

3 Epidemiologische Grundlagen

R.-P. Vonberg

3.1 Terminologie – 20

- 3.1.1 Epidemiologie – 20
- 3.1.2 Nosokomiale Infektion, Kolonisation, Kontamination, Transmission – 20
- 3.1.3 Prävalenz, Inzidenz, Inzidenzdichte – 21
- 3.1.4 Endemie, Epidemie, Pandemie – 21

3.2 Studientypen – 21

- 3.2.1 Querschnittsstudien – 22
- 3.2.2 Kohortenstudien und relatives Risiko (RR) – 22
- 3.2.3 Fallkontrollstudien und Odds-Ratio (OR) – 23
- 3.2.4 Interventionsstudien (randomisierte, kontrollierte Studien) – 24
- 3.2.5 Studien über Studien (systematisches Review und Metaanalysen) – 24
- 3.2.6 Zufällige Fehler, systematische Fehler (Bias), Confounder – 25

3.3 Übertragungswege – 26

- 3.3.1 Einteilung der Erreger – 26

- 3.3.2 Übertragung durch Kontakt (direkt und indirekt) – 27
- 3.3.3 Übertragung durch respiratorische Tröpfchen – 27
- 3.3.4 Übertragung durch Tröpfchenkerne (Aerosole) – 27
- 3.3.5 Übertragung durch Umweltmedien (Wasser und Luft) – 27
- 3.3.6 Andere Übertragungswege – 27

3.4 Daten zu nosokomialen Infektionen – 27

- 3.4.1 Im ganzen Krankenhaus – 28
- 3.4.2 Verschiedene Fachrichtungen – 28
- 3.4.3 Intensivstationen – 29
- 3.4.4 Erreger in Ausbrüchen (Outbreaks) – 31

3.5 Folgen nosokomialer Infektionen – 31

- 3.5.1 Verlängerung der Verweildauer – 31
- 3.5.2 Erhöhung der Letalität – 32

Literatur – 33

Eine Vielzahl an Faktoren tragen zu erhöhten nosokomialen Infektionsraten bei. Die Lebenserwartung und damit der Anteil alter Patienten mit z. T. chronischen Krankheiten steigen stetig an. Medizinische Fortschritte in Diagnostik und Therapie führen zu einer höheren Anzahl der dafür erforderlichen Eingriffe. Es werden immer häufiger immunsupprimierte Patienten (Infektiologie, Rheumatologie, Hämatologie/Onkologie, Transplantation von Organen usw.) behandelt. Das zunehmende Problem der Antibiotikaresistenz von Erregern und die Konsequenzen nosokomialer Infektionen erfordern eine verlässliche Epidemiologie auf diesem Gebiet. Konsequenzen betreffen einerseits Patienten, bei denen es zu einer erhöhten Morbidität und Letalität durch nosokomiale Infektionen kommt, aber andererseits auch das Gesundheitswesen, dem zusätzliche – vermeidbare? – finanzielle Belastungen entstehen.

Evidenzbasierte Empfehlungen, bei denen der jeweilige Einzelfall und die örtlichen Besonderheiten ebenfalls

Berücksichtigung finden, sind Voraussetzung für eine sinnvolle und kosteneffektive Vorgehensweise zur Senkung der nosokomialen Infektionsrate. In vielen Studien sind Häufigkeiten und Folgen verschiedener nosokomialer Infektionsarten sowie Maßnahmen zu ihrer Prävention untersucht worden. Um die Qualität solcher Studien und die darauf basierenden Empfehlungen von Experten, die ja oftmals ebenfalls mit Kosten verbunden sind, kritisch beurteilen zu können, ist epidemiologisches Wissen unverzichtbar. Dies beinhaltet selbstverständlich auch die Kenntnis der jeweiligen Erreger solcher Infektionen sowie das Wissen um erregerspezifische Übertragungswege. Die Epidemiologie nosokomialer Infektionen ist daher die Grundlage ihrer eigenen Verbesserung.

»Es gibt nicht Kranke und Gesunde, sondern es gibt nur Untersuchte und nicht Untersuchte« (Johannes Rau, ehemaliger Bundespräsident).

3.1 Terminologie

Um die Epidemiologie nosokomialer Infektionen verständlich darstellen zu können, sollen zunächst einige wichtige Begriffe erklärt und ggf. durch Beispiele verdeutlicht werden.

