saner | P. Schellongowski | A.W. Schindler  
B. Schmid | H.H.-J. Schmidt | A. Schneider | B. Schönhofer | N. Schwabbauer | C. Spies | T. Steiner  
D. Thomas-Rüddel | L. Töpfer | H. Trentzsch | S. Treskatsch | U. Tröger | C.R. Vosseler | C. Waydhas  
N. Weiler | B. Weiß | M. Westhoff | P. Wilke | O.W. Witte | C. Wrede | R. Wüstenberg  
A. Zarbock | Y.A. Zausig | M. Zimmermann



Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft

## Die Herausgeber

**Prof. Dr. med. Stefan Kluge**  
Klinik für Intensivmedizin  
Universitätsklinikum Hamburg-  
Eppendorf  
Martinistr. 52  
20246 Hamburg

**Prof. Dr. med. Gerhard Jorch**  
Universitätskinderklinik  
Otto-von-Guericke-Universität  
Magdeburg  
Leipziger Str. 44  
39120 Magdeburg

**Prof. Dr. med. Michael Quintel**  
Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs-  
und Intensivmedizin  
Universitätsmedizin der Georg-August-  
Universität Göttingen  
Robert-Koch-Str. 40  
37075 Göttingen

**OTA Prof. Dr. med. Andreas Markewitz**  
Abt. XVII – Herz- und Gefäßchirurgie  
Bundeswehrzentral Krankenhaus  
Rübenacher Str. 170  
56072 Koblenz

**Prof. Dr. med. Christian Putensen**  
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie  
und Operative Intensivmedizin  
Universitätsklinikum Bonn  
Sigmund-Freud-Str. 25  
53105 Bonn

**Prof. Dr. med. Gerhard W. Sybrecht**  
Emeritus  
Innere Medizin  
Universitätsklinikum des Saarlandes  
66421 Homburg/Saar

MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG  
Zimmerstr. 11  
10969 Berlin  
www.mwv-berlin.de

ISBN 978-3-95466-253-1 (eBook: PDF)

### Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Informationen sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Berlin, 2016

Dieses Werk ist einschließlich aller seiner Teile urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Die Verfasser haben große Mühe darauf verwandt, die fachlichen Inhalte auf den Stand der Wissenschaft bei Drucklegung zu bringen. Dennoch sind Irrtümer oder Druckfehler nie auszuschließen. Daher kann der Verlag für Angaben zum diagnostischen oder therapeutischen Vorgehen (zum Beispiel Dosierungsanweisungen oder Applikationsformen) keine Gewähr übernehmen. Derartige Angaben müssen vom Leser im Einzelfall anhand der Produktinformation der jeweiligen Hersteller und anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Eventuelle Errata zum Download finden Sie jederzeit aktuell auf der Verlags-Website.

Produkt-/Projektmanagement: Frauke Budig, Berlin  
Lektorat: Monika Laut-Zimmermann, Berlin  
Layout & Satz: eScriptum GmbH & Co KG – Digital Solutions, Berlin

Zuschriften und Kritik an:

MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG, Zimmerstr. 11, 10969 Berlin, [lektorat@mwv-berlin.de](mailto:lektorat@mwv-berlin.de)

## Vorwort

Liebe Leserinnen und Leser, mit diesem DIVI Jahrbuch haben wir erneut versucht, einen Überblick über aktuelle Themen der Intensiv- und Notfallmedizin zu geben. Dabei wird auch die Interdisziplinarität der DIVI mit den unterschiedlichen Fachgruppen (Anästhesie, Chirurgie, Innere Medizin, Kinder- und Jugendmedizin, Neurologie und Neurochirurgie) berücksichtigt. Bisher hatten wir im Jahrbuch einen wissenschaftlichen Teil und einen Fortbildungsteil – dies analog zum jährlichen Kongressprogramm, bei dem im durchgehenden Fortbildungsstrang jährlich 24 Fortbildungssitzungen mit 72 Update-Vorträgen aus dem Fortbildungscurriculum abgehalten werden. Da sich jedoch wissenschaftliche Beiträge und Fortbildungsbeiträge oft ähneln bzw. überschneiden, haben wir uns entschieden, das diesjährige DIVI Jahrbuch nach Themen zu gliedern und beide bisherigen Bereiche zu vereinen.

Das Schwerpunktthema in diesem Jahr ist „Hygiene in der Intensivmedizin“. Durch die aktuelle Entwicklung kommt diesem Thema auf der Intensivstation eine relevante Bedeutung zu. Prof. von Baum und Dr. Furitsch gehen dabei der hochaktuellen Frage nach, ob ein generelles MRE-Screening auf der Intensivstation Sinn macht. Prof. Popp beschreibt das Ausbruchmanagement bei 4MRGN und Prof. Friedrich vergleicht die Situation in Deutschland mit der in den Niederlanden in Bezug auf Antibiotikaresistenzen. Darüber hinaus werden viele weitere hochaktuelle Fragestellungen bearbeitet, darunter

unter anderem die Themen „Therapeutisches Drug-monitoring“, „High-Flow-Sauerstofftherapie“, „Transpulmonale Druckmessung“, „Biomarker beim akuten Nierenversagen“, „Extrakorporale Therapie“, „Praxis der Hirntodfeststellung“ und „Infusionstherapie“. Auch die Notfallmedizin ist in den Inhalten dieses Jahrbuches entsprechend ihrer Bedeutung verstärkt abgebildet. Zudem werden übergeordnete Fragen wie Finanzierungskonzepte und Therapiebegrenzungen am Lebensende besprochen.

Das DIVI Jahrbuch versteht sich auch als Ergänzung zum DIVI Kongress, der sich nicht zuletzt durch seine Möglichkeiten zum Gedanken- und Erfahrungsaustausch steigender Teilnehmerzahlen erfreut. Wir freuen uns sehr, dass es uns gelungen ist, eine so große Anzahl an kompetenten und namhaften Autoren zu gewinnen. An dieser Stelle bedanke ich mich stellvertretend für alle Herausgeber bei den Autoren für ihren Beitrag. Dies ist in Zeiten hoher Arbeitsverdichtung keine Selbstverständlichkeit. Der Medizinisch Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft danken wir, dass die Realisierung des Werks in jedem Jahr so kurzfristig erfolgen kann. Daher konnten viele wichtige Studien des Jahres 2015 noch in das DIVI Jahrbuch einfließen.

Wir wünschen Ihnen viel Freude beim Lesen!

Oktober 2015, im Namen der Herausgeber  
Prof. Dr. med. Stefan Kluge

## Die Autoren

**Dr. med. Felix Balzer, M.Sc.**

Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum  
Charitéplatz 1  
10117 Berlin

**Prof. Dr. med. Heike von Baum**

Sektion Klinikhygiene  
Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene  
Universitätsklinikum Ulm  
Albert-Einstein-Allee 23  
89081 Ulm

**Dr. med. Tobias Becher**

Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
Arnold-Heller-Str. 3, Haus 12  
24105 Kiel

**Prof. Dr. med. Jörg Berrouschot**

Klinik für Neurologie und Neurologische Intensivtherapie  
Klinikum Altenburger Land  
Am Waldessaum 10  
04600 Altenburg

**Dr. med. Tobias M. Bingold**

Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie  
Universitätsklinikum Frankfurt  
Goethe-Universität  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt/Main

**Dr. med. Stefan Blaas**

Zentrum für Pneumologie  
Klinik Donaustauf  
Ludwigstr. 68  
93093 Donaustauf

**PD Dr. med. Frank Bloos, Ph.D.**

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
Center for Sepsis Control & Care CSCC  
Universitätsklinikum Jena  
Erlanger Allee 101  
07747 Jena

**Prof. Dr. med. Dr. h.c. Stefanie M. Bode-Böger, MPH**

Institut für Klinische Pharmakologie  
Universitätsklinikum Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg  
Leipziger Str. 44  
39120 Magdeburg

**Dr. med. Jörg Christian Brokmann**

Zentrale Notaufnahme  
Uniklinik RWTH Aachen  
Pauwelsstr. 30  
52074 Aachen

**PD Dr. med. Christian Brülls**

Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care  
Universitätsklinikum der RWTH Aachen  
Pauwelsstr. 30  
52074 Aachen

**Prof. Dr. med. Michael Buerke**

Medizinische Klinik II  
Klinik für Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin  
St. Marienkrankenhaus Siegen  
Kampenstr. 51  
57072 Siegen

**PD Dr. med. Hans-Jörg Busch**

Universitäts-Notfallzentrum (UNZ)  
Universitätsklinikum Freiburg  
Sir-Hans-A.-Krebs-Str.  
79106 Freiburg

**Prof. Dr. med. Roland Büttner**

Innere Medizin  
Klinik Bogen  
Mussinanstr. 8  
94327 Bogen  
und  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I  
Universitätsklinikum Regensburg  
93042 Regensburg

**Univ.-Prof. Dr. med. Maria Deja**

Klinik für Anästhesiologie m. S. operative Intensivmedizin  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Virchow Klinikum  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

**Dr. med. Sebastian Dietz**

Medizinische Klinik II  
Klinik für Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin  
St. Marienkrankenhaus Siegen  
Kampenstr. 51  
57072 Siegen

**Prof. Dr. med. Harald Dormann**

Zentrale Notaufnahme ZNA  
Klinikum Fürth  
Jakob Henle Str. 1  
90766 Fürth

**Dr. med. univ. Andreas Drolz**

Klinik für Intensivmedizin  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Martinistr. 52  
20246 Hamburg

**Prof. Dr. Gunnar Duttge**

Zentrum für Medizinrecht  
Georg-August-Universität Göttingen  
Platz der Göttinger Sieben 6  
37073 Göttingen

**Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Frank Erbguth**

Klinik für Neurologie  
Klinikum Nürnberg Süd – Paracelsus  
Medizinische Privatuniversität  
Breslauer Str. 201  
90471 Nürnberg

**Prof. Dr. med. Inéz Frerichs**

Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
Arnold-Heller-Str. 3, Haus 12  
24105 Kiel

**Prof. Dr. med. Alex W. Friedrich**

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene  
Universitätsklinikum Groningen  
Hanzeplein 1  
9700 RB Groningen  
Niederlande

**Prof. Dr. med. Gerd Fröhlig**

Emeritus  
Klinik für Innere Medizin III  
Universitätsklinikum des Saarlandes  
Kirrberger Str. 100  
66421 Homburg/Saar

**PD Dr. med. univ. Valentin Fuhrmann**  
Klinik für Intensivmedizin  
Universitätsklinikum Hamburg-  
Eppendorf  
Martinistr. 52  
20246 Hamburg

**Dr. med. Martina Furitsch**  
Institut für Med. Mikrobiologie  
und Hygiene  
Universitätsklinikum Ulm  
Albert-Einstein-Allee 23  
89081 Ulm

**Dr. med. Ingo Gräff, DESA**  
Notfallzentrum Bonn  
Universitätsklinikum Bonn (AÖR)  
Sigmund-Freud-Str. 25  
53127 Bonn

**Prof. Dr. med. André Gries, DEAA**  
Zentrale Notaufnahme  
Universitätsklinikum Leipzig  
Liebigstr. 20  
04103 Leipzig

**PD Dr. med. Heinrich Volker Groesdonk**  
Klinik für Anästhesiologie, Intensiv-  
medizin und Schmerztherapie  
Universitätsklinikum des Saarlandes  
Kirrberger Str. 100  
66421 Homburg/Saar

**Dr. med. Albrecht Günther**  
Hans-Berger-Klinik für Neurologie  
Integriertes Forschungs- und Be-  
handlungszentrum Sepsis- und Sepsis-  
folgen  
(CSCC, Center for sepsis Control & Care)  
Universitätsklinikum Jena  
Erlanger Allee 101  
07747 Jena

**PD Dr. med. Ulf Günther, DESA, EDIC**  
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie  
und Operative Intensivmedizin  
Universitätsklinikum Bonn  
Sigmund-Freud-Str. 25  
53127 Bonn

**Dr. med. Maik Häntschel**  
Innere Medizin II  
Medizinische Klinik  
Universitätsklinikum Tübingen  
Otfried-Müller-Str. 10  
72076 Tübingen

**PD Dr. med. Dietrich Hasper**  
Med. Klinik m.S. Nephrologie  
und Internistische Intensivmedizin  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Virchow-Klinikum  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

**Prof. Dr. med. Matthias Helm**  
Klinik für Anästhesiologie  
und Intensivmedizin  
Bundeswehrkrankenhaus Ulm  
Oberer Eselsberg 40  
89081 Ulm

**Prof. Dr. med. Matthias Heringlake**  
Klinik für Anästhesiologie  
und Intensivmedizin  
Universität zu Lübeck  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck

**PD Dr. med. Jürgen Hetzel**  
Innere Medizin II  
Medizinische Klinik  
Universitätsklinikum Tübingen  
Otfried-Müller-Str. 10  
72076 Tübingen

**Dr. med. univ. Thomas Horvatits**  
Klinik für Intensivmedizin  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Martinistr. 52  
20246 Hamburg

**Dr. med. Björn Hossfeld**  
Klinik für Anästhesiologie  
und Intensivmedizin  
Bundeswehrkrankenhaus Ulm  
Oberer Eselsberg 40  
89081 Ulm

**PD Dr. med. Karl Peter Ittner**  
Lehrinheit Pharmakologie  
Universitätsklinikum Regensburg  
Franz-Josef-Strauß-Allee 11  
93053 Regensburg

**Dr. med. Thorsten Janisch**  
Klinik für Operative Intensivmedizin  
und Intermediate Care  
Uniklinik RWTH Aachen  
Pauwelsstr. 30  
52074 Aachen

**Prof. Dr. med. Uwe Janssens**  
Klinik für Innere Medizin  
St. Antonius Hospital  
Dechant-Deckers-Str. 8  
52249 Eschweiler

**Dr. med. Matthias Janusch**  
Medizinische Klinik II  
Klinik für Kardiologie, Angiologie  
und internistische Intensivmedizin  
St. Marienkrankenhaus Siegen  
Kampenstr. 51  
57072 Siegen

**Prof. Dr. med. Achim Jörres**  
Med. Klinik m. S. Nephrologie  
und Internistische Intensivmedizin  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Virchow-Klinikum  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

**Florent Josse**  
Klinik für Anästhesiologie  
und Intensivmedizin  
Bundeswehrkrankenhaus Ulm  
Oberer Eselsberg 40  
89081 Ulm

**PD Dr. med. Dipl.-Inf. Carsten M. Klingner**  
Hans-Berger-Klinik für Neurologie  
Universitätsklinikum Jena  
Erlanger Allee 101  
07747 Jena

**Dr. med. Ulrich Krause**  
Klinik für Pädiatrische Kardiologie  
und Intensivmedizin  
mit Neonatologie und Pädiatrischer  
Pneumologie  
Universitätsklinikum  
Georg-August-Universität Göttingen  
Robert-Koch-Str. 40  
37075 Göttingen

**Prof. Dr. med. Sascha Kreuer**  
Klinik für Anästhesiologie,  
Intensivmedizin und Schmerztherapie  
Universitätsklinikum des Saarlandes  
Kirrberger Str. 100  
66421 Homburg/Saar

**Dr. med. Martin Kulla, DESA**  
Klinik für Anästhesiologie  
und Intensivmedizin  
Bundeswehrkrankenhaus Ulm  
Oberer Eselsberg 40  
89081 Ulm

**Dr. med. Bernhard Kumle**  
Zentrale Notaufnahme  
Schwarzwald-Baar Klinikum  
Klinikstr. 11  
78052 Villingen-Schwenningen

**Dr. med. Lea Küppers-Tiedt**  
Klinik für Neurologie  
Klinikum Frankfurt Hoechst  
Gotenstr. 6–8  
65929 Frankfurt am Main

**Prof. Dr. med. Lorenz Lampl**  
Klinik für Anästhesiologie und  
Intensivmedizin  
Bundeswehrkrankenhaus Ulm  
Oberer Eselsberg 40  
89081 Ulm

**Dr. med. Henning Lemm**  
Medizinische Klinik II  
Klinik für Kardiologie, Angiologie und  
internistische Intensivmedizin  
St. Marienkrankenhaus Siegen  
Kampenstr. 51  
57072 Siegen

**OTA Prof. Dr. med. Andreas Markewitz**  
Abt. XVII – Herz- und Gefäßchirurgie  
Bundeswehrzentral Krankenhaus  
Rübenacher Str. 170  
56072 Koblenz

**Univ.-Prof. Dr. med. Gernot Marx, FRCA**  
Klinik für Operative Intensivmedizin und  
Intermediate Care  
Universitätsklinikum der RWTH Aachen  
Pauwelsstr. 30  
52047 Aachen