3.1.1 Epidemiologie

Die Epidemiologie beschäftigt sich mit dem Vorkommen, der Verbreitung und der Verteilung von infektiösen und nichtinfektiösen Krankheiten in der Gesamtbevölkerung oder einzelnen Bevölkerungsgruppen (Gordis 2001). Davon ausgehend, dass Erkrankungen nicht zufällig verteilt sind, sondern durch angeborene oder erworbene Besonderheiten einzelner Individuen oder Gruppen oder durch Besonderheiten in deren Umfeld begünstigt werden, dient die Epidemiologie mit drei verschiedenen Methoden der Ermittlung von Ätiologie (Ursache), Ausmaß, Verlauf und Prognose von Krankheiten und ermöglicht auf diese Weise die Ermittlung von Risikofaktoren und den gezielten Einsatz von geeigneten Präventionsmaßnahmen.

1. Die **deskriptive Epidemiologie** (z. B. im Rahmen der Surveillance) beschreibt Häufigkeiten von Krankheiten in definierten Populationen. Häufigkeiten können sowohl in einem zeitlichen als auch örtlichen Zusammenhang gesehen werden oder die erkrankten Personen weisen bestimmte Besonderheiten auf, die sie von nicht Betroffenen unterscheidet. Werden auf diese Weise Auffälligkeiten erkannt, kann eine weiterführende Methode angewendet werden.
2. Die **analytische Epidemiologie** untersucht Hypothesen zur Entstehung von Krankheiten. Sind Häufungen von Erkrankungen bekannt geworden, können mit ihr retrospektiv Risikofaktoren bestimmt werden, die mit einer bestimmten Krankheit vergesellschaftet sind (z. B. Fallkontrollstudien), oder es werden in einem prospektiven Ansatz Erkrankungen bei Personengruppen verglichen, die sich in einem bestimmten Merkmal unterscheiden (z. B. Kohortenstudien). Diese Untersuchungen geben einen starken Hinweis auf die Ursache oder Verbreitung von Erkrankungen, ohne jedoch einen kausalen Zusammenhang zu beweisen.
3. In der **experimentellen Epidemiologie** wird die Exposition gegenüber einem Faktor oder einer Maßnahme, die möglicherweise vorteilhaft für den Patienten sein könnte, durch den Untersucher gezielt beeinflusst (z. B. Interventionsstudie) und prospektiv ein möglicher Unterschied der Untersuchungsgruppe gegenüber einer Kontrollgruppe bestimmt. Ob die dabei gewonnenen Erkenntnisse auch für Personen außerhalb der untersuchten Population Gültigkeit haben, muss jedoch zunächst validiert werden.

3.1.2 Nosokomiale Infektion, Kolonisation, Kontamination, Transmission

Eine Infektion beschreibt das Eindringen eines Erregers (z. B. Bakterien oder Viren) in einen empfänglichen Wirt, in dem es dann zur Vermehrung dieses Erregers kommt. Infektionserreger können sowohl exogenen (von außen neu an den Wirt herangetragen) als auch endogenen (aus der eigenen Keimflora des Wirtes stammend) Ursprungs sein. In den meisten Fällen folgt auf die Infektion eine Reaktion des Wirtes (Immunantwort). Diese kann nach einer Inkubationszeit klinisch in Erscheinung treten (Symptome) oder aber dauerhaft inapparent verlaufen und nur nach gezielter Diagnostik nachweisbar sein. Dabei ist zu beachten, dass auch Personen mit inapparenten Infektionen (z. B. Poliomyelitis) symptomatische oder weitere inapparente Infektionen bei anderen empfänglichen Personen auslösen können.

Definition

Bei einer **nosokomialen Infektion** handelt es sich um eine Infektion, die zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Krankenhaus noch nicht existierte und sich auch nicht in ihrer Inkubationsphase befand. Auch Infektionen, die im Krankenhaus erworben wurden, sich aber erst nach Entlassung des Patienten manifestieren, gelten als nosokomiale Infektion. Unerheblich ist dabei, ob diese Infektion auf mangelhafte Hygiene zurückzuführen ist oder ob es sich um ein unvermeidbares Ereignis handelte (Gefferes et al. 2002).