**Dr. med. Melanie Meersch**  
Klinik für Anästhesiologie, operative  
Intensivmedizin und Schmerztherapie  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1  
48149 Münster

**Dr. med. Andreas Meiser**  
Klinik für Anästhesiologie,  
Intensivmedizin und Schmerztherapie  
Universitätsklinikum des Saarlandes  
Kirrberger Str. 100  
66421 Homburg/Saar

**Dr. med. Viktor Mezger**  
Klinik für Anästhesiologie mit  
Schwerpunkt operative Intensivmedizin  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Charité Mitte  
Charitéplatz 1  
10117 Berlin

**Prof. Dr. med. Elke Muhl**  
Klinik für Chirurgie – Intensivstation 37a  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,  
Campus Lübeck  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck

**Dr. med. Anika Müller**  
Klinik für Anästhesiologie mit  
Schwerpunkt operative Intensivmedizin  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Virchow-Klinikum und Campus  
Charité Mitte  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

**Prof. Dr. med. Wolfgang Müllges**  
Neurologische Klinik und Poliklinik  
Universitätsklinikum Würzburg  
Josef-Schneider-Str. 11  
97080 Würzburg

**Prof. Dr. med. Thomas Nicolai**  
Dr. von Haunersches Kinderspital  
Kinderklinik der Ludwig-Maximilians-  
Universität  
Lindwurmstr. 4  
80337 München

**Phil Niggemann**  
Klinik für Anästhesiologie mit  
Schwerpunkt operative Intensivmedizin  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Charité Mitte  
Charitéplatz 1  
10117 Berlin

**Prof. Dr. med. Thomas Paul**  
Klinik für Pädiatrische Kardiologie und  
Intensivmedizin  
mit Neonatologie und Pädiatrischer  
Pneumologie  
Universitätsklinikum  
Georg-August-Universität Göttingen  
Robert-Koch-Str. 40  
37075 Göttingen

**Prof. Dr. med. Jürgen Piek**  
Abteilung für Neurochirurgie  
Universitätsmedizin Rostock  
Schillingallee 35  
18057 Rostock

**Prof. Dr. med. Walter Popp**  
HyKoMed GmbH  
Balkenstr. 17–19  
44137 Dortmund

**PD Dr. med. habil. Roland Prondzinsky**  
Medizinische Klinik I  
Carl-von-Basedow-Klinikum Saalekreis  
gGmbH  
Standort Merseburg  
Weiße Mauer 52  
06217 Merseburg

**Dr. med. Stephan Prückner**  
Institut für Notfallmedizin und  
Medizinmanagement – INM  
Klinikum der Universität München  
Schillerstr. 53  
80336 München

**PD Dr. med. Sebastian Reith**  
Medizinische Klinik I  
Universitätsklinikum Aachen  
Pauwelsstr. 30  
52074 Aachen

**Linda Riedel**  
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie  
und Operative Intensivmedizin  
Universitätsklinikum Bonn  
Sigmund-Freud-Str. 25  
53127 Bonn

**Prof. Dr. med. Reimer Riessen**  
Internistische Intensivstation  
Department für Innere Medizin  
Universitätsklinikum Tübingen  
Otfried-Müller-Str. 10  
72077 Tübingen

**Dr. med. univ. Kevin Roedel**  
Klinik für Intensivmedizin  
Universitätsklinikum Hamburg-  
Eppendorf  
Martinistr. 52  
20246 Hamburg

**Hans-Werner Rübél**  
Rübél Beratung & Projektmanagement  
An der Eickesmühle 33  
41238 Mönchengladbach

**Dr. med. Tobias Rudolph**

Deutsche Stiftung Organtransplantation  
Organisationsstützpunkt Kiel  
c/o Universitätsklinikum Schleswig-  
Holstein, Campus Kiel  
Arnold-Heller-Str. 3, Haus 22  
24105 Kiel

**Dr. med. Martin Ruß**

Kardiologie und Pneumologie  
HELIOS Amper-Klinikum Dachau  
Krankenhausstr. 15  
85221 Dachau

**Dr. med. univ. Karoline Rutter**

Klinik für Intensivmedizin  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Martinistr. 52  
20246 Hamburg

**Prof. Dr. med. Oliver W. Sakowitz**

Klinik für Neurochirurgie  
Klinikum Ludwigsburg  
Posilipostr. 4  
71640 Ludwigsburg

**Univ.-Prof. Dr. med. Michael Sander**

Klinik für Anaesthesiologie  
und Operative Intensivmedizin  
Universitätsklinikum Gießen  
und Marburg GmbH, Standort Gießen  
Justus-Liebig-Universität Gießen  
Rudolf-Buchheim-Str. 7  
35392 Gießen

**Prof. Dr. med. Fuat H. Saner, DEAA**

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und  
Transplantationschirurgie  
Universitätsklinikum Essen  
Hufelandstr. 55  
45122 Essen

**Prof. Dr. med. Peter Schellongowski**

Universitätsklinik für Innere Medizin I  
Medizinische Universität Wien  
Währinger Gürtel 18–20  
1090 Wien  
Österreich

**Dr. med. Achim W. Schindler,**

**MA, DEAA, EDIC**  
Klinik für Operative Intensivmedizin  
und Intermediate Care  
Uniklinik RWTH Aachen  
Pauwelsstr. 30  
52074 Aachen

**Dr. med. Bonaventura Schmid**

Universitäts-Notfallzentrum (UNZ)  
Universitätsklinikum Freiburg  
Sir-Hans-A.-Krebs-Str.  
79106 Freiburg

**Univ.-Prof. Dr. med. Hartmut H.-J.  
Schmidt**

Klinik für Transplantationsmedizin  
Universitätsklinikum Münster  
Domagkstr. 3A  
48149 Münster

**Dr. med. Andrea Schneider**

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie  
und Endokrinologie und Interdisziplinäre  
Intensivstation  
Medizinische Hochschule Hannover (MHH)  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30625 Hannover

**Prof. Dr. med. Bernd Schönhofer**

Pneumologie, Internistische  
Intensivmedizin und Schlafmedizin  
KRH Klinikum Siloah-Oststadt-Heidehaus  
Stadionbrücke 4  
30459 Hannover

**Norbert Schwabbauer**

Innere Medizin II  
Medizinische Klinik  
Universitätsklinikum Tübingen  
Otfried-Müller-Str. 10  
72076 Tübingen

**Univ.-Prof. Dr. med. Claudia Spies**

Klinik für Anästhesiologie mit Schwer-  
punkt operative Intensivmedizin  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Virchow-Klinikum/Campus  
Charité Mitte  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

**Prof. Dr. med. Thorsten Steiner**

Klinik für Neurologie  
Klinikum Frankfurt Hoechst  
Gotenstr. 6–8  
65929 Frankfurt am Main

**Daniel Thomas-Rüddel**

Klinik für Anästhesiologie  
und Intensivmedizin  
Center for Sepsis Control & Care CSCC  
Universitätsklinikum Jena  
Erlanger Allee 101  
07747 Jena

**Dr. med. Lars Töpfer**

Klinik für Anästhesiologie mit Schwer-  
punkt operative Intensivmedizin  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin  
Hindenburgdamm 30  
12200 Berlin

**Dr. med. Heiko Trentzsch**

Institut für Notfallmedizin und Medizin-  
management – INM  
Klinikum der Universität München  
Schillerstr. 53  
80336 München

**Dr. med. Sascha Treskatsch**

Klinik für Anästhesiologie mit Schwer-  
punkt operative Intensivmedizin  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Charité Mitte und Campus  
Virchow-Klinikum  
Charitéplatz 1  
10117 Berlin

**Dr. med. Uwe Tröger**

Institut für Klinische Pharmakologie  
Universitätsklinikum Otto-von-Guericke-  
Universität Magdeburg  
Leipziger Str. 44  
39120 Magdeburg

**Cornelia R. Vosseler**

Vosseler Consulting Coaching Training  
An der Eickesmühle 33  
41238 Mönchengladbach

**Prof. Dr. med. Christian Waydhas**

Chirurgische Universitätsklinik  
und Poliklinik  
Berufsgenossenschaftliches  
Universitätsklinikum Bergmannsheil  
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1  
44789 Bochum

**Prof. Dr. med. Norbert Weiler**

Klinik für Anästhesiologie  
und Operative Intensivmedizin  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,  
Campus Kiel  
Arnold-Heller-Str. 3, Haus 12  
24105 Kiel

**Dr. med. Björn Weiß**

Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Virchow-Klinikum und Campus Charité Mitte  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

**Dr. med. Michael Westhoff**

Klinik für Pneumologie,  
Schlaf- und Beatmungsmedizin  
Lungenklinik Hemer  
Deutscher Gemeinschafts-  
Diakonieverband GmbH  
Theo-Funccius-Str. 1  
58675 Hemer

**Dr. med. Petra Wilke**

Zentrale Notaufnahme  
Klinikum Frankfurt (Oder)  
Müllroser Chaussee 7  
15236 Frankfurt (Oder)

**Prof. Dr. med. Otto W. Witte**

Hans-Berger-Klinik für Neurologie  
Integriertes Forschungs- und  
Behandlungszentrum Sepsis- und Sepsis-  
folgen  
(CSCC, Center for sepsis Control & Care)  
Universitätsklinikum Jena  
Erlanger Allee 101  
07747 Jena

**Prof. Dr. med. Christian Wrede**

Interdisziplinäres Notfallzentrum  
mit Rettungsstelle  
HELIOS Klinikum Berlin-Buch  
Schwanebecker Chaussee 50  
13125 Berlin

**Dr. med. Robin Wüstenberg**

Klinik für Intensivmedizin  
Universitätsklinikum Hamburg-  
Eppendorf  
Martinistr. 52  
20246 Hamburg

**Univ.-Prof. Dr. med. Alexander Zarbock**

Klinik für Anästhesiologie, operative  
Intensivmedizin und Schmerztherapie  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1  
48149 Münster

**Prof. Dr. med. York A. Zausig, DEAA**

Klinik für Anästhesiologie  
Universitätsklinikum Regensburg  
Franz-Josef-Strauß-Allee 11  
93051 Regensburg

**PD Dr. med. Markus Zimmermann**

Interdisziplinäre Notaufnahme  
Universitätsklinikum Regensburg  
Franz-Josef-Strauß-Allee 11  
93053 Regensburg

## Inhalt

I	Schwerpunkt „Hygiene in der Intensivmedizin“	1
1	Wann macht ein Screening auf MRE auf der Intensivstation Sinn? <i>Heike von Baum und Martina Furitsch</i>	3
2	Ausbruchsmanagement bei 4MRGN <i>Walter Popp</i>	7
3	Prävention von Antibiotikaresistenzen in Deutschland und den Niederlanden <i>Alex W. Friedrich</i>	13
II	Infektionsmanagement	21
1	Biomarker in der Frühdiagnostik bei Pilzinfektionen <i>Daniel Thomas-Rüddel und Frank Bloos</i>	23
2	Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) bei Intensivpatienten mit multiresistenter Keimbesiedelung <i>Stefanie M. Bode-Böger und Uwe Träger</i>	29
III	Reanimation und Postreanimationstherapie	39
1	Reanimation und Postreanimationstherapie bei Erwachsenen <i>Hans-Jörg Busch und Bonaventura Schmid</i>	41
IV	Respiratorische Insuffizienz und Beatmung	49
1	HFNC bei akuter respiratorischer Insuffizienz <i>Lars Töpfer und Maria Deja</i>	51
2	Neue Daten zur nichtinvasiven Beatmung <i>Michael Westhoff</i>	59
3	Die Intubation auf der Intensivstation <i>York A. Zausig</i>	67
4	Akute Exazerbation der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) <i>Stefan Blaas</i>	75
5	Perioperative Medizin – der pulmonale Risikopatient <i>Elke Muhl</i>	79
6	Herausforderung „chronisch“ beatmete Patienten in der Intensivpflege <i>Norbert Schwabbauer, Maik Häntschel und Jürgen Hetzel</i>	85
7	Transpulmonale Druckmessung zur individualisierten lungenprotektiven Beatmung <i>Tobias Becher, Inéz Frerichs und Norbert Weiler</i>	91

8	<b>Weaning – welche Strategie verfolgen wir?</b> _____	99
	<i>Bernd Schönhofer</i>	
V	<b>Herz</b> _____	107
1	<b>Bradykarde Rhythmusstörungen auf der Intensivstation</b> _____	109
	<i>Gerd Fröhlig</i>	
2	<b>Perioperatives Management von Patienten mit Herzschrittmachern und implantierbaren Defibrillatoren</b> _____	115
	<i>Andreas Markewitz</i>	
3	<b>Instabile Angina und NSTEMI – Diagnostik, Biomarker, Risiko-Scores und Revaskularisation</b> _____	125
	<i>Matthias Janusch, Sebastian Dietz, Henning Lemm, Martin Ruß, Roland Prondzinsky und Michael Buerke</i>	
4	<b>Antithrombozytäre Therapie bei NSTEMI/STEMI</b> _____	135
	<i>Uwe Janssens</i>	
5	<b>Vorhofflimmern und akutes Koronarsyndrom</b> _____	145
	<i>Sebastian Reith</i>	
6	<b>Dyspnoe bei Links- und Rechtsherzinsuffizienz – was ist zu tun?!</b> _____	151
	<i>Henning Lemm, Matthias Janusch, Sebastian Dietz und Michael Buerke</i>	
VI	<b>Niere</b> _____	159
1	<b>Ist das akute Nierenversagen eine Systemerkrankung?</b> _____	161
	<i>Dietrich Hasper und Achim Jörres</i>	
2	<b>Nierenfunktionsmonitoring auf der Intensivstation – neue Biomarker</b> _____	167
	<i>Melanie Meersch und Alexander Zarbock</i>	
VII	<b>Leber</b> _____	173
1	<b>Komplikationsmanagement der Leberzirrhose</b> _____	175
	<i>Hartmut H.-J. Schmidt und Fuat H. Saner, für die DIVI Sektion Leberversagen</i>	
2	<b>Extrakorporale Therapie bei Lebererkrankungen</b> _____	181
	<i>Valentin Fuhrmann, Andreas Drolz, Karoline Rutter, Kevin Roedl, Robin Wüstenberg und Thomas Horvatits</i>	
VIII	<b>Neuro-Intensivmedizin</b> _____	189
1	<b>Der Patient im Delir: pharmakologische, symptomorientierte Therapie</b> _____	191
	<i>Linda Riedel und Ulf Günther</i>	
2	<b>Intrazerebrale Blutung</b> _____	197
	<i>Lea Küppers-Tiedt und Thorsten Steiner</i>	

<b>3</b>	<b>Ischämischer Schlaganfall</b> _____	<b>205</b>
	<i>Jörg Berrouschot</i>	
<b>4</b>	<b>Praxis der Hirntodfeststellung</b> _____	<b>211</b>
	<i>Frank Erbguth</i>	
<b>5</b>	<b>Vorbereitung des Spenders</b> _____	<b>217</b>
	<i>Tobias Rudolph</i>	
<b>6</b>	<b>Intrakranielle Druckmessung</b> _____	<b>223</b>
	<i>Jürgen Piek</i>	
<b>7</b>	<b>Der erhöhte intrakranielle Druck (ICP) im Therapiekonzept beim Schädel-Hirn-Trauma (SHT)</b> ____	<b>231</b>
	<i>Oliver W. Sakowitz</i>	
<b>8</b>	<b>Autoantikörper-assoziierte Enzephalitiden</b> _____	<b>239</b>
	<i>Albrecht Günther, Otto W. Witte und Carsten M. Klingner</i>	
<b>9</b>	<b>Myasthene Krise und Guillain-Barré-Syndrom</b> _____	<b>247</b>
	<i>Jörg Berrouschot</i>	
<b>10</b>	<b>PRES: Posteriores Reversibles Enzephalopathie-Syndrom</b> _____	<b>251</b>
	<i>Wolfgang Müllges</i>	
<b>IX</b>	<b>Arzneimitteltherapie</b> _____	<b>257</b>
<b>1</b>	<b>Die S3-Leitlinie Volumentherapie: Wo müssen wir die Praxis ändern?</b> _____	<b>259</b>
	<i>Thorsten Janisch, Achim W. Schindler, Christian Brülls und Gernot Marx</i>	
<b>2</b>	<b>Besonderheiten der Infusionstherapie bei speziellen Krankheitsbildern</b> _____	<b>269</b>
	<i>Tobias M. Bingold</i>	
<b>3</b>	<b>Intensivtherapie ohne Sedierung – wie geht das?</b> _____	<b>275</b>
	<i>Björn Weiß, Anika Müller, Christian Waydhas und Claudia Spies für die S3-Leitlinien Gruppe</i>	
<b>4</b>	<b>Analgesie auf Intensivstationen: Was können wir besser machen?</b> _____	<b>283</b>
	<i>Peter Schellongowski</i>	
<b>5</b>	<b>Sind Betamimetika in der operativen Medizin noch zeitgemäß?</b> _____	<b>289</b>
	<i>Phil Niggemann, Felix Balzer, Viktor Mezger, Sascha Treskatsch und Michael Sander</i>	
<b>6</b>	<b>Niedriger Gefäßwiderstand: Immer nur Noradrenalin oder gibt es bessere Alternativen?</b> _____	<b>297</b>
	<i>Matthias Heringlake</i>	
<b>7</b>	<b>Probleme der Katecholamintherapie in der Akut- und Intensivmedizin</b> _____	<b>303</b>
	<i>Karl Peter Ittner und Harald Dormann</i>	

<b>X</b>	<b>Ernährung</b> _____	<b>311</b>
1	<b>Postpylorische Ernährung beim kritisch Kranken – wann und wie?</b> _____ <i>Andreas Drolz, Thomas Horvatis, Karoline Rutter, Kevin Roedl und Valentin Fuhrmann</i>	<b>313</b>
2	<b>Ernährung von Patienten mit Nieren- und Lebererkrankungen auf der Intensivstation</b> _____ <i>Andrea Schneider</i>	<b>319</b>
<b>XI</b>	<b>Pädiatrie</b> _____	<b>325</b>
1	<b>Allergische Notfälle bei Kindern</b> _____ <i>Thomas Nicolai</i>	<b>327</b>
2	<b>Angeborene Herzrhythmusstörungen bei Neugeborenen</b> _____ <i>Ulrich Krause und Thomas Paul</i>	<b>333</b>
<b>XII</b>	<b>Notfallmedizin</b> _____	<b>339</b>
1	<b>Patienten mit Intoxikation in der Notaufnahme – Erkennen und Fallstricke</b> _____ <i>Christian Wrede</i>	<b>341</b>
2	<b>Ketoazidotisches und hyperosmolares hyperglykämisches Koma</b> _____ <i>Roland Büttner</i>	<b>345</b>
3	<b>Prähospitale Traumaversorgung – Versorgung kritischer Blutungen</b> _____ <i>Martin Kulla, Florent Josse, Matthias Helm, Lorenz Lampl und Björn Hossfeld</i>	<b>351</b>
4	<b>Typische Fehler in der Notfallmedizin – wie kommt es dazu und was lernen wir aus ihnen?</b> _____ <i>Stephan Prückner und Heiko Trentzsch</i>	<b>361</b>
5	<b>Zusatzweiterbildung Interdisziplinäre Notaufnahme</b> _____ <i>Bernhard Kumle, Jörg Christian Brokmann, Ingo Gräff, Petra Wilke, Markus Zimmermann und André Gries</i>	<b>367</b>
6	<b>Alternative Finanzierungskonzepte für die Notfallmedizin</b> _____ <i>Reimer Riessen und Hans-Jörg Busch</i>	<b>375</b>
<b>XIII</b>	<b>Verschiedenes</b> _____	<b>381</b>
1	<b>PDMS-Auswahlprozess</b> _____ <i>Cornelia R. Vosseler und Hans-Werner Rübel</i>	<b>383</b>
2	<b>Therapiebegrenzung am Lebensende: Die Rechtslage nach dem Beschluss des Bundesgerichtshofs vom 17.09.2014</b> _____ <i>Gunnar Duttge</i>	<b>389</b>
3	<b>Point-of-care-Diagnostik von Gerinnungsstörungen</b> _____ <i>Andreas Meiser, Sascha Kreuzer und Heinrich Volker Groesdonk</i>	<b>397</b>



# Schwerpunkt „Hygiene in der Intensivmedizin“

- 1 Wann macht ein Screening auf MRE auf der Intensivstation Sinn? \_\_\_\_\_ 3  
*Heike von Baum und Martina Furitsch*
- 2 Ausbruchsmanagement bei 4MRGN \_\_\_\_\_ 7  
*Walter Popp*
- 3 Prävention von Antibiotikaresistenzen in Deutschland und den Niederlanden \_\_\_\_\_ 13  
*Alex W. Friedrich*



# 1 Wann macht ein Screening auf MRE auf der Intensivstation Sinn?

Heike von Baum und Martina Furitsch

Die Betreuung von Patienten, die mit multiresistenten bakteriellen Erregern kolonisiert oder infiziert sind, wird auch auf deutschen Intensivstationen zu einem zunehmenden Problem. Für einen Teil dieser Erreger bedeutet der Nachweis beim Patienten die Initiierung spezifischer Hygienemaßnahmen, teilweise ergeben sich auch Konsequenzen für Mitpatienten, medizinisches Personal und Besucher. Aus diesem Grund hat es sich bewährt, bei Aufnahme auf Intensivstationen bestimmte Patientenkollektive auf das Vorliegen designierter multiresistenter Erreger zu screenen.

Die nachfolgenden Ausführungen gelten nicht für neonatologische Intensivstationen, für die gesonderte ausführliche Handlungsempfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut (KRINKO) vorliegen (1). Außerdem soll im Folgenden nur die endemische Situation betrachtet werden, im Ausbruchsgeschehen gelten gesonderte Regeln.

Ganz im Vordergrund stehen beim Aufnahmescreening die Konsequenzen für die Optimierung der antiinfektiven Therapie beim Patienten selbst und für den Schutz von Mitpatienten und Mitarbeitern.

## 1.1 Vorteile eines Aufnahmescreenings zum Nachweis von MRE

- Prüfung und ggf. Anpassung der aktuellen antibiotischen Therapie (Patientenschutz)
- Initiierung von Hygienemaßnahmen (Schutz von Mitpatienten und Mitarbeitern)
- Eindämmung der Verbreitung von MRE im Krankenhaus und damit ggf. Vermeidung zusätzlicher Kosten für Isolierung und Hygienemaßnahmen bei weiteren Patienten
- Vermeidung von Fehleinstufungen einer Besiedlung mit MRE als nosokomial erworben, obwohl die Erreger bereits bei Aufnahme nachweisbar waren. Dies kann mitunter auch aus juristischer Sicht relevant sein.
- Generierung epidemiologischer Daten, die möglicherweise Einfluss auf die Auswahl der empirischen Antibiotikatherapie der Station haben
- Einleitung von Eradikationsmaßnahmen, falls diese verfügbar sind

Die Screeninguntersuchungen erfolgen durch nicht-invasiv gewonnene Abstriche und sind daher für den Intensivpatienten nicht belastend.

### 1.2 Mikrobiologische Nachweisverfahren für multiresistente Erreger

Ein valides Screeningverfahren muss zuverlässig sein, Ergebnisse in einem akzeptablen zeitlichen Rahmen liefern und wirtschaftlich für die Kliniken tragbar sein. Prinzipiell stehen zur mikrobiologischen Diagnostik molekulargenetische Verfahren (häufig als Schnelltests deklariert) sowie kulturbasierte Verfahren zur Verfügung. Eine Übersicht über Testverfahren für die häufigsten MRE gibt Tabelle 1.

### 1.3 Methicillin-resistenter *S. aureus* (MRSA)

Die Häufigkeit Methicillin-resistenter *S. aureus* (MRSA) in klinischen Isolaten in Deutschland nimmt ab (2). Ebenso sank die Inzidenzdichte nosokomialer MRSA-Fälle von 0,27 im Jahr 2006 auf 0,14 im Jahre 2014. Ein möglicher Faktor für diesen Rückgang könnte die zunehmende Umsetzung des Aufnahmescreenings auf MRSA und die konsekutive Einleitung von Hygienemaßnahmen in vielen deutschen Krankenhäusern sein. So stieg die Anzahl der Nasenabstriche pro 100 Patienten zwischen 2006 und 2014 von 5,78 auf 29. Diese Entwicklung führte auch dazu, dass zwischenzeitlich die überwiegende Mehrzahl der neu

Tab. 1 Mikrobiologische Nachweisverfahren für ausgewählte multiresistente bakterielle Erreger

Keim	Verfahren	Lokalisation	Sensitivität	Spezifität	Bemerkungen
MRSA	PCR	Nase, Wunde	92–96%	93–99%	Ergebnis am gleichen Tag; <b>Cave:</b> Falsch positive Ergebnisse möglich (nicht kultivierbar, defekte mecA-Kassette)
MRSA	Kultur: Screeningmedien	Nase, Rachen, anal, Wunde	80–100%	85–100%	Erster Verdacht z.T. nach 1 Tag möglich, Bestätigung mind. 2 Tage
3MRGN Enterobakterien	Kultur: Screeningmedien	anal	85–100%	89–100%	Dauer mind. 2 Tage; (Daten für ESBL-Screeningmedien)
4MRGN Enterobakterien mit Carbapenemase	PCR (in-house-Verfahren, verschiedene Hersteller)	anal	96–99%	93–99%	Ergebnis am gleichen Tag; <b>Cave:</b> Nur in der PCR enthaltene Carbapenemasen können detektiert werden.
4MRGN Enterobakterien	Kultur: Screeningmedien (verschiedene Hersteller)	anal	47–99%	24–99%	Dauer mind. 2 Tage; alle 4MRGN Enterobakterien sind detektierbar; bei Screening über ESBL-Agar geringe Spezifität, aber hohe Sensitivität; Carbapenemase-Screening-Medien in Abhängigkeit des Carbapenemas-Typs sehr unterschiedlich.
<i>P. aeruginosa</i> (3/4MRGN)	Kultur: Selektivmedien	Rachen	keine Screeningmedien; keine Aussage möglich		Dauer mind. 2 Tage
<i>Acinetobacter baumannii</i> complex	Kultur: Selektivmedien	anal, Haut (z.B. Leiste)	keine Screeningmedien; keine Aussage möglich		Dauer mind. 2 Tage

Screeningmedien: Chromagar zur Detektion der resistenten Spezies; es sind Zusatztests zur Speziesbestätigung sowie eine vollständige Resistenztestung notwendig.

Selektivmedien: z.B. MacConkey-Agar zum Nachweis gram-negativer Keime, Identifizierung und Resistenztestung notwendig

Sensitivität/Spezifität: Herstellerangaben und Studien

identifizierten MRSA-Träger mit dem Erreger nur kolonisiert ist (3).

Die KRINKO-Richtlinie empfiehlt ein **MRSA-Aufnahmescreening** bei Patienten bestimmter Risikogruppen. Hierzu gehören beispielsweise Patienten mit bekannter MRSA-Anamnese oder aus Regionen mit bekannt hoher MRSA-Prävalenz, Dialysepatienten, Personen mit Kontakt zu landwirtschaftlichen Nutztieren, Patienten mit chronischen Hautläsionen oder Patienten mit chronischer Pflegebedürftigkeit und liegendem Katheter (z.B. Harnblasenkatheter oder Trachealkanüle) (4).

Falls gemäß dieser Empfehlung bereits ein Aufnahmescreening im Krankenhaus etabliert ist, müssen die Kriterien für das Aufnahmescreening auf der hauseigenen Intensivstation entsprechend angepasst werden. Je nach Krankenhausstruktur kann es sinnvoll sein, auf Intensivstationen ebenfalls ein risikoadaptiertes Screening zu etablieren oder aber generell alle Patienten bei Aufnahme auf die Intensivstation zu screenen. Auf der anästhesiologischen Intensivstation in Ulm haben wir uns für ein generelles Aufnahmescreening entschieden, da die überwiegende Mehrzahl der Patienten aus anderen Institutionen zuverlegt wird oder bereits längere Zeit im Klinikum untergebracht war. Wird ein MRSA erst während des stationären Aufenthaltes erkannt, so müssen **Kontaktpatienten** des MRSA-Trägers ebenfalls auf MRSA gescreent werden.

Da für erfolgreich dekolonisierte MRSA-Träger keine besonderen Hygienemaßnahmen mehr erforderlich sind, kann ein **Verlaufs-Screening** nach abgeschlossenen Dekolonisationsmaßnahmen und nach Beendigung einer antibiotischen Therapie sinnvoll sein. Ein **Entlass-Screening** auf MRSA ist nur bei gehäuften nosokomialen Transmissionen hilfreich (Ausbruchssituation). Ein routinemäßiges **Personal-Screening** auf MRSA ist nicht empfehlenswert (5) (s. Tab. 2).

### 1.4 3MRGN

Unter dem Begriff 3MRGN werden gramnegative Stäbchen mit einer Resistenz gegen 3 von 4 der am häufigsten eingesetzten Antibiotikaklassen verstanden. Zu der Gruppe gehören sowohl Enterobakterien als auch sogenannte Nonfermenter wie beispielsweise *Pseudomonas aeruginosa* oder *Acinetobacter species*.

3MRGN werden auch in der gesunden Bevölkerung nachgewiesen. Die Verbreitung erfolgt vor allem außerhalb des Krankenhauses. So sind gemäß der aktuellen Daten aus dem Intensivmodul des

Tab. 2 Screening auf MRSA

Aufnahmescreening	Risiko-adaptiertes Aufnahmescreening, je nach interner Organisation und Patientenstruktur ggf. Screening aller Patienten bei Aufnahme auf Intensivstation
Verlaufs-screening	Nur nach abgeschlossenen Dekolonisationsmaßnahmen, um den aktuellen Kolonisationsstatus festzustellen
Entlass-Screening	Nur in der Ausbruchssituation
Screening von Kontaktpatienten	ja
Screening Personal	Nicht routinemäßig, ggf. in der Ausbruchssituation

Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems 75% der Patienten mit 3MRGN bereits bei Aufnahme besiedelt (3). Ein routinemäßiges Aufnahmescreening wird nicht empfohlen (6) (s. Tab. 3). Die Besiedlung mit MRGN besteht erfahrungsgemäß längerfristig, etablierte Eradikationsmaßnahmen stehen nicht zur Verfügung. Ein Verlaufsscreening während des stationären Aufenthaltes ist daher nicht zu empfehlen.

### 1.5 4MRGN

Bei gramnegativen Stäbchen, die gegen alle 4 der am häufigsten eingesetzten Antibiotikaklassen resistent sind, stehen nur noch sehr eingeschränkte therapeutische Optionen zur Verfügung. Dementsprechend müssen bei der Betreuung dieser Patienten besondere Hygienemaßnahmen eingehalten werden (6). Auch diese Erreger werden vom Patienten zu meist auf die Intensivstation mitgebracht. Als Risikofaktoren für eine Kolonisation bzw. Infektion mit

Tab. 3 Screening auf 3MRGN

Aufnahmescreening	Kein generelles Aufnahmescreening
Verlaufs-screening	nein
Screening von Kontaktpatienten	nein
Screening Personal	nein

4MRGN gilt neben dem Kontakt mit 4MRGN-positiven Patienten eine kurz zurückliegende Betreuung in medizinischen Einrichtungen in Ländern mit endemischem Auftreten von 4MRGN oder die Behandlung in einem Krankenhaus einer Region mit gehäuftem Vorkommen von 4MRGN für mehr als 3 Tage in den letzten 12 Monaten oder die Behandlung auf einer Intensivstation für mehr als 7 Tage in den letzten 12 Monaten (7).

Das Vorgehen beim Screening auf MRE auf Intensivstationen sollte interdisziplinär in den jeweiligen Kliniken diskutiert, der epidemiologischen Situation angepasst und verbindlich im Hygieneplan festgelegt werden (s. Tab. 4).

Tab. 4 Screening auf 4MRGN

Aufnahmescreening	Risiko-adaptiertes Aufnahmescreening
Verlaufs-screening	nein
Screening von Kontaktpatienten	ja
Screening Personal	Nicht routinemäßig

## Literatur

1. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. Empfehlung zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2007; 50: 1265–1303
2. Robert Koch-Institut (RKI). Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von MRSA in Deutschland. Update 2013/2014. Epidemiologisches Bulletin Nr. 31 vom 03.08.15
3. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen. www.nrz-hygiene.de
4. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2014; 57: 696–732
5. von Baum H, Dettenkofer M, Föll M et al. Consensusempfehlung Baden-Württemberg: Umgang mit MRSA-positivem Personal. Hyg & Medizin 2008; 33: 25–29
6. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2012; 55: 1311–1354
7. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. Ergänzung zu den „Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen“ (2012) im Rahmen der Anpassung an die epidemiologische Situation. Epidemiologisches Bulletin Nr. 21 vom 26.05.14



Prof. Dr. med. Heike von Baum

Medizinstudium und Facharztweiterbildung Universitätsklinikum Heidelberg. Fellowship Department of Internal Medicine, Commonwealth University of Virginia, Richmond, USA. 1996 Anerkennung Fachärztin für Innere Medizin. 2002 Anerkennung Fachärztin für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie. 2003 Anerkennung als Infektiologin (DGI). 2005 Habilitation für das Gebiet Med. Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie, Universität Ulm. Seit 2002 Leiterin der Sektion Klinikhygiene, Universitätsklinikum Ulm. Seit 2011 Mitglied der KRINKO am Robert Koch-Institut.