Exogene nosokomiale Infektionen können oft durch geeignete hygienische Maßnahmen verhindert werden, z. B. durch adäquate Händedesinfektion. Die Mehrzahl nosokomialer Infektionen sind jedoch endogene Infektionen, d. h., der Patient ist bereits Träger des Erregers z. B. auf Haut oder Schleimhaut im Nasen-Rachen-Raum oder im Magen-Darm-Trakt, bevor dieser bei ihm eine Infektion hervorruft. Für Infektionen dieser Art ist das Reduktionspotenzial durch ein verbessertes krankenhaushygienisches Management daher deutlich geringer. Aber es gibt auch endogene nosokomiale Infektionen, die durch Hygiene beeinflussbar sind. Ein Beispiel dafür ist die Desinfektion der Haut des Patienten (Reduktion seiner physiologischen Besiedelung) vor chirurgischen Eingriffen, um einer Wundinfektion vorzubeugen, oder die Oberkörperhochlagerung zur Vermeidung endogener Pneumonien.

Bereits Surveillance nosokomialer Infektionen und Schulung des Personals tragen deutlich zur Reduktion der Infektionsraten bei (► Kap. 11). Kommt es trotz Einhaltung aller Präventionsmaßnahmen zu einer nosokomialen Infektion, so gilt diese als unvermeidbar. Eine Liste nosokomialer Infektionen mit den Definitionskriterien der CDC

zu ihrer Diagnose findet sich in ► Kap. 11 (s. auch Rüden et al. 2003).

Nicht jeder Kontakt mit einem Erreger führt zwangsläufig auch zu einer Infektion. Oft kommt es nur zu einer **Kolonisation** (Besiedelung, Trägerstatus) des Patienten. Diese Besiedelung mit Vermehrung des Erregers kann transient oder chronisch sein. Zu einem späteren Zeitpunkt kann eine Kolonisation in eine Infektion übergehen. Außerdem stellt sie eine Infektionsquelle für andere Patienten dar (► Kap. 13).

Eine **Kontamination** (Verunreinigung) beschreibt das zeitweilige Vorkommen von Erregern auf Menschen oder Gegenständen. Kontaminationen tragen entscheidend zur Verbreitung von Erregern im Krankenhaus bei, wie z. B. über kontaminierte Hände des Personals oder dessen kontaminierte Arbeitskleidung.

Kommt es zur Übertragung eines Erregers von einem Patienten auf einen anderen Patienten, dann hat eine **Transmission** stattgefunden. Mit molekularbiologischen Methoden (Typisierung) lässt sich die gemeinsame Herkunft von Erregern (Klonalität) nachweisen. Oft ist nachträglich jedoch nicht zu ermitteln, wer der Spender und wer der Empfänger des Erregers war. Um auch diese Frage beantworten zu können, müssen weitere Aspekte (Datum von Aufnahme bzw. Entlassung der Patienten und Ergebnisse von Screeninguntersuchungen zu Beginn des stationären Aufenthaltes) berücksichtigt werden. Transmissionen können auch zwischen Patienten erfolgen, deren Aufenthalt im Krankenhaus gar nicht überlappt, indem der Erreger die Zwischenzeit als Kontamination (z. B. auf einem Stethoskop) überdauert hat. Transmissionen können von Kolonisationen, Kontaminationen oder Infektionen ausgehen.

3.1.3 Prävalenz, Inzidenz, Inzidenzdichte

Die **Prävalenz** beschreibt das Vorkommen einer Erkrankung (z. B. einer Infektion) innerhalb einer Bevölkerung in einem definierten Zeitraum und wird im Allgemeinen mit Hilfe von Querschnittsuntersuchungen erfasst (► 3.2.1). Sie ist definitionsgemäß der Anteil Erkrankter an der Gesamtzahl der Personen. Die Prävalenz berücksichtigt nicht den Beginn einer Erkrankung, aber steigt mit der Erkrankungsdauer an.

Mit der **Inzidenz** wird die Anzahl neuer Erkrankungsfälle in einem bestimmten Zeitraum oder pro Anzahl stationärer Aufnahmen beschrieben (Longitudinalstudie, ► 3.2.2). Sie wird bezogen auf die Anzahl aller Personen, die in diesem Zeitraum an dieser Erkrankung hätten erkranken können. Sie ist so eine Maßzahl für das Erkrankungsrisiko gefährdeter Personen. Wie groß die Anzahl der Erkrankten zu Beginn der Untersuchung ist, spielt dabei keine Rolle, ebenso wenig wie die Dauer der Erkrankung bei Betroffenen. Durch die Erfassung der beobachteten Gefährdungstage (z. B. Patiententage im Krankenhaus) tragen Patienten

mit einer kurzen Liegedauer weniger zur Bezugsgröße im Nenner bei als »Langlieger«, die ein höheres Erkrankungsrisiko z. B. für eine nosokomiale Infektion haben, da sie länger exponiert sind.

Definition

Prävalenz: Anzahl der Patienten mit nosokomialer Infektion zu einem bestimmten Zeitpunkt bezogen auf die Anzahl untersuchter Patienten.

Inzidenz: Anzahl neu aufgetretener nosokomialer Infektionen in einem definiertem Zeitraum oder Neuerkrankungen pro Anzahl an Aufnahmen.

3.1.4 Endemie, Epidemie, Pandemie

Ein **endemisches Niveau** beschreibt die durchschnittliche Häufigkeit, mit der eine bestimmte Infektion auftritt. Dieses Niveau ist abhängig sowohl von regionalen Gegebenheiten (z. B. Malariarisiko in Abhängigkeit vom Reiseland) als auch von Merkmalen einer definierten Population, z. B. HIV-Infektion bei Drogenabhängigen. Bestimmt wird die endemische Situation durch fortlaufende Überwachung (Surveillance).

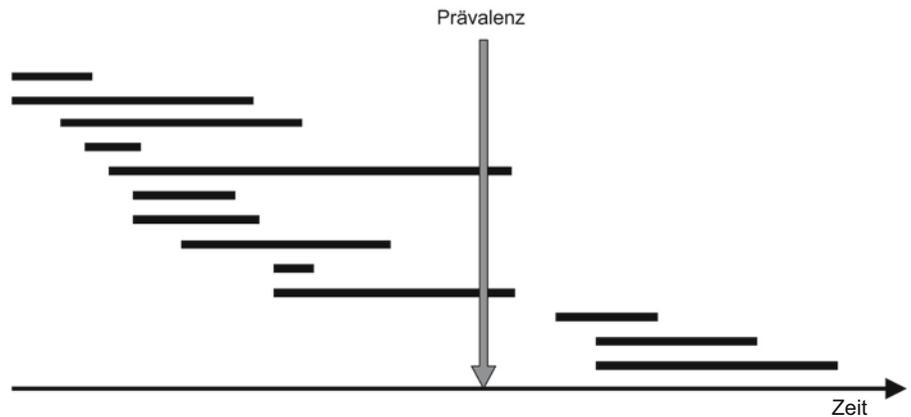
Treten örtlich und zeitlich begrenzt unerwartet häufig spezifische Infektionen auf, spricht man von einer **Epidemie** (Ausbruch). Beeinflussende Faktoren sind die Art des Erregers und sein Übertragungsweg, die Zusammensetzung und Häufigkeit von Kontakten der exponierten Personen sowie Ort und Zeit des Geschehens. Oft ist für einen solchen Ausbruch eine gemeinsame Quelle verantwortlich, z. B. Legionelleninfektionen aus dem Trinkwassernetz eines Krankenhauses. Der Anteil nosokomialer Infektionen, die in Ausbrüchen auftreten, beträgt 2-10% (Haley et al. 1985b; Wenzel et al. 1983).

Abzugrenzen von der Epidemie ist die **Pandemie**. Hierbei handelt sich um eine Epidemie, die nicht örtlich begrenzt bleibt, sondern sich weltweit ausbreitet. Beispielsweise sind Infektionen mit dem Influenzavirus pandemisch aufgetreten. Im Zusammenhang mit nosokomialen Infektionen zeigen z. B. einige klonale MRSA-Linien (Chung et al. 2004) sowie die Übertragungen von SARS-Coronaviren (Varia et al. 2003) pandemischen Charakter.