Dr. med. Martina Furitsch

Studium der Humanmedizin in Ulm mit Abschluss 2007. Anerkennung zur Fachärztin für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie seit 2014. Die Weiterbildung erfolgte am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene in Ulm.

## 2 Ausbruchmanagement bei 4MRGN

Walter Popp

### 2.1 4MRGN

Zu den 4MRGN zählen

- Enterobakterien,
  - *Pseudomonas aeruginosa* und
  - *Acinetobacter baumannii*,
- die gegenüber den vier Antibiotikagruppen
- Acylureidopenicilline,
  - 3./4. Generations-Cephalosporine,
  - Carbapeneme und
  - Fluorchinolone

resistent sind (6). Es handelt sich hierbei um eine an hygienischen Kriterien orientierte Einteilung der KRINKO, die nur in Deutschland verwendet wird. Dabei werden die allermeisten ESBL-Bildner erfasst.

Patienten, die mit 4MRGN kolonisiert oder infiziert sind, müssen grundsätzlich isoliert und mit entsprechenden Schutzmaßnahmen versorgt werden (6).

### 2.2 Ausbruchsprävention



*Das beste Ausbruchmanagement ist die Ausbruchsprävention.*

Die KRINKO (7) empfiehlt, gezielt auf MRGN zu screenen bei Patienten in folgenden Fällen:

- Kontakt zum Gesundheitswesen in Ländern mit endemischem Auftreten von 4MRGN in den letzten 12 Monaten;
- Kontakt zu Patienten, für die eine Besiedlung mit 4MRGN nachgewiesen wurde (Pflege im gleichen Zimmer);
- Patienten mit einem stationären Krankenhausaufenthalt (> 3 Tage) in den zurückliegenden 12 Monaten in einer Region mit erhöhter 4MRGN-Prävalenz.

Pragmatisch empfiehlt die KRINKO, jeden Patienten zu screenen, der in einem ausländischen Krankenhaus war.

Wenn bei einem Patienten ohne derartige Risiken 4MRGN nachgewiesen wird, sollten auch Kontaktpatienten identifiziert und gescreent werden.

Enterobakterien werden üblicherweise durch das rektale Screening erfasst. Falls auch *Pseudomonas* erfasst werden soll, sollten zusätzlich der Respirationstrakt (Rachenabstriche) und gegebenenfalls chronische Wunden untersucht werden. Im Falle von *Acinetobacter baumannii* müssen auch Abstriche aus dem Mund-Rachen-Raum sowie von der Haut gemacht werden (6).

Sanierungsmaßnahmen im Sinne von antiseptischen Waschungen können bei Acinetobacter-Trägerschaft versucht werden (6).

Die Situation für 4MRGN-Träger ist wegen weitgehend fehlender Sanierungsmöglichkeiten nicht „hoffnungslos“, da über die Hälfte der Trägerschaft nach etwa einem halben Jahr nicht mehr besteht und auch danach noch weiter abnimmt (9).

Insbesondere bei Patienten aus dem Ausland muss an eine Trägerschaft mit 4MRGN gedacht werden (s. Abb. 1). Dies gilt in Europa ganz besonders für Personen aus den südlichen Ländern, vor allem Portugal, Italien und Griechenland, insbesondere wenn sie mit dem dortigen Gesundheitswesen Kontakt hatten. Dies gilt ferner für Patienten aus Indien (häufig plastische Chirurgie dort!) sowie aus arabischen Ländern, vor allem Libyen, Syrien, Libanon, ferner auch Irak und Afghanistan.

Diese Patienten sollten bis zum Ausschluss einer MRGN-Besiedlung isoliert werden. Kritisch zu sehen ist daher die Politik mancher Krankenhäuser, gezielt derartige Patienten anzuwerben, weil man sich ökonomische Vorteile davon verspricht. Die Praxis zeigt, dass die Compliance der Patienten oft sehr gering ist und sie sich insbesondere von weiblichem Personal meist wenig sagen lassen.

Auch Mukoviszidose-Patienten tragen häufig resistente Pseudomonaden.

Beim geringsten Verdacht auf 4MRGN müssen die Patienten präemptiv isoliert und mit den entsprechenden Schutzmaßnahmen versorgt werden.

Träger eines 4MRGN sollten unbedingt in der Patientenakte gekennzeichnet werden, sodass sie insbesondere bei erneuter Aufnahme sofort erkannt und isoliert werden können. Diese Kennzeichnung (und Aufhebung der Kennzeichnung) sollte nicht den Stationen oder unterschiedlichen Verantwortlichen überlassen werden, sondern über eine verantwortliche Stelle (z.B. Krankenhaushygiene) erfolgen.

### 2.3 Handeln im Ausbruch

Die Ausbruchs-Definition findet sich in § 6 Abs. 3 Infektionsschutzgesetz (IfSG).

Danach handelt es sich um das gehäufte Auftreten nosokomialer Infektionen, bei denen ein epidemischer Zusammenhang wahrscheinlich ist oder vermutet wird.

Von der KRINKO gibt es eine Empfehlung, wie im Ausbruchsfall vorzugehen ist, dies gilt auch für Ausbrüche mit 4MRGN.

Es gibt Infektionen, bei denen bereits bei Einzelfällen an einen Ausbruch zu denken ist. Dazu zählen beispielsweise Legionellose, Pertussis, Infektion mit

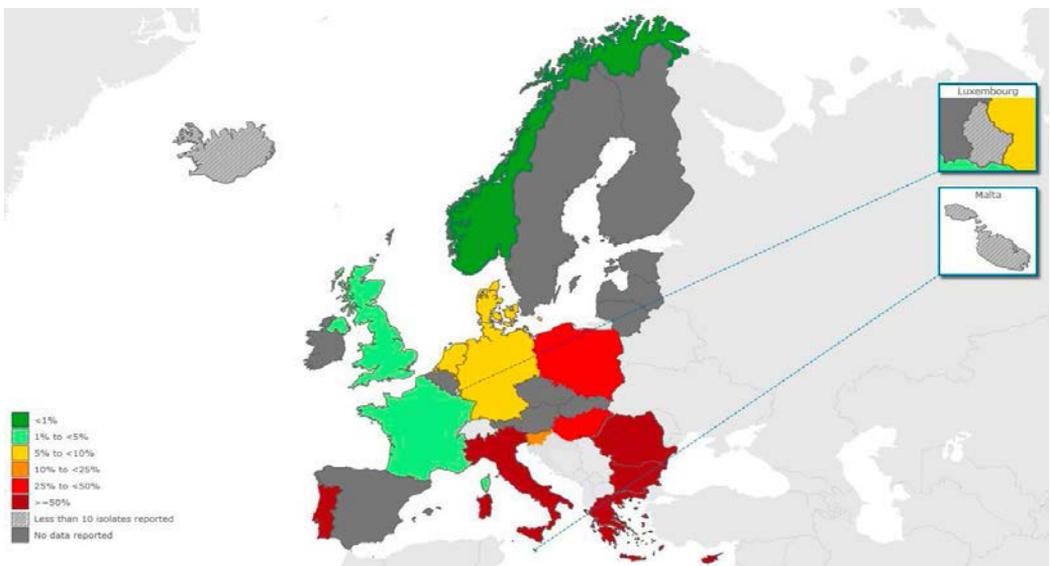


Abb. 1 Acinetobacter spp.-Prozentsatz (%) in invasiven Isolaten (Blut und zerebrospinale Flüssigkeit) mit Resistenz gegen Carbapeneme, EU/EEA, 2012 (3)

Streptococcus pyogenes (Gruppe A), Conjunctivitis epidemica, Scabies und RSV, Influenza.

Im Allgemeinen werden jedoch zwei oder mehr Patienten betroffen sein. Dies trifft auch für 4MRGN zu.

Dabei ist für die Entdeckung eines Ausbruches von 4MRGN mindestens eine zweifache Sicherheit gegeben:

- Zum einen sollte eine Häufung der Mikrobiologie auffallen, in der die ausgehenden Befunde „validiert“ werden.
- Zum zweiten sollte es auf Station im Rahmen der täglichen Sichtung der mikrobiologischen Befunde durch den Stationsarzt auffallen.
- Häufig werden MRE-Befunde auch an die Krankenhaushygiene geleitet, sodass über diese eine dritte Sicherheit der Entdeckung gegeben ist.

Somit sollte ein MRGN-Ausbruch normalerweise spätestens beim dritten oder vierten Fall erkannt werden. Monatlanges Nichterkennen, wie in Bremen, Leipzig oder Maastaad, ist völlig inakzeptabel. In diesen Fällen haben alle drei Kontrollinstanzen versagt, meistens in Verbindung mit weiteren Struktur- und Prozess-Defiziten (4, 2).

Im Universitätsklinikum Leipzig kam es Mitte 2010 zu einem Ausbruch mit einem KPC-2 produzierenden Klebsiella pneumoniae-Stamm, von dem bis April 2013 über 100 Patienten betroffen waren. Im Einzelfall reichte eine einzige Nacht in einem Mehrbettzimmer, das mit einem später KPC-positiv getesteten Patienten belegt war, für eine Erregerübertragung aus. Es wird angenommen, dass der Keim über die Hände des Personals, über Oberflächen (eventuell auch Lagerungskissen, in denen die Erreger ebenfalls gefunden wurden) sowie direkt von Patient zu Patient übertragen wurde. Der Ausbruch wurde monatlang nicht erkannt und erst 2012 wurden adäquate Maßnahmen ergriffen (8, 10).

Nach Feststellung eines Ausbruches empfiehlt die KRINKO (5) folgendes Vorgehen (die nachfolgenden Schritte sind vereinfachend modifiziert gegenüber KRINKO):

### Erster Schritt

Der erste Schritt beinhaltet das Auslöseereignis: Ergeben sich Hinweise auf einen Ausbruch, ist unverzüglich die Krankenhaushygiene zu informieren, die sich vor Ort kundig machen muss. Sie trifft zusammen mit dem Leiter/der Leiterin der Abteilung/Station die Entscheidung, ob ein Ausbruch vorliegt bzw. der Verdacht besteht und ob eine Meldung an das Gesundheitsamt entsprechend § 6 IfSG erfolgen muss.

Der Ärztliche Direktor ist im Falle eines Ausbruches zu informieren. Die folgenden Informationen sollten früh eingeholt werden:

- Welche Infektionen sind aufgetreten?
- Welche Erreger wurden isoliert?
- Welche Patienten sind betroffen?
- Welche räumlichen und zeitlichen Zusammenhänge bestehen?
- Welche Personen sind zusätzlich involviert?
- Welche technischen Systeme bzw. Medien (wie Wasser, Luft, Lebensmittel) kommen als Infektionsquelle in Frage?

### Zweiter Schritt

Im zweiten Schritt wird die aktuelle Situation beurteilt und die Entscheidung getroffen, ob ein Ausbruchmanagement-Team einberufen werden soll. Bei manchen Ausbrüchen liegen Erfahrungen vor, sodass sie gegebenenfalls von der Station zusammen mit der Krankenhaushygiene gemanagt werden können. Dies sind z.B. Ausbrüche von MRSA, Noroviren, Rotaviren oder Adenoviren (infektiöse Konjunktivitis). In diesem Fall wird der Ausbruch von der Station/Abteilung und der Krankenhaushygiene betreut, die mindestens täglich kommunizieren und auch das Ende des Ausbruches feststellen.

Ein derartiger „einfacher“ Umgang mit dem Ausbruch ist im Allgemeinen in folgenden Situationen nicht möglich:

- hohe Zahl von Betroffenen in kurzer Zeit,
- besonders gefährliche Erreger (z.B. EHEC, Tbc, Vogelgrippe, SARS, MRGN),
- kritische Abteilungen, z.B. Neonatologie.

In diesem Fall ist entsprechend Schritt 3 weiter zu verfahren, ebenso wenn ein „einfacher Ausbruch“ durch die üblichen Maßnahmen nicht beendet werden kann.

### Dritter Schritt

Schritt 3 beinhaltet die Einberufung des Ausbruchmanagement-Teams. Dies erfolgt im Allgemeinen durch die Krankenhaushygiene in Abstimmung mit dem Ärztlichen Direktor. Dieser Ad-hoc-Gruppe (Ausbruchmanagement-Team) gehören mindestens die folgenden Personen (oder deren Vertreter) an:

- Ärztlicher Direktor,
- Pflegedirektor(in),
- Krankenhaushygiene,
- Mikrobiologie/Virologie,
- Pressestelle,
- Gesundheitsamt,

- Reinigungsdienst,
- ggfs. Hygienebeauftragte, Betriebsarzt, Apotheke, Transportdienst, Funktionsabteilungen, Feuerwehr (Rettungsdienst).

Bei uns hat sich die Öffnung der Ad-hoc-Gruppe für alle Betroffenen (z.B. Röntgen, Physiotherapie) bewährt, da es ein umfassendes Informieren aller Beteiligten und auch die Erfassung aller möglichen Fragestellungen gewährleistet. Ferner reduziert es die Anzahl von in der Beantwortung zeitaufwendigen Nachfragen.

Die ad-hoc-Gruppe tagt am Anfang täglich, im weiteren Verlauf können auch längere Abstände gewählt werden. Die Sitzungen werden protokolliert und die Protokolle zeitnah versandt, d. h. spätestens am folgenden Morgen.

Es hat sich bewährt, eine Liste der betroffenen Stationen, Patienten und relevanten Daten zu führen, die täglich aktualisiert und referiert wird.

#### *Vierter Schritt*

In einem vierten Schritt werden dann oft weitere Ermittlungen vor Ort und eine Festlegung des Handlungsbedarfs erforderlich. Weitere Vor-Ort-Erhebungen werden meist durch die Krankenhaushygiene erfolgen und umfassen z.B. folgende Fragestellungen:

- Gab es Abweichungen von festgelegten Hygieneregeln?
- Wie ist die bauliche Situation?
- Wie ist die Reinigungsqualität?
- Gibt es Probleme in der Aufbereitung von Medizinprodukten?

#### *Fünfter Schritt*

Basierend auf diesen Erkenntnissen werden Interventionsmaßnahmen festgelegt und ggf. im Ausbruchmanagement-Team besprochen. Dazu können zählen:

- Information und Schulung des Personals,
- gezielte Desinfektionsmaßnahmen,
- Isolierung betroffener Patienten,
- vorübergehende Schließung von Abteilungen oder Stationen.

Die beschlossenen Maßnahmen und ihre Umsetzung werden protokolliert.

#### *Sechster Schritt*

In einem weiteren, sechsten Schritt wird versucht, die Infektionsquelle zu ermitteln (Ursachenfin-

dung). Dabei können folgende Maßnahmen hilfreich sein:

- eine ausführliche krankenhaushygienische Ortsbegehung,
- eine detaillierte Überprüfung von Handlungsabläufen,
- hygienisch-mikrobiologische Untersuchungen.

Zur Aufdeckung von Infektketten können mikrobiologische Probenahmen

- von nicht unmittelbar betroffenen Patienten,
- von Personal,
- von Wasser, Luft, Lebensmitteln, Arzneimitteln,
- von Handkontaktstellen des Umfeldes, medizinisch-technischen Geräten und anderen Medizinprodukten

notwendig sein.

Nachgewiesene Krankheitserreger sollten für weitergehende Analysen asserviert werden.

Alle Ermittlungen und Befunde werden laufend bewertet und sollen zu einer abschließenden Bewertung führen.

Insbesondere die Schritte 4 bis 6 lassen sich oft nicht streng voneinander trennen und überlappen sich meistens erheblich.

Insbesondere bei Acinetobacter-Ausbrüchen muss daran gedacht werden, dass die Keime lange auf Oberflächen überleben können, sodass es bei ungenügender Reinigung auch nach Monaten wieder zur Verbreitung kommen kann.

Im Ausbruchsfall können Umgebungsuntersuchungen wesentliche Hinweise liefern. In Abbildung 2 ist beispielhaft das Ergebnismuster bei einem MRSA-Ausbruch vor einigen Jahren zu sehen. Dass in einem Zimmer, in dem ein MRSA-Patient liegt, auch MRSA auf Oberflächen gefunden wird, ist nicht verwunderlich. Dass allerdings MRSA auch auf Oberflächen in anderen Zimmern nachgewiesen wurde, belegt, dass Fehlverhalten von Personal vorliegt.