3.2 Studientypen

Epidemiologie hat nicht nur deskriptiven Charakter, sondern bietet darüber hinaus wichtige Untersuchungsmethoden, um Risikofaktoren für bestimmte Erkrankungen zu finden oder Hypothesen zu Infektionen und deren Ursachen zu entwickeln und mitunter zu prüfen. Abhängig von der Fragestellung ist ein bestimmtes Studiendesign zu wählen. Es ist dabei u. a. zu entscheiden, ob eine punk-

■ **Abb. 3.1.** Prävalenz einer nosokomialen Infektion



tuelle oder kontinuierliche Datenerfassung erfolgen soll und ob eine rein beschreibende oder gezielt verändernde Studie, ggf. durch Intervention des Untersuchers selbst, sinnvoll ist. Sollen die Auswirkungen von Veränderungen, z. B. des Umfeldes, auf zukünftige Situationen untersucht werden, so kann ein prospektiver Versuchsansatz gewählt werden. Für abgeschlossene Ereignisse bleibt nur eine retrospektive Beurteilung (Gastmeier u. Rüden 2001; Gastmeier u. Kramer 2004; Wenzel u. Nettleman 1999).

3.2.1 Querschnittsstudien

Querschnittsstudien sind Momentaufnahmen, mit denen die Prävalenz von nosokomialen Infektionen ermittelt werden kann. Am Tag der Untersuchung bereits kurierte Infektionen werden nicht erfasst, ebenso wenig alle Infektionen, die in der Zukunft evtl. noch erfolgen werden. Die Erfassungswahrscheinlichkeit einer nosokomialen Infektion in Prävalenzstudien ist also stark abhängig von der Infektionsdauer. Erst eine wiederholte Durchführung dieser Studie kann durch Veränderungen in der Prävalenz Rückschlüsse auf Trends ermöglichen.

Vorteile von Prävalenzuntersuchungen sind ihr geringer Zeit- und Kostenaufwand. Sie werden daher gerne als orientierende Untersuchung zur Häufigkeit nosokomialer Infektionen angewendet und steigern die Aufmerksamkeit beim behandelnden und pflegenden Personal für die Thematik.

Im dargestellten Beispiel (■ Abb. 3.1) beschreibt jede Linie die Aufenthaltsdauer eines Patienten mit einer nosokomialen Infektion. An dem markierten Zeitpunkt werden in einer Querschnittsstudie zwei nosokomiale Infektionen erfasst. Die Häufung von Infektionen zuvor bleibt unerkannt. In einer Messung kurz danach wären hingegen gar keine Infektionen gefunden worden. Erst eine engmaschige Surveillance bildet das Infektionsgeschehen verlässlich ab. Die Prävalenz beschreibt nur eine aktuelle Situation und keinen Verlauf.

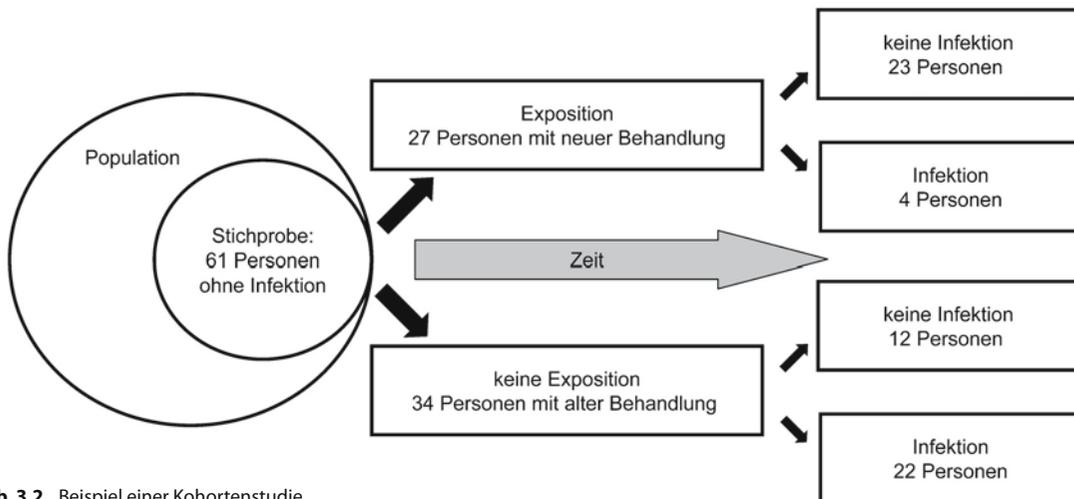
3.2.2 Kohortenstudien und relatives Risiko (RR)

Kohortenstudien gehören zu den Longitudinalstudien, da sie eine definierte Gruppe meistens prospektiv über einen längeren Zeitraum hin verfolgen (Exposition bekannt, Outcome untersucht). In der Regel wird eine kontrollierte Kohortenstudie durchgeführt, in der zusätzlich zur Untersuchungsgruppe mit Exposition zeitgleich eine Kontrollgruppe ohne Exposition beobachtet wird. Es werden dann in der Untersuchungsgruppe und einer Kontrollgruppe die Anzahl neuer nosokomialer Infektionen ermittelt (Inzidenz), und aus dem Verhältnis dieser Infektionsraten zueinander wird das relative Risiko (RR) bestimmt. Das RR besagt also, um wie viel häufiger eine Infektion in einer exponierten Gruppe gegenüber einer nicht exponierten Gruppe aufgetreten ist. Tritt nun in einer exponierten Gruppe eine Infektion ein Vielfaches häufiger auf als in einer nicht exponierten Gruppe, dann scheint die Exposition als Risikofaktor für den Erwerb der Infektion in Frage zu kommen. Berechnet wird das RR nach der Formel $RR = (a/a+b)/(c/c+d)$. Die Variablen werden der Vierfeldertafel entnommen, die in ■ Tab. 3.1 dargestellt ist.

Ein $RR > 1$ beschreibt ein erhöhtes Risiko bei Exposition, bei $RR < 1$ ist das Risiko einer Infektion bei Exposition geringer. Werden bei dem Vergleich der Gruppen mehrere verschiedene Gruppeneigenschaften bemerkt, kann durch eine multivariate Regressionsanalyse ggf. die Assoziation eines Gruppenunterschiedes mit bzw. Abhängigkeit von einem anderen Unterschied gefunden werden.

■ **Tab. 3.1.** Vierfeldertafel zur Berechnung des relativen Risikos und der Odds-Ratio

	Infektion	Keine Infektion
Exposition	a	b
Keine Exposition	c	d



■ **Abb. 3.2.** Beispiel einer Kohortenstudie

In dem hierzu aufgeführten Beispiel wird eine Stichprobe von 61 Patienten aus 2 Stationen prospektiv untersucht (■ Abb. 3.2). Eine Gruppe von 27 Personen wird auf der Station A versorgt. Bei 4 dieser Patienten kommt es zu einer Infektion. Die Gruppe mit 34 Personen wird auf der Station B behandelt. In dieser Gruppe werden 22 Personen infiziert. Das RR eine Infektion zu erleiden beträgt bei einer Behandlung auf Station A in dieser Stichprobe daher $(4/27)/(12/34)=0,42$, oder anders gesagt: Patienten, die auf der Station B aufgenommen sind, haben ein $(12/34)/(4/27)=2,38$ -mal größeres RR, infiziert zu werden.

Eventuelle Inhomogenitäten zwischen den zu vergleichenden Gruppen lassen sich durch Stratifizierung, Ausschluss, Matching oder logistische Regressionsanalyse ausgleichen. Die Cross-over-Studie, bei der nach der halben Studiendauer Untersuchungs- und Kontrollgruppe die Rollen tauschen und daher gleichermaßen zu beiden Gruppen beitragen, unterstützt den Kausalitätsanspruch der untersuchten Intervention.

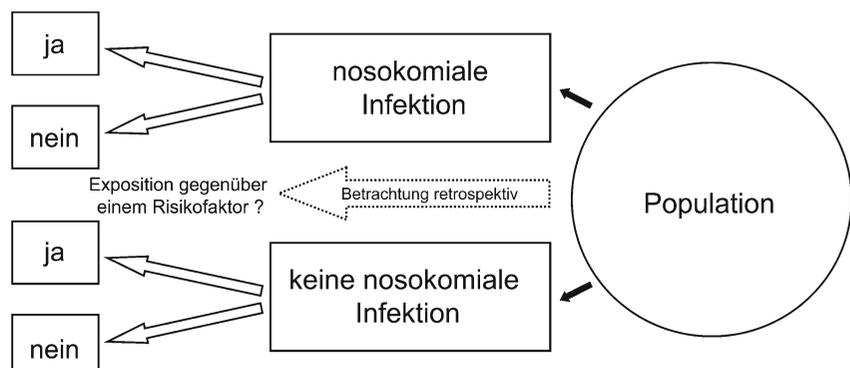
3.2.3 Fallkontrollstudien und Odds-Ratio (OR)

Fallkontrollstudien haben in der Regel einen retrospektiven Ansatz. Es ist zu nosokomialen Infektionen gekommen (Outcome bekannt), aber nicht alle Personen sind betroffen. Rückblickend sollen jetzt Risikofaktoren ermittelt werden, die betroffene Personen kennzeichnen (Exposition untersucht). Diese Studienform ist daher geeignet zur Untersuchung eines Ausbruchs (■ Abb. 3.3).