Nach neueren Mitteilungen ist als Quelle von Übertragungen immer auch an Endoskope zu denken (1).

Ebenfalls konnten wir in 20% der Fälle in den Spülräumen von Toiletten, die von MRGN-Patienten genutzt werden, MRGN nachweisen.

Ferner finden sich MRGN häufig auch in Siphons, Ausgüssen und Dialyse-Abflüssen auf Intensivstationen (eigene unveröffentlichte Daten).

#### *Letzter, siebter Schritt*

Der letzte Schritt umfasst das Ende des Ausbruchmanagements sowie möglichst auch eine Evaluierung.

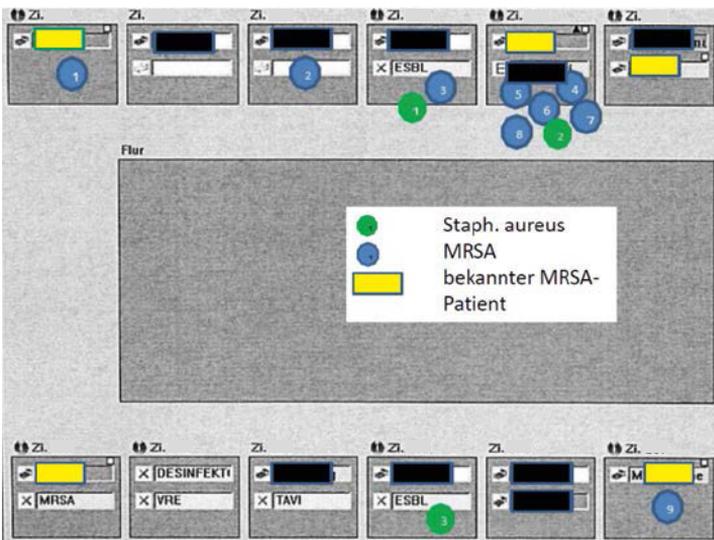


Abb. 2 MRSA-Ausbruch mit Nachweis von MRSA auch in Zimmern ohne MRSA-Patient – Hinweis auf Personal-Fehler

Vom Ausbruchmanagement-Team wird das Ende des Ausbruches festgestellt.

Eine rückblickende Analyse des Ausbruches mit schriftlicher Dokumentation sollte erfolgen. Verantwortlich wird dies durchgeführt von der betroffenen Abteilung oder der Krankenhaushygiene. Dabei ist insbesondere Wert zu legen auf Folgerungen für künftige Ereignisse, die gegebenenfalls umgesetzt werden müssen.

Die Erfahrungen mit Ausbrüchen von 4MRGN zeigen, dass **folgende Maßnahmen extrem wichtig** sind (10, 12, eigene Erfahrungen):

- extrem hohe Compliance bei der Händehygiene
- rigorose und kontrollierte Barrieremaßnahmen
- separate Isolierung von 4MRGN-positiven Patienten und 4MRGN-Kontaktpatienten
- Kohortierung nur, wenn eindeutig der gleiche Keim vorliegt und sonst keine weiteren MRGN
- keine Verlegungen betroffener Patienten in andere Abteilungen
- Typisierung der Isolate oder zumindest Verwahrung für den Fall einer späteren Typisierung
- möglichst patientenbezogene Pflege. Auf keinen Fall Pflege von 4MRGN und Nicht-4MRGN durch die gleiche Person
- Gegebenenfalls muss zusätzliches Personal eingesetzt werden.
- Optimierung der Antibiotika-Gabe
- Screening aller Patienten auf Stationen, die betroffen waren/sind, in regelmäßigen Abständen, mindestens wöchentlich

- regelmäßige und sicher qualifizierte desinfizierende Reinigung, wobei wegen der sicheren Wirksamkeit Aldehyde oder Sauerstoffabspalter eingesetzt werden sollten
- Falls zur Flächendesinfektion Tuchspendersysteme benutzt werden und Eimer, Deckel usw. wiederbenutzt werden, sollte die Nutzung eingestellt und auf herkömmliche Eimer mit Einmallappen umgestellt werden. Die Handschuhe des Reinigungspersonals müssen nach jedem Zimmer verworfen werden.
- anfangs tägliche Beobachtungen der Krankenhaushygiene auf der Station. Gegebenenfalls Schulungen je nach beobachteten Defiziten. Auch Nicht-Stationpersonal wie Physiotherapie, Röntgenpersonal, Reinigerinnen, Besucher, „Grüne Damen“ usw. beobachten.
- Schlussdesinfektion gegebenenfalls mehrfach. Wir machen in diesen Fällen eine dreifache Desinfektion mit desinfizierender Reinigung in RKI-Konzentration, Wasserstoffperoxid-Verneblung und abschließender desinfizierender Reinigung mit VAH-Konzentration.

» Wenn konsequent Maßnahmen ergriffen und umgesetzt werden, sollte jeder Ausbruch innerhalb von längstens vier Wochen beendet sein.

## Literatur

1. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Hinweis des BfArM und des RKI zu komplex aufgebauten Endoskopen (Duodenoskope), deren Aufbereitung und damit verbundene Infektionsrisiken. 2015. [http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Medizinprodukte/DE/bfarm\\_rki\\_aufbereitung\\_endoskop.html](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Medizinprodukte/DE/bfarm_rki_aufbereitung_endoskop.html) (Zugriff am 28.07.2015)
2. Bremische Bürgerschaft. Bericht des Untersuchungsausschusses Aufklärung der Umstände der Infektionswelle und der Todesfälle von frühgeborenen Kindern auf der neonatologischen Intensivstation im Klinikum Bremen Mitte sowie der damit in Zusammenhang stehenden mutmaßlichen Missachtung von Vorschriften der Krankenhaushygiene, der Nichtbeachtung von Meldevorschriften sowie struktureller, personeller und organisatorischer Mängel hinsichtlich der Einhaltung von Hygienevorschriften und Notwendigkeiten und Möglichkeiten von Verbesserungen in diesem Bereich. Drucksache 18/677. 29.11.2012
3. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Annual epidemiological report. Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections. 2014. [http://ecdc.europa.eu/en/publications/\\_layouts/forms/Publication\\_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1292](http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1292) (Zugriff am 28.07.2015)
4. Externe Untersuchungskommission des Maasstad Krankenhauses: Untersuchung zur Ursache des Ausbruchs des Klebsiella Oxa-48 Bakteriums im Maasstad Krankenhaus in Rotterdam. 29. März 2012. Übersetzung des niederländischen Originalberichts (z.B. auf [www.uk-essen.de/krankenhaushygiene](http://www.uk-essen.de/krankenhaushygiene))
5. KRINKO. Ausbruchmanagement und strukturiertes Vorgehen bei gehäuftem Auftreten nosokomialer Infektionen. Bundesgesundhbl 2002; 45: 180–186
6. KRINKO. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Bundesgesundhbl 2012; 55: 1311–1354
7. KRINKO. Ergänzung zu den „Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen“ (2012) im Rahmen der Anpassung an die epidemiologische Lage. Epidem Bull, 2014; 21: 183–184
8. Lübbert C, Lippmann N, Rodloff AC. Hochresistente Enterobakterien. Systematisches Screening ist notwendig. Dt Ärztebl 2013; 110: A2206–2207
9. Lübbert C, Lippmann N, Busch T et al. Long-term carriage of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-2-producing K pneumoniae after a large single-center outbreak in Germany. Am J Infect Control 2014; 42: 376–380
10. Lübbert C. Epidemiologie, Klinik, Ausbruchs- und Therapiemanagement von Krankenhausinfektionen durch Carbapenemase bildende Klebsiella pneumoniae und Toxin bildende Stämme von Clostridium difficile. Habilitationsschrift. Leipzig 2015
11. Ridolfo AL, Rimoldi SG, Pagani C et al. Diffusion and transmission of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in the medical and surgical wards of a university hospital in Milan, Italy. J Infect Publ Health 2015; JIPH-444
12. Steinmann J, Kaase M, Gatermann S et al. Outbreak due to a Klebsiella pneumoniae strain harbouring KPC-2 and VIM-1 in a German university hospital, July 2010 to January 2011. Euro Surveill 2011; 16(33). pii: 19944



Prof. Dr. med. Walter Popp

Facharzt für Innere Medizin, Arbeitsmedizin, Hygiene. Studium der Humanmedizin an der RWTH Aachen. Danach Grundwehrdienst als Stabsarzt in Düsseldorf. 1983 bis 1989 interdisziplinäre Weiterbildung am Knappschafts-Krankenhaus Bochum-Langendreer. Arbeitsmedizinische Weiterbildung am Institut für Hygiene und Arbeitsmedizin des Universitätsklinikums Essen ab 1989, Habilitation in Arbeitsmedizin. Danach Weiterbildung zum Arzt für Hygiene. Ab 1999 Krankenhaushygieniker des Universitätsklinikums Essen. Ab September 2015 tätig beim Labor Eberhard (HyKoMed) in Dortmund. Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene (DGKH), Board member von EUNETIPS (European network to promote infection prevention for patient safety).

# 3 Prävention von Antibiotikaresistenzen in Deutschland und den Niederlanden

Alex W. Friedrich

## 3.1 Antibiotikaresistenz: Herausforderung für die Medizin

Unsere hochentwickelte Medizin der Intensivtherapie, Chirurgie, Onkologie und der Transplantationen wäre ohne den Einsatz wirksamer Antibiotika nicht möglich. Eine Welt ohne wirksame Antibiotika hätte dramatische Folgen bei zeitgleich zudem noch alternder Bevölkerung.

In den vergangenen Jahren hat daher das Thema Antibiotikaresistenzen und deren Prävention zunehmend an Bedeutung gewonnen. Der Bericht von O'Neill (1) veranschaulicht, dass bei unverändertem Bewusstsein im Umgang mit besonders resistenten Mikroorganismen (BRMO) in den kommenden Jahrzehnten die zusätzlichen Todesfälle durch nicht mehr behandelbare Infektionen höher sein könnten als bei Tumorerkrankungen.

Im Vordergrund stehen heute die „Big5“ multi-resistenter Erreger (MRSA, VRE, 3MRGN, 4MRGN, C. difficile), die sich weltweit in Einrichtungen des Gesundheitswesens verbreiten. Diese Erreger haben folgende Gemeinsamkeiten:

- Sie verursachen bei Patienten Behandlungs-assoziierte Infektionen (häufig auch einfach Krankenhausinfektionen genannt, auch wenn diese

auch in anderen Gesundheitseinrichtungen wie z.B. Pflegeheimen und Rehabilitation auftreten können).

- Sie sind aufgrund der Antibiotikaresistenz nur stark eingeschränkt behandelbar.
- Durch Antibiotikaselektionsdruck bei Trägern und Kontaktpersonen können diese Erreger leichter von Patient zu Patient übertragen werden.
- Sie sind trotz Standardhygienemaßnahmen in Gesundheitseinrichtungen von Patient zu Patient übertragbar.
- Zur Vermeidung der Übertragung sind daher erweiterte Hygienemaßnahmen erforderlich.
- Die Entscheidung, wann welche erweiterten Maßnahmen umgesetzt werden müssen, basiert auf der Identifizierung von Trägern.
- Die Durchführung von mikrobiologischer Diagnostik und vor allem von mikrobiologischen Vorsorgeuntersuchungen (d.h. Screenings) ist daher in Bezug auf diese Erreger eine wichtige präventive Maßnahme zur Erkennung von Trägern. Erst damit können adäquate Maßnahmen vor Auftreten der ersten Infektion bei Patienten getroffen werden.

### 3.2 MRSA: von Fehlern lernen

In den 90er-Jahren kam es in vielen europäischen Ländern und den USA zu einer massiven Zunahme von MRSA. In Großbritannien, Frankreich und vielen südeuropäischen Ländern waren um das Jahr 2000 30–50% aller lebensbedrohlichen *S. aureus*-Infektionen durch MRSA verursacht. Die höchste Rate, die in Deutschland gemessen wurde, lag bei rund 24%. Im Gegensatz hierzu lag in den Niederlanden, Skandinavien und Island die MRSA-Rate mehr oder weniger dauerhaft bei 1–3% (2). Untersuchungen aus den Jahren 2009/2010 konnten zeigen, dass im direkten grenzübergreifenden Vergleich zwischen den Niederlanden und dem vergleichbar großen Nordrhein-Westfalen in NRW 32-mal mehr Menschen pro 1 Mio. Einwohner an einer MRSA-Sepsis erkrankten als in den Niederlanden (3).

Die Tatsache, dass einige Länder so niedrige MRSA-Raten hatten, erhöhte europaweit das Bewusstsein für die Prävention von MRSA-Infektionen. In Großbritannien wurden ein Public reporting für MRSA-Zahlen aller Krankenhäuser (4) und ein MRSA-Screening eingeführt. Zeitgleich wurde durch verstärkte Einstellung von sogenannten „matrons“ dafür gesorgt, dass die Compliance zur Umsetzung der Maßnahmen (z.B. Händehygiene) verbessert wurde. In Frankreich und Österreich wurde neben der Händehygiene auch eine Verbesserung des Einsatzes von Antibiotika forciert. In Frankreich wurde mittels der Öffentlichkeitskampagne „Les antibiotiques, c'est pas automatique“ auch die Allgemeinbevölkerung in die Aufklärung miteinbezogen, mit dem Ziel, dass Patienten kritisch in Bezug auf den Einsatz von Antibiotika werden sollten.

### 3.3 MRSA in Deutschland

In Deutschland nimmt die MRSA-Rate seit einigen Jahren nicht mehr zu, in manchen Regionen nimmt sie sogar deutlich ab. Aktuell ist sie in den international vergleichbaren Studien auf 12% gesunken (s. Abb. 1) (2). Dem Erfolg kann nicht eine einzelne Maßnahme zugeschrieben werden. Aufgrund der Struktur Deutschlands wurden parallel in verschiedenen Regionen unterschiedliche Maßnahmen etabliert. Einerseits durch die Messung des Ausmaßes des MRSA-Problems durch Etablierung einer MRSA-Surveillance (MRSA-KISS) (5), die seit dem Jahr 2009 durch die flächendeckende Meldepflicht zu MRSA in Blut und Liquor und seit 2010 durch das Programm Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) (6, 7) er-

gänzt wurde, und andererseits insbesondere durch bekannte Kampagnen wie die „Aktion Saubere Hände“. Letztendlich hat die Etablierung von regionalen MRSA/MRE-Netzwerken die flächendeckende Implementierung von Maßnahmen gefördert und nachhaltige Strukturen zur Prävention von MRSA-Infektionen geschaffen.

### 3.4 Regionale Netzwerkbildung

Die regionale Netzwerkbildung ist in der deutsch-niederländischen Grenzregion in den Jahren 2005–2009 im Rahmen mehrerer von der EU, den Ländern NRW und Niedersachsen, den niederländischen Grenzprovinzen (EUREGIO MRSA-net, EurSafety Health-net) und auch dem BMG (MRE-Netzwerke Nordwest) geförderten Pilotprojekte entwickelt (8, 9, 10) worden. Mittlerweile sind in Deutschland und den Niederlanden mehr als 100 regionale Netzwerke entstanden, die das in der EUREGIO entwickelte Prinzip – mit eigenen regionalen Schwerpunkten – weiterentwickelt haben. Informationen zu den Netzwerken in Deutschland finden sich auf der Webseite des Robert Koch-Instituts, das zusammen mit den Landesgesundheitsbehörden eine koordinierende und informierende Rolle einnimmt. Das Grundprinzip der regionalen Netzwerke ist es, die zahlreichen Akteure in der Patientenversorgung (sowohl Krankenhäuser, Arztpraxen, Rehakliniken, Pflegeheime), miteinander zu synchronisieren. Das ist erforderlich, weil MRSA-Patienten wochen-, monate-, manchmal jahrelang auf unterschiedliche Art und Weise entlang ihres Weges durch das Gesundheitswesen behandelt und beraten werden müssen. Durch Schnittstellenbrüche kam es vor Einführung aktiver regionaler Netzwerke zu keiner adäquaten Weiterbehandlung und -begleitung der MRSA-Patienten und somit zu einem „Drehtür-Effekt“, bei dem Patienten mit MRSA entlassen und Wochen oder Monate später in demselben oder einem anderen Krankenhaus wieder mit MRSA aufgenommen wurden. Da der MRSA-Status bei Aufnahme nicht bekannt war, kam es während des neuen stationären Aufenthaltes zu erneuten Übertragungen von MRSA auf Mitpatienten. Der MRSA-Träger selbst hatte bei Auftreten einer Infektion (z.B. postoperative Wundinfektion) eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass diese dann durch den MRSA verursacht war. In Krankenhäuser, die nicht aktiv an regionalen Netzwerken teilnehmen, ist die Situation wahrscheinlich immer noch unverändert.