Jedem betroffenen Patienten (»Fälle«) mit einer eindeutigen Falldefinition – z. B. »Patienten mit nosokomialer Sepsis durch MRSA auf der Station 7 zwischen dem 14. und 29. April« werden ein oder mehrere nicht betroffene Patienten gegenübergestellt (»Kontrollen«). Die »Kontrollen« sollten idealerweise Individuen sein, die potenziell demselben Risiko ausgesetzt waren exponiert zu sein und damit selbst zu Fällen hätten werden können, aber es nicht wurden.

Eine besondere Form der Kontrolle ist die angepasste Kontrolle (matched case control design), bei der die »Kontrollen« den »Fällen« weitestgehend gleichen, abgesehen von den Variablen oder Merkmalen, die untersucht werden

■ **Abb. 3.3.** Fallkontrollstudien



sollen. So können z. B. für die Merkmale Alter, Geschlecht oder Schweregrad der Erkrankung passende Kontrollen definiert werden; die Betreuung durch Pflegekräfte hingegen ist nicht abgeglichen, da in dieser Variablen ein Risikofaktor vermutet wird.

Berechnet wird in Fallkontrollstudien die Odds-Ratio (OR, Quotenverhältnis) als Schätzwert eines relativen Risikos bei Benutzung der Vierfeldertafel (■ Tab. 3.1) nach der Formel $OR = (ad)/(bc)$. Eine $OR = 1$ spricht dafür, dass kein Zusammenhang zwischen Variable und Infektion besteht. Bei $OR > 1$ war das Risiko einer Infektion erhöht, bei $OR < 1$ entsprechend erniedrigt. Die Odds-Ratio ist nicht das relative Risiko, sondern nur ein Schätzwert dafür, der sich bei geringen Fallzahlen dem relativen Risiko annähert, da die Berechnung des relativen Risikos nur unter Einschluss der gesamten Population unter Risiko möglich ist.

Es bleibt anzumerken, dass retrospektive Ansätze den grundsätzlichen Nachteil haben, bei der Durchführung einer solchen Studie auf Fremdinformation aus der Erinnerung und gute Dokumentation in Patientenakten angewiesen zu sein. Oftmals sind diese Quellen leider lückenhaft. Die größte Schwierigkeit bei Fallkontrollstudien ist die korrekte Auswahl der Kontrollen.

3.2.4 Interventionsstudien (randomisierte, kontrollierte Studien)

Evidenz für oder gegen spezifische Maßnahmen leitet sich ab aus der Qualität der Studien, die diese Maßnahmen getestet haben. Je höher die Qualität einer Studie, desto verlässlicher sind die aus ihr ableitbaren Erkenntnisse. Den höchsten Evidenzgrad erzielen randomisierte kontrollierte Interventionsstudien (RCT = randomized controlled trials).

Das Ziel der Studie muss vor Studienbeginn klar definiert sein. Mit dem α -Fehler (meist 5%) wird festgelegt, mit welcher Sicherheit ein vermeintlich nachgewiesener Unterschied auch tatsächlich existiert (entsprechend 95%). Es empfiehlt sich zudem, eine Stichprobenumfangsberechnung durchzuführen, um die erforderliche Anzahl an Patienten für ein signifikantes Ergebnis abschätzen zu können (meist Power der Studie = 80%, bzw. β -Fehler = 20%). Die Probandenzahl ist dabei abhängig von dem zu erwarteten nachweisbaren Unterschied (je deutlicher der Unterschied, umso weniger Probanden werden benötigt). So soll vermieden werden, dass in der Studie ein Unterschied übersehen wird, der bei einer größeren Teilnehmerzahl entdeckt worden wäre. Eine unnötig große Teilnehmerzahl hingegen verursacht nur vermeidbaren logistischen und finanziellen Aufwand. Für die Berechnung des erforderlichen Stichprobenumfangs ist geeignete Software erhältlich (z. B. *Epi Info*, im Internet abrufbar unter <http://www.cdc.gov/epiinfo/>); es kann auch ein Gespräch

mit einem Experten für medizinische Statistik sinnvoll sein.