Im Rahmen der regionalen Netzwerkbildung begannen die Krankenhäuser, durch Prävalenzscree-

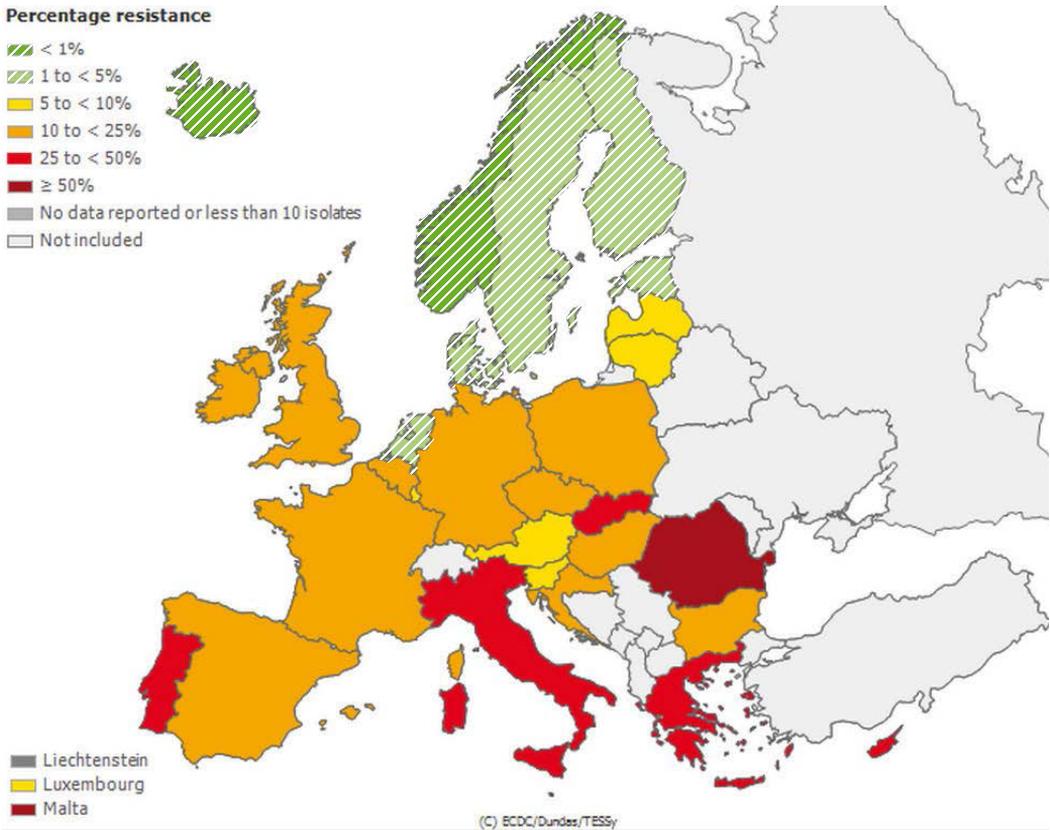


Abb. 1 Anteil von MRSA an *S. aureus*-Blutkulturen in Europa (this report has been generated from data submitted to TESSy, The European Surveillance System on 2015–09–27. It reflects the state of submissions in TESSy as of 2015–09–27 at 13:30. See more at: [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/map\\_reports.aspx#sthash.hiMBNU1m.dpuf](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx#sthash.hiMBNU1m.dpuf))

nings systematisch die Anzahl der MRSA-Träger unter ihren Patienten zu entdecken. Zu ihrer Überraschung waren lediglich 1–2% der Patienten positiv (10). Die Furcht, massenhaft Patienten isolieren zu müssen, war unbegründet. Die Empfehlung war, die eigenen MRSA-Risikopatienten zu identifizieren und sich zu fragen, wie viele MRSA-Patienten man anhand der bisherigen Standardkriterien eines Hauses nicht gefunden hätte, und die eigene Risikodefinition so anzupassen, dass die Mehrheit der MRSA gefunden werden kann. Seitdem ist der Drehtüreffekt durchbrochen; MRSA-Patienten werden bei Aufnahme gescreent und entdeckt, werden aufgeklärt und während ihrer Behandlung davor geschützt, im Falle einer Infektion mit Antibiotika behandelt zu werden, die unwirksam gegenüber MRSA sind. Zudem werden Mitpatienten vor Neubesiedlung mit MRSA

geschützt. MRSA-Patienten werden bei Entlassung an den weiterbehandelnden Hausarzt übergeben und Hausärzte wurden durch strukturierte Weiterbildungsmaßnahmen der Kassenärztlichen Vereinigungen und Schaffung von entsprechender Leistungsvergütung auf die Weiterbehandlung vorbereitet. MRSA-Patienten werden nicht mehr mit Vollschutz im Krankentransport nach Hause gefahren und im Pflegeheim werden MRSA-Patienten nicht mehr isoliert gepflegt und dürfen ihr Zimmer selbstverständlich verlassen, da nicht sie den MRSA verbreiten, sondern erst mit der Pflege der Patienten über die Hände des Personals MRSA verbreitet wird. Im Rahmen der regionalen Netzwerke werden MRSA-Patienten nun auch im richtigen Zeitfenster gegen MRSA behandelt, wenn keine sanierungshemmenden Faktoren (chronische Wunden, Katheter, PEG)

vorliegen. Die Form der Dekolonisierungsbehandlung wird abhängig von den sanierungshemmenden Faktoren angepasst in einfache, erweiterte oder komplexe Dekolonisierung, wobei in der normalen Arztpraxis fast ausschließlich einfache und erweiterte Dekolonisierungen (topisch, ggf. mit Wechsel Katheter), komplexe Sanierungsbehandlungen (topische und systemische Antibiotika) dagegen meist in spezialisierten MRSA-Ambulanzen durchgeführt werden.

Der wichtigste Schritt ist daher das Screening bei stationärer Aufnahme. In der Euregio konnte gezeigt werden, dass die Krankenhäuser im Rahmen der konzentrierten Netzwerkaktivität innerhalb von 4 Jahren die im Krankenhaus erworbenen MRSA-Infektionen um 41% senken konnten (11). Krankenhäuser, die diesem Prinzip folgen, schützen ihre Patienten, haben es jedoch mit dem klassischen MRSA-Präventionsparadox zu tun: Wer nach MRSA sucht, findet mehr Träger, hat aber später weniger Probleme (sprich

MRSA-Infektionen). Man braucht einen langen Atem.

### 3.5 Grenzübergreifende Forschung

Im Rahmen der deutsch-niederländischen Zusammenarbeit sind verschiedene Projekte entstanden, die den Schutz der Patienten vor Infektionen durch Antibiotika-resistente Erreger verbessern, damit die Qualität der Versorgung auf beiden Seiten der Grenze auf vergleichbares Niveau gebracht und letztendlich eine grenzüberschreitende Patientenversorgung sicher und damit möglich gemacht wird.

EurSafety Health-net ([www.eursafety.eu](http://www.eursafety.eu)) hat die Erfolge des Vorläuferprojektes EUREGIO MRSA-net Twente/Münsterland ([www.mrsa-net.org](http://www.mrsa-net.org)) entlang der Grenze ausweiten können (s. Abb. 2). Durch vergleichende mikrobiologische und krankenhaushygiene Studien wurden Strukturvergleiche mög-

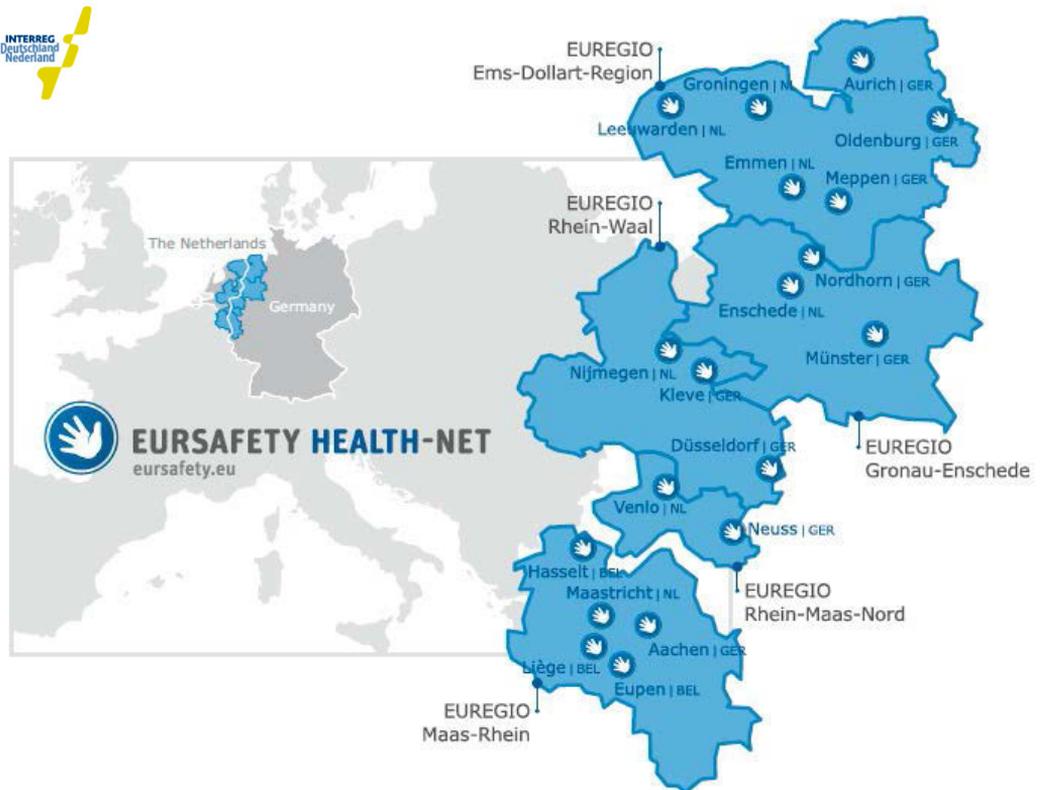


Abb. 2 Projektgebiet der deutsch-niederländischen Initiative EurSafety Health-net

Tab. 1 Strukturunterschiede im Gesundheitswesen zwischen der deutschen und niederländischen Grenzregion Gronau-Enschede und Ems-Dollart

Parameter	Euregio-NL	Euregio-DE
Einwohner	3,6 Mio.	2,8 Mio.
Akutkrankenhäuser (Betten)	22 (10.813)	69 (17.839)
Betten pro 1.000 Einwohner	3,3	6,1
Arztpraxen pro 1.000 Einwohner	0,44	1,5
Fachärzte für klin. Mikrobiologie/Krankenhaushygiene pro 1.000 Betten	37 (3,6)	17 (1,0)
Krankenhäuser mit hauptamtlichen Fachärzten für klin. Mikrobiologie/Krankenhaushygiene	95%	3%

lich. In Bezug auf Antibiotikaresistenzen ist dabei von Bedeutung, dass vor allem deutliche Unterschiede in der Struktur der Versorgung und bei der Vorhaltung von Expertise zu klinischer Mikrobiologie und Krankenhaushygiene in fast allen Akutkrankenhäusern das wichtigste Unterscheidungsmerkmal zwischen dem deutschen und dem niederländischen Gesundheitssystem ist (s. Tab. 1). Krankenhaushygiene, mikrobiologische Diagnostik/Screening und rationale Antibiotikatherapie stehen und fallen letztendlich mit der Einbindung von solchen Experten in die Patientenversorgung, in jedem Krankenhaus, jeden Tag (12). Die euregionale Forschung unter Nutzung modernster Typisierungstechnologie hat zudem die Grundlagen zur Bildung regionaler Netzwerke geschaffen (13). Auf Grundlage dieser Netzwerkanalyse ist die Evidenz-basierte Vernetzung der regionalen Einrichtungen im Gesundheitswesen (wie Krankenhäuser, Pflegeheime, Rehakliniken und Arztpraxen) möglich, die durch Erlangung eines EurSafety Qualitäts- und Transparenzsiegels sichtbar gemacht wird. 117 Krankenhäuser und mehr als 400 Pflegeheime des Euregio-Gebiets haben ein, manche sogar schon zwei bzw. drei Siegel erhalten. Damit zeigen diese Krankenhäuser, Rehakliniken und Pflegeheime, dass sie alles in ihrer Macht stehende tun, um die Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen zu verhindern. Auch andere Regionen sind auf dem Weg dorthin.

EurSafety Health-net hat damit in der Grenzregion zur Öffnung der Grenzen für eine sichere Gesundheitsversorgung beigetragen. Der Qualitätsstandard, der in der Grenzregion entsteht, hat zudem positiven Einfluss auf die Krankenhäuser in Regionen, die weiter weg liegen.

Dies ermöglicht aber heute auch Chancen für die Schaffung eines nachhaltigen gemeinsamen ge-

sundheitsökonomischen Raums im Grenzgebiet. Ziel ist es, den Infektionsschutz durch Zusammenarbeit über die deutsch-niederländische Grenze hinweg zu stärken. Die Zusammenarbeit wird sich in Zukunft jedoch auch auf die Bereiche der Human- und Tiermedizin bzw. Öffentlichen Einrichtungen und privaten Unternehmen erstrecken müssen, um in einem ko-kreativen Ansatz innovative Lösungen zur Stärkung des Infektionsschutzes zu entwickeln. Hauptnutznießer dieser Projekte bleiben die Patienten, denn es geht darum, den Schutz vor Infektionen mit Antibiotika-resistenten Erregern weiter zu erhöhen.

### 3.6 Herausforderung Carbapenem-Resistenz

Trotz aller Erfolge in Bezug auf MRSA kommt es seit einigen Jahren zu einer Ausbreitung von multiresistenten oder sogar panresistenten Gram-negativen Erregern (abgekürzt 4MRGN). Durch die Ausbreitung von multiresistenten 3MRGN (s. Abb. 3) steigt durch Einsatz von Breitbandantibiotika wie Carbapenemen die Wahrscheinlichkeit der Verbreitung von noch resistenteren Erregern (4MRGN). Zu den 4MRGN werden Carbapenem-resistente *Klebsiella pneumoniae*, Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii* und andere Carbapenem-resistente Bakterien gezählt. Bekannt wurden sie durch Ausbrüche in Krankenhäusern u. a. in Bremen, Rotterdam, Leipzig und Kiel. Wie vor 20 Jahren bei MRSA zeigen die europäischen Daten wiederum deutlich Unterschiede zwischen den Ländern in Europa. Während in Skandinavien, Island und den Niederlanden 4MRGN bisher sehr selten vorkommen, haben sie sich in Südeuropa und 4MRGN *Acinetobacter baumannii* (CRAB) offenbar auch bereits in Deutschland überregional ausgebreitet

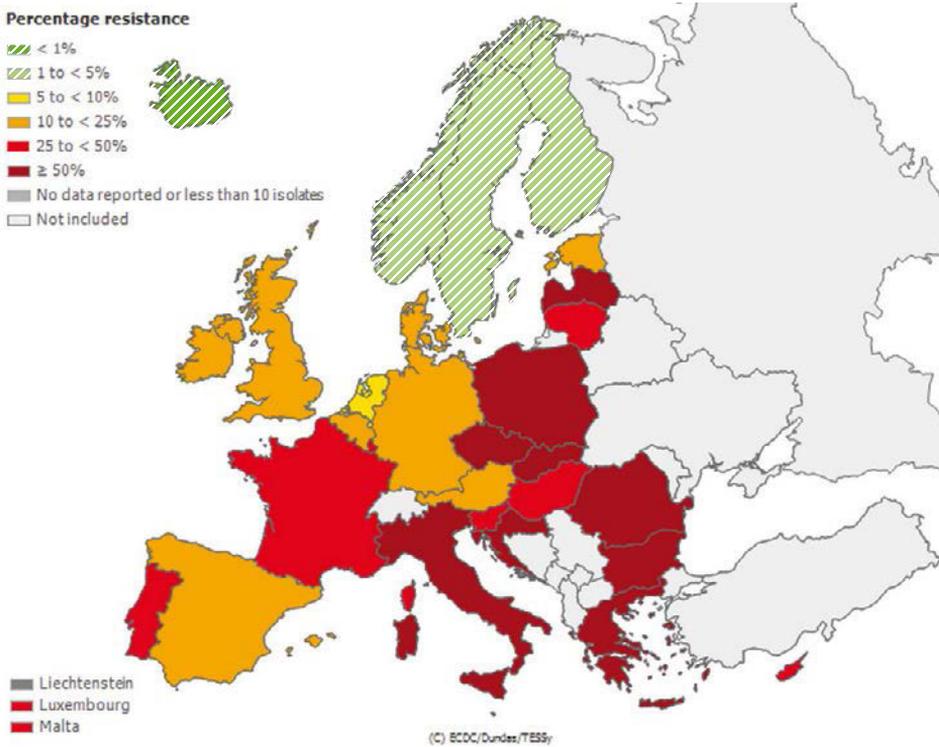


Abb. 3 Anteil von multiresistenten (nicht CRE) *Klebsiella pneumoniae* an allen *Klebsiella pneumoniae* in Blutkulturen (this report has been generated from data submitted to TESSy, The European Surveillance System on 2015-09-27. It reflects the state of submissions in TESSy as of 2015-09-27 at 13:30. See more at: [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/map\\_reports.aspx#sthash.LgW2xTaB.dpuf](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx#sthash.LgW2xTaB.dpuf))

(14). Während hingegen der Anteil von multiresistenten *Klebsiella pneumoniae* momentan in vielen Ländern Europas bereits deutlich erhöht ist (s. Abb. 3), ist der Anteil von Carbapenem-resistenten *Klebsiella pneumoniae* noch auf Südeuropa begrenzt (s. Abb. 4). Ohne adäquate Gegenmaßnahmen ist es wohl nur eine Frage der Zeit, bis sich die CRE auch in anderen Ländern ausbreiten werden. Der Umgang mit 3/4MRGN ist in den Niederlanden und Deutschland vergleichbar, unterscheidet sich dennoch in einigen Punkten, u. a. bei der Definition von Multiresistenz, der Screeningindikation, speziellen Hygienemaßnahmen (z. B. isolierte Pflege auf Normalstation) sowie dem Case tracing von Trägern (15).

In seinem Buch „Das Ende der Antibiotika“ beschreibt der niederländische Autor Rinke van den Brink detailliert die Ausbrüche der vergangenen Jahren in Deutschland und den Niederlanden und die Konsequenzen für Patienten, aber auch für die betroffenen Krankenhäuser (16).

Eine weitere unkontrollierte Ausbreitung von 4MRGN hätte zur Folge, dass die Behandlung von Krankenhausinfektionen, wie Infektionen nach einer Operation, Lungenentzündungen und Blutvergiftungen auf Intensivstationen, aber auch Harnwegsinfektionen im Krankenhaus und sogar zu Hause nicht mehr adäquat behandelbar wären. Einfache Infektionen könnten lebensgefährlich werden, die uns bekannte Form der medizinischen Behandlung würde sich deutlich verändern. Zudem ist mehr Forschung erforderlich, um den Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Antibiotika in der Tiermedizin und Landwirtschaft und dem Auftreten von Antibiotikaresistenzen zu verstehen. Anders als bei den LA-MRSA und einigen 3MRGN (*E. coli*) scheint bisher kein direkter Zusammenhang zwischen Einsatz von Antibiotika in der Landwirtschaft und der Verbreitung von 4MRGN beschrieben zu sein. Dies ist jedoch eine Frage der Zeit, wenn der Einsatz von Antibiotika nicht grundsätzlich überdacht wird. Indirekt be-

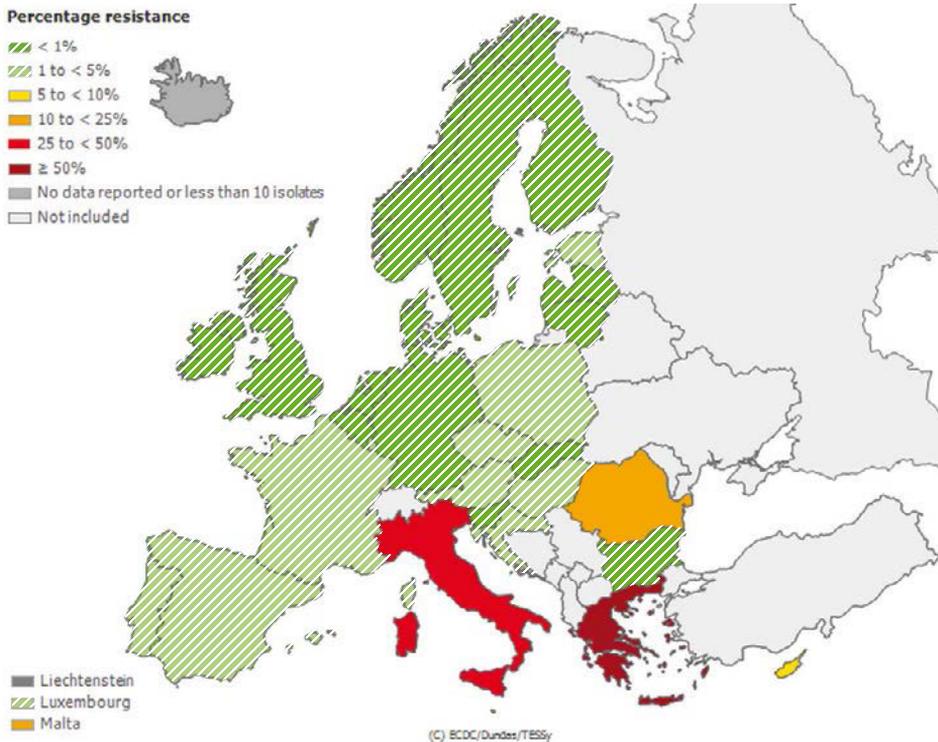


Abb. 4 Anteil von Carbapenem-resistenten *Klebsiella pneumoniae* an allen *Klebsiella pneumoniae*-Isolaten in Blutkulturen aus dem Jahr 2013 (this report has been generated from data submitted to TESSy, The European Surveillance System on 2015-10-05. It reflects the state of submissions in TESSy as of 2015-10-05 at 16:31. See more at: [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/map\\_reports.aspx#sthash.qClwCx50.dpuf](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx#sthash.qClwCx50.dpuf))

steht selbstverständlich durch die Ausbreitung 3MRGN *E. coli* in der Bevölkerung ein deutlicher Selektionsdruck für die Ausbreitung von 4MRGN. Der genaue Zusammenhang muss im Rahmen von One-Health-Forschungsprogrammen noch analysiert werden.

Im Rahmen des EU-Vorsitzes der Niederlande im ersten Semester 2016 wird das Thema Antibiotikaresistenzen – so wie auch beim G7 2015 in Deutschland – ein besonderer Schwerpunkt sein (16). Die niederländischen Berufsgruppen, die für die Prävention von Antibiotikaresistenzen verantwortlich sind (Ärzte für klinische Mikrobiologie/Krankenhaushygieniker, Infektiologen, Hygienefachkräfte, Apotheker, ÖGD u. a.), haben sich zum Ziel gesetzt, das Auftreten von endemischen CRE-Infektionen zu verhindern. Das Programm „Niederlande CRE-frei bis 2025“ fasst die Maßnahmen zusammen, die umgesetzt werden sollen, um das Land frei von eigenen CRE-Infektionen zu halten. Ob dies gelingt, hängt von

vielen Faktoren ab. Eines ist jedoch sicher: Die interdisziplinäre Zielsetzung und Zusammenarbeit ist bereits heute ein erster Erfolg und Grundvoraussetzung zum Erreichen des Ziels.

Diese konzertierte Aktion ist aus dem Bewusstsein heraus entstanden, dass die Prävention von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Tiermedizin zweifellos für den Erhalt einer optimalen Behandlung von Infektionen erforderlich ist. Sie ist damit wichtiger Faktor für den Erhalt unserer Gesundheit, aber auch unserer internationalen Mobilität und darüber hinaus auch betriebs- und volkswirtschaftlich von Bedeutung. Die Eindämmung von Antibiotikaresistenzen ist systemrelevant und letzten Endes nur durch gesamtgesellschaftliche Anstrengung möglich.

## Literatur

1. O'Neill et al. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Future Health and Wealth of Nations. 2014. [http://amr-review.org/sites/default/files/RARJ2810\\_Review\\_Launch\\_Paper\\_09.12.14\\_WEB\\_OUTLINED.pdf](http://amr-review.org/sites/default/files/RARJ2810_Review_Launch_Paper_09.12.14_WEB_OUTLINED.pdf) (Zugriff am 30.09.2015)
2. EARS-Net database. [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/database.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx) (Zugriff am 30.09.2015)
3. van Cleef BA, Kluytmans J, van Benthem B et al. Cross border comparison of MRSA bacteraemia between The Netherlands and North Rhine-Westphalia (Germany): a cross-sectional study. *PLoS One*. 2012; 7(8): e42787
4. Johnson AP, Davies J, Guy R et al. Mandatory surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia in England: the first 10 years. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67(4): 802–9
5. Chaberny IF, Wriggers A, Behnke M et al. Antibiotics: MRSA prevention measures in German hospitals: results of a survey among hospitals, performed as part of the MRSA-KISS module. *Dtsch Arztebl Int*. 2010; 107(37): 631–7
6. Schweickert B, Noll I, Feig M et al. MRSA-surveillance in Germany: data from the Antibiotic Resistance Surveillance System (ARS) and the mandatory surveillance of MRSA in blood. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012; 31(8): 1855–65
7. Noll I, Schweickert B, Abu Sin M et al. Antimicrobial resistance in Germany. Four years of antimicrobial resistance surveillance (ARS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2012; 55(11–12): 1370–6
8. Friedrich AW, Daniels-Haardt I, Köck R et al. EUREGIO MRSA-net Twente/Münsterland – a Dutch-German cross-border network for the prevention and control of infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Euro Surveill*. 2008; 13(35): pii: 18965
9. Friedrich AW. EUREGIO MRSA-net Twente/Münsterland: “search & follow” by Euregional network building. *Gesundheitswesen* 2009; 71(11): 766–70
10. Köck R, Brakensiek L, Mellmann A et al. Cross-border comparison of the admission prevalence and clonal structure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect*. 2009; 71(4): 320–6
11. Jurke A, Kock R, Becker K et al. Reduction of the nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* incidence density by a region-wide search and follow-strategy in forty German hospitals of the EUREGIO, 2009 to 2011. *Euro Surveill*. 2013; 18(36): pii = 20579
12. Dik JH, Poelman R, Friedrich AW et al. An integrated stewardship model: antimicrobial, infection prevention and diagnostic (AID). *Future Microbiol*. 2015. [Epub ahead of print]
13. Ciccolini M, Donker T, Köck R et al. Infection prevention in a connected world: the case for a regional approach. *Int J Med Microbiol*. 2013; 303(6–7): 380–7
14. Glasner C, Albigier B, Buist G et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: a survey among national experts from 39 countries. *Euro Surveill*. 2013; 18(28): pii: 20525
15. Müller J, Voss A, Köck R et al. Cross-border comparison of the Dutch and German guidelines on multidrug-resistant Gram-negative microorganisms. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2015; 4: 7
16. Rinke van den Brink. Das Ende der Antibiotika: Sieg der Bakterien über ein Allheilmittel. de Geus-Verlag/EurSafety Health-net, 2015
17. Brief der niederländischen Ministerin vom 24.6.2015 an das Parlament zu ihrem Programm zu Antibiotikaresistenz während des EU-Vorsitzes und dazugehöriger Mehr-Jahresplan. <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2015/06/24/kamerbrief-over-aanpak-antibioticaresistentie> (Zugriff am 30.09.2015)



Prof. Dr. med. Alex W. Friedrich

Professor Friedrich ist seit 2011 Direktor des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene am Universitätsklinikum Groningen in den Niederlanden. Er studierte Humanmedizin an den Universitäten Würzburg, Coimbra und Rom und erlangte 1997 in Würzburg die Approbation zum Arzt. 1998 promovierte er dort zum Dr. med. im Fachgebiet der Medizinischen Mikrobiologie zum Themenbereich Gramnegativer multiresistenter Erreger nosokomialer Infektionen. Seit 2004 ist er Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie und habilitierte 2006 an der Universität Münster im Fach Hygiene und Mikrobiologie.

Zwischen 2005 und 2009 war er Projektleiter des EUREGIO-Projektes MRSA-net, von 2009 bis 2015 des deutsch-niederländischen Projektes EurSafety Health-net. Sein Forschungsgebiet umfasst die Analyse der Entstehung von Behandlungs-assoziierten Infektionen und die Verbreitung von Antibiotika-resistenten (z.B. MRSA, VRE, 4MRGN) bzw. hochvirulenten (STEC, EHEC, CA-MRSA) Erregern beim Menschen.

Er ist Preisträger des Biomeriëux-Diagnostik-Preises der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) (2008), des Hygienepreises der Rudolph-Schülke-Stiftung (2009), des Robert Koch Förderpreises (2010), des Landesgesundheitspreises NRW (2012) und Träger der Johann-Peter-Frank Medaille (2014).



# Infektionsmanagement

- 1 Biomarker in der Frühdiagnostik bei Pilzinfektionen \_\_\_\_\_ 23  
*Daniel Thomas-Rüddel und Frank Bloos*
- 2 Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)  
bei Intensivpatienten mit multiresistenter Keimbesiedelung \_\_\_\_\_ 29  
*Stefanie M. Bode-Böger und Uwe Träger*



# 1 Biomarker in der Frühdiagnostik bei Pilzinfektionen

Daniel Thomas-Rüddel und Frank Bloos

Die Inzidenz von invasiven Candidainfektionen (ICI), Candida-Blutstrominfektionen (CBSI) und invasiven pulmonalen Aspergillose (IPA) auf Intensivstationen nimmt zu (1, 2). Invasive Mykosen sind mit einer sehr hohen Mortalität assoziiert. Trotz klar umrissener Behandlungsindikationen in den Leitlinien (3, 4) ist die Identifizierung von antimykotisch zu behandelnden Patienten auf der Intensivstation komplex. Der Nachweis von *Candida* spp. aus der Blutkultur gelingt nur in ca. 50% aller Fälle von ICI und benötigt mehrere Tage (5). Eine Verzögerung der antifungalen Therapie ist jedoch mit einer erheblichen Steigerung der Mortalität verbunden (1, 5). Die diagnostische Genauigkeit des mikrobiologischen Nachweises von *Aspergillus* spp. in pulmonalen Sekreten ist niedrig (2). Die für den sicheren Nachweis einer IPA geforderte Lungenbiopsie wird aufgrund ihrer Risiken nur selten durchgeführt. Viele Fälle von IPA bei Intensivpatienten werden gar nicht oder erst post mortem diagnostiziert.

Die Identifizierung von Risikofaktoren für invasive Mykosen soll daher helfen, das Patientengut besser einzugrenzen. Wichtige Risikofaktoren der CBSI sind eine vorangehende Kolonisation, parenterale Ernährung, abdominelle Chirurgie und gastrointestinale Leckagen, vorangehende Breitbandantibiose sowie Immunsuppression und Neutropenie. Neben den bekannten Risikofaktoren für eine IPA wie hämatologische Erkrankungen, Neutropenie und Stammzelltransplantation scheinen auch COPD, Leberzirrhose, Steroidtherapie und Sepsis-assoziierte Immunsuppression von großer Be-

deutung für die Epidemiologie von *Aspergillus*-Infektionen auf der Intensivstation zu sein (2). Die prophylaktische Gabe von Antimykotika allein bei Vorhandensein von Risikofaktoren hat jedoch keine wegweisenden Erfolge gebracht und wird auch nicht empfohlen (4).

Aufgrund der Limitationen der klassischen kulturbasierten Nachweisverfahren besteht ein großes Interesse, Pilzinfektionen durch Biomarker schnell und zuverlässig zu diagnostizieren und somit eine rechtzeitige zielgerichtete Therapie zu ermöglichen.

## 1.1 Invasive Candidainfektionen

Die Indikation einer antimykotischen Therapie bei ICI ist bei einem kulturbasierten Nachweis von *Candida* spp. in der Blutkultur oder in primär sterilen Körperflüssigkeiten gegeben (zielgerichtete Therapie) (4). Aufgrund der niedrigen Sensitivität kulturbasierter Verfahren und des erheblichen Zeitverzuges bei der Initiierung einer antimykotischen Therapie allein basierend auf mikrobiologischen Befunden diskutieren die Leitlinien die Möglichkeit einer präemptiven Therapie (4). Eine präemptive antimykotische Therapie könnte eingeleitet werden, wenn ein Patient Risikofaktoren für eine ICI aufweist und ein früher diagnostischer Test hinweisend auf eine ICI

ist. Biomarker könnten die Funktion des frühen diagnostischen Tests übernehmen.

### 1.1.1 (1,3)- $\beta$ -D-Glukan

$\beta$ -D-Glukan (BDG) ist ein Baustein der Zellwand von *Candida* spp., kommt jedoch auch in der Zellwand von Aspergillen und anderen Pilzen vor (6). Mit dem Fungitell-Assay® steht in Europa und den USA ein kommerziell verfügbarer In-vitro-Test zum Nachweis von (1,3)- $\beta$ -D-Glukan zur Verfügung, der in Deutschland jedoch nur von wenigen Labors routinemäßig durchgeführt wird. Der Grenzwert wird mit  $\geq 80$  pg/ml angegeben. In den letzten Jahren wurden zunehmend diagnostische Studien bei verschiedenen Populationen von Intensivpatienten durchgeführt. Die berichtete Sensitivität lag hierbei bei 80%, die Spezifität jedoch nur zwischen 40–50% (7–9). Allerdings kann mit der Durchführung eines zweiten Tests zur Bestätigung eines positiven Ergebnisses eine Spezifität von ca. 75% erreicht werden (8, 9). Zahlreiche in der Intensivmedizin weit verbreitete Faktoren werden mit falsch-positiven BDG-Nachweisen in Verbindung gebracht (5).

Vermutete Ursachen für falsch positive BDG-Nachweise (5):

- Blutprodukte inkl. Albumin
- chirurgische Kompressen
- Hämodialyse, Herz-Lungen-Maschine
- Antibiotika (Piperacillin/Tazobaktam, Ampicillin/Sulbactam)
- Bakteriämie
- schwere Mukositis
- andere Pilzspezies

### 1.1.2 Mannan und Anti-Mannan-Antikörper

Mannan ist ebenfalls ein Zellwandbestandteil von *Candida* spp. Das Polysaccharid ist stark immunogen und wird sehr schnell aus dem Blut eliminiert (6). Der Nachweis von zirkulierendem Mannan (Mn) sowie Anti-Mannan-Antikörpern (Anti-Mn) mittels des Platelia-Assays® wird von vielen Labors angeboten. Die Sensitivität beider Tests liegt bei fast 60% bei einer hohen Spezifität von ca. 90% für Mn und ca. 80% für Anti-Mn (10).

Mn lässt sich am besten in Abwesenheit von Anti-Mn nachweisen, bei hohen Spiegel von Anti-Mn ist Mn im Allgemeinen nicht zu detektieren (10). Die meisten Autoren empfehlen deshalb die Kombina-

tion beider Tests, mit einer Sensitivität von ca. 80% und einer Spezifität von ca. 85% (10). Die Studienlage ist jedoch sehr heterogen und besteht fast nur aus Fall-Kontroll-Studien. Prospektive Studien bei Intensivpatienten fehlen (1).

*Verschiedene Candidaspezies unterscheiden sich in der Freisetzung von Mannan. Dies beeinflusst die diagnostische Genauigkeit der Mannan/Anti-Mannan-Testung. Dabei ist die diagnostische Genauigkeit am höchsten für C. albicans und sehr niedrig für C. parapsilosis und C. krusei (10).*

### 1.1.3 Candida albicans germ tube antibodies

*Candida albicans* germ tube antibodies (CAGTA) sind gegen das Zellwandprotein hwp1 von *Candida albicans*, jedoch auch gegen das anderer Candidaspezies gerichtet (11). Dieses wird während der Hyphenbildung exprimiert und ist für die Bildung von Biofilmen und für gewebeinvasives Wachstum essentiell (11). Bei einer reinen Candidämie ohne Gewebeinvasion sind CAGTA fast nie nachweisbar. Dagegen scheinen sie gut geeignet, tiefe Candidainfektionen zu diagnostizieren (11). Diese werden in der klassischen mikrobiologischen Diagnostik oft nicht detektiert. Angaben zur Sensitivität und Spezifität des Tests sind deshalb schwer zu interpretieren. Ein kommerzieller Immunfluoreszenz-Assay ist verfügbar; der genaue Stellenwert des Testverfahrens, insbesondere als ergänzendes Verfahren zum Nachweis tiefer Candidainfektionen, ist trotz einiger Studien momentan noch unklar.

**Keiner der vorgestellten Biomarker liefert Informationen zur Candidaspezies oder zu Resistenzen gegen antifungale Medikamente. Diese sind für die Therapieoptimierung jedoch von großer Bedeutung, insofern können Biomarker kulturbasierte Methoden nicht ersetzen (5).**

*Die Bewertung möglicher Biomarker für die Diagnose einer ICI ist problematisch, da Intensivpatienten häufig eine Candidakolonisierung aufweisen, eine Unterscheidung zwischen Kolonisierung und Infektion aber oft nicht möglich ist (5, 12). Die Candidakolonisierung ist jedoch auch ein wesentlicher Risikofaktor für eine ICI, sodass sich unter den Patienten mit erhöhten Biomarkern und fehlendem mikrobiologischem Nachweis*

*sicher auch solche befinden, die eine ICI aufweisen. In diesen Fällen wäre also nicht der Biomarker falsch-positiv, sondern die Kultur falsch-negativ (5). Dies betont die Schwierigkeit der Bewertung eines diagnostischen Verfahrens in Abwesenheit eines guten diagnostischen Goldstandards.*

Zahlreiche andere Antigene, Antikörper, Metaboliten und Assays wurden in kleineren Pilotstudien als mögliche Biomarker für ICI untersucht, ohne bisher weitere Verbreitung zu finden (11). Zahlreiche Kombinationen von Biomarkern mit resultierenden Verbesserungen der Testgütekriterien sind retrospektiv beschrieben, jedoch fast nie prospektiv untersucht worden. Eine genauere Aussage, welche Kombinationen in welcher Population sinnvoll oder gar optimal sind, ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich.

### 1.2 Invasive pulmonale Aspergillose

Die *European Organization for the Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group* (EORTC/MSG) hat die Diagnosekriterien für die invasive pulmonale Aspergillose (IPA) festgelegt (3). Goldstandard ist der histopathologische Nachweis von Aspergillen (gesicherte IPA). Weitere Kriterien erlauben die Diagnose über das Vorliegen von Risikofaktoren mit pathologischem Thorax-CT mit bzw. ohne mikrobiologischen Nachweis von Aspergillen (wahrscheinliche bzw. mögliche IPA). Die EORTC/MSG-Kriterien sind jedoch nicht für intensivmedizinische Patienten entwickelt worden und erfassen die IPA auf der Intensivstation oft nicht (13).

#### 1.2.1 Galaktomannan-Antigen-Nachweis

Galaktomannan (GM) ist Bestandteil der Zellwand von Aspergillen und kann bei invasiven Infektionen im Serum und in anderen Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden. Das Testergebnis wird als Verhältnis der Konzentration in der diagnostischen Probe zu einem Standard angegeben (*Optical Density Index*, ODI). Ein ODI größer 0,7 bei einer einzigen Probe bzw. größer 0,5 bei zwei aufeinander folgenden Proben gilt als positiv (14). Für die Diagnose einer wahrscheinlichen IPA gemäß EORTC/MSG-Kriterien wird ein positiver GM-Nachweis als äquivalent zu einem mikrobiologischen Nachweis von Aspergillen gewertet. Die ODI-Grenzwerte wurden allerdings bei hämatologischen Patienten ermittelt. Es wird diskutiert, ob die diagnostische Genauigkeit von Se-

rum-GM bei nicht-neutropenischen Patienten geringer ist. Darüber hinaus gibt es Interferenzen mit der Verwendung von beta-Laktam-Antibiotika.

**!** Bei Intensivpatienten wurde für Serum-GM bezüglich der Diagnose einer IPA lediglich eine Sensitivität von 42% ermittelt, während mit dem GM-Nachweis aus der bronchoalveolären Lavage (BAL) eine deutlich höhere diagnostische Genauigkeit erzielt wurde (Sensitivität 88–100%, Spezifität 87–89%). Der optimale ODI-Grenzwert für die BAL bei Intensivpatienten ist noch nicht ausreichend mit Daten hinterlegt; in den Studien variierte der ODI-Grenzwert zwischen 0,5 bis 0,8 (13).

#### 1.2.2 (1,3)- $\beta$ -D-Glukan

BDG ist ebenso wie bei *Candida* spp. Bestandteil der Zellwand von Aspergillen. Prinzipiell gelten daher für die Diagnose der IPA mittels BDG die gleichen Überlegungen wie bei der invasiven Candidainfektion. Allerdings bietet BDG letztlich keinen Vorteil gegenüber GM, zumal der BDG-Test deutlich aufwendiger als die GM-Bestimmung ist. Darüber hinaus ist ein positiver BDG-Nachweis nicht spezifisch für eine IPA. Bei Intensivpatienten ist die diagnostische Genauigkeit von BDG mit dem GM-Serum-Nachweis vergleichbar und somit dem Nachweis von GM in der BAL unterlegen (13, 15).

**!** Momentan spielt (1,3)- $\beta$ -D-Glukan in der Diagnostik der invasiven pulmonalen Aspergillose eine untergeordnete Rolle.

#### 1.2.3 Aspergillus Lateral Flow Device

Das Aspergillus Lateral Flow Device (LFD) ist ein immunographischer Assay, der mit einem monoklonalen Antikörper ein Aspergillen-spezifisches Protein des extrazellulären Glykoproteins nachweist (16). Das System basiert auf der gleichen Technologie wie Schwangerschafts-Tests und ist somit einfach und schnell einsetzbar. Klinische Daten sind noch kaum verfügbar. In einer erst kürzlich publizierten Studie an Patienten mit hohem Risiko für eine IPA zeigte das LFD eine dem GM-Test vergleichbare diagnostische Genauigkeit an (17). Ob das LFD in der Intensivmedizin Bedeutung erlangen wird, lässt sich aus der gegenwärtigen Datenlage noch nicht eruieren.

*Die Rolle von Biomarkern zur Diagnose einer IPA bei intensivmedizinischen Patienten ist noch ungeklärt. Für den GM-Nachweis existiert noch die beste Datenlage. Die Leitlinien spanischer Fachgesellschaften empfehlen für kritisch kranke Patienten die Verwendung von Galaktomannan, wobei der Nachweis in der BAL gegenüber der Serum-Bestimmung bevorzugt werden sollte (18). Einen diagnostischen Grenzwert geben auch die spanischen Leitlinien nicht vor.*

Zusätzlich zu den EORTC/MSG-Diagnosekriterien wurde der Begriff der putativen IPA eingeführt, der den Bedürfnissen der Intensivmedizin näher kommen soll. Der putativen IPA liegen vier Diagnosekriterien zugrunde:

1. Nachweis von Aspergillen im Trachealsekret,
2. klinische Symptome vereinbar mit einer IPA,
3. pathologische Bildgebung und
4. Vorliegen spezifischer Risikofaktoren oder Nachweis von Aspergillen in der BAL mittels direkter Mikroskopie und Kultur (19).

Die Verwendung von Biomarkern zur Diagnose der putativen IPA ist nicht vorgesehen.

### 1.3 Sonstige invasive Pilzinfektionen

BDG ist auch für die Diagnose von *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonien (PCP) erfolgreich eingesetzt worden (20). Hier scheint insbesondere die Kombination mit KL-6 (Krebs von den Lungen-6 Antigen) vielversprechend zu sein (21). Invasive Kryptokokken-Infektionen werden mittels Antigen-Nachweis im Serum oder Liquor diagnostiziert. Auch für diese Diagnostik existiert eine Point-of-Care-Technologie auf der Basis des Lateral Flow Device (20). Erste Daten zeigen mit einer Sensitivität von 99,5% und einer Spezifität von 98% eine hohe diagnostische Genauigkeit (22).

### 1.4 PCR in der Diagnostik invasiver Pilzinfektionen

Neben der Verwendung von Biomarkern sind auch nicht-kulturbasierte Verfahren des Erregernachweises von Interesse, um den problematischen Zeitverzug des kulturbasierten Erregernachweises zu umgehen. Hier spielt in erster Linie die PCR eine wichtige Rolle.

Der Nachweis von *Candida*-DNA aus dem Blut oder Serum von Patienten ist ein vielversprechender Ansatz, die Sensitivität und Spezifität liegen über 90%, der Nachweis gelingt binnen weniger Stunden

und geht dem mikrobiologischen Nachweis meist mehrere Tage voraus (23). In der Literatur sind zahlreiche Protokolle mit unterschiedlichen Techniken, Probenmaterialien und Zielgenen beschrieben (5, 12, 23), fast alle wurden nur monozentrisch validiert. Das Fehlen einer standardisierten, gut validierten Methodik sowie die hohen Kosten scheinen momentan das größte Hindernis für einen breiteren Einsatz der PCR in der Diagnostik der ICI zu sein (1, 5).

Der Nachweis von Aspergillen-DNA mittels PCR ist prinzipiell möglich. Auch können Nukleinsäuren von *Aspergillus* spp. in der BAL nachgewiesen werden (20). Die Methoden sind jedoch für die Einführung in die klinische Praxis noch nicht ausreichend validiert.

### 1.5 Schlussfolgerungen

Biomarker scheinen prinzipiell geeignet, die Diagnostik und Therapie von invasiven Pilzinfektionen bei Intensivpatienten zu verbessern. Die unzureichende Studienlage erlaubt es jedoch nicht, klare Empfehlungen abzugeben, welche Biomarker bei welchen Patienten eingesetzt werden sollten. Auch sind viele der genannten Biomarker nicht überall verfügbar. Insbesondere fehlen Studien, die Biomarker mit therapeutischen Entscheidungen verknüpfen und den Einfluss auf das Outcome der Patienten untersuchen. Hier besteht noch ein großer Bedarf an klinischer Forschung.

### Literatur

1. Leon C, Ostrosky-Zeichner L, Schuster M. What's new in the clinical and diagnostic management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2014; 40: 808–19
2. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J et al. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 205–16
3. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP et al., European Organization for Research, Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group, National Institute of Allergy, Infectious Diseases Mycoses Study Group Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813–21
4. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T et al., EFIS Group. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 Suppl 7: 19–37
5. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the „missing 50%“ of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve unders-

- tanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1284–92
6. Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive Care Med* 2009; 35: 55–62
  7. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P et al., Cava Study Group. Usefulness of the „Candida score“ for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2009; 37: 1624–33
  8. Martin-Mazuelos E, A Loza, C Castro, D Macias, I Zakariya, P Saavedra, S Ruiz-Santana, E Marin, C Leon. beta-D-Glucan and Candida albicans germ tube antibody in ICU patients with invasive candidiasis. *Intensive Care Med* 2015;
  9. Tissot F, Lamoth F, Hauser PM et al. Beta-glucan antigenemia anticipates diagnosis of blood culture-negative intraabdominal candidiasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 1100–9
  10. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M et al., Third European Conference on Infections in Leukemia Group. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care* 2010; 14: R222
  11. Martinez-Jimenez MC, Munoz P, Guinea J et al. Potential role of Candida albicans germ tube antibody in the diagnosis of deep-seated candidemia. *Med Mycol* 2014; 52: 270–5
  12. Lain A, Elguezabal N, Moragues MD et al. Contribution of serum biomarkers to the diagnosis of invasive candidiasis. *Expert Rev Mol Diagn* 2008; 8: 315–25
  13. Koulenti D, Vogelaers D, Blot S. What’s new in invasive pulmonary aspergillosis in the critically ill. *Intensive Care Med* 2014; 40: 723–6
  14. Koulenti D, Garnacho-Montero J, Blot S. Approach to invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27: 174–83
  15. Acosta J, Catalan M, del Palacio-Perez-Medel A et al. Prospective study in critically ill non-neutropenic patients: diagnostic potential of (1,3)-beta-D-glucan assay and circulating galactomannan for the diagnosis of invasive fungal disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 721–31
  16. Steinbach WJ. Are we there yet? Recent progress in the molecular diagnosis and novel antifungal targeting of Aspergillus fumigatus and invasive aspergillosis. *PLoS Pathog* 2013; 9: e1003642
  17. Miceli MH, Goggins MI, Chander P et al. Performance of lateral flow device and galactomannan for the detection of Aspergillus species in bronchoalveolar fluid of patients at risk for invasive pulmonary aspergillosis. *Mycoses* 2015; 58: 368–74
  18. Garnacho-Montero J, Olaechea P, Alvarez-Lerma F et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of fungal respiratory infections in the critically ill patient. *Rev Esp Quimioter* 2013; 26: 173–88
  19. Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele AM et al., AsplCU Study Investigators. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 56–64
  20. De Pascale G, Tumbarello M. Fungal infections in the ICU: advances in treatment and diagnosis. *Curr Opin Crit Care* 2015;
  21. Esteves F, Cale SS, Badura R et al. Diagnosis of Pneumocystis pneumonia: evaluation of four serologic biomarkers. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 379 e1–379 e10
  22. Tang MW, Clemons KV, Katzenstein DA et al. The cryptococcal antigen lateral flow assay: A point-of-care diagnostic at an opportune time. *Crit Rev Microbiol* 2015; 1–9
  23. Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 665–70