Um den Vorteil einer neuen Präventionsmaßnahme, z. B. die Verwendung imprägnierter Gefäßkatheter, gegenüber einer herkömmlichen Therapie zu überprüfen, werden die Patienten zufällig in zwei Gruppen eingeteilt (randomisiert). Es sollen so zwei gut vergleichbare Patientengruppen gebildet werden, die sich in keinem wesentlichen Merkmal voneinander unterscheiden, außer in der ihnen zu Teil werdenden Therapieform.

Ist den Patienten bekannt, sich in der Studiengruppe zu befinden und nicht in der Kontrollgruppe, kann bereits dieses Wissen zu einem geänderten Krankheitsempfinden führen (Placeboeffekt). Auch der behandelnde Arzt, der von der Einteilung der Studienpatienten Kenntnis hat, wird dadurch bei der Beurteilung des klinischen Verlaufs beeinflusst. Aus diesem Grund empfiehlt sich, sofern möglich, die Blindung der Patienten und auch der behandelnden Ärzte (Doppelblindung) durch einen externen Studienarzt. Es gibt allerdings auch Studien, bei denen eine Blindung praktisch nicht möglich ist (z. B. Oberkörperhochlagerung zur Prävention der nosokomialen Pneumonie). Prospektiv werden dann die Studien- und Kontrollgruppe beobachtet und beurteilt. Anschließend muss geklärt werden, ob die Ergebnisse grundsätzlich in sich schlüssig sind und korrekt ermittelt wurden (interne Validität) und ob sie auch auf andere Patientengruppen, die evtl. andere gruppenspezifische Merkmale aufweisen, übertragbar sind (externe Validität).

➤ In vielen Studien wird ein α -Fehler von 5% und ein β -Fehler von 20% festgelegt, d. h. in 5% der Studien wird ein Unterschied signifikant nachgewiesen, der gar nicht vorhanden ist und in 20% der Studien bleibt ein Unterschied unbemerkt. Dies entspricht bei einem Feuermelder Fehlalarm in 5% seiner Warnungen und dem Nichterkennen eines jeden 5. Brandes ... (Beck-Bornholdt u. Dubben 2002).

Für gute Studienqualität bei RCTs (randomized controlled trials) sprechen:

- eindeutige Zielsetzung,
- Randomisierung,
- Doppelblindung,
- Validierung.

3.2.5 Studien über Studien (systematisches Review und Metaanalysen)

Soll eine epidemiologische Fragestellung umfassend beantwortet werden, empfiehlt es sich, eine Literaturrecherche systematisch und nachvollziehbar durchzuführen. Ziel dabei ist, alle relevanten Publikationen von Studien und Fallberichten – und möglichst auch die nicht publizierten Studien – zu erfassen und nach dem Grad ihrer jeweiligen

Qualität geordnet zu bewerten. So entsteht ein systematisches Review (z. B. Dettenkofer et al. 2004). Als Quellen können Datenbanken im Internet (z. B. PubMed unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) benutzt werden. Zudem sollten die Literaturverzeichnisse der auf diese Weise ermittelten Studien auf weitere wichtige Quellen hin gesichtet werden. Auch bei einer systematischen Suche und Analyse muss jedoch bedacht werden, dass Studien mit signifikanten Ergebnissen wahrscheinlicher veröffentlicht werden als Studien ohne Signifikanz (Publikationsbias, ► unten) und daher die tatsächliche Datenlage durch eine Suche nach dokumentierten Studien nicht unbedingt korrekt wiedergegeben wird.

Wie bereits beschrieben, ist die Aussagekraft einer Studie abhängig von der Anzahl der untersuchten Teilnehmer. So können mehrere einzelne Studien mit kleinen Gruppen einzeln betrachtet ohne signifikantes Ergebnis bleiben, in der Summe ist jedoch ein Vor- oder Nachteil der Intervention nachweisbar. Die Metaanalyse (eine Erweiterung von systematischen Reviews) ist ein Verfahren, um verschiedene Studien zusammenzufassen. Eine häufig gewählte Darstellung in Metaanalysen ist der Forest-Plot (■ Abb. 3.4).

In diesem Beispiel sind 6 Studien in die Metaanalyse eingegangen. Zuvor muss natürlich gesichert worden sein, dass in allen aufgenommenen Studien vergleichbare Interventionen durchgeführt und vergleichbare Beobachtungen und Messungen erfolgt sind. Jede Studie wird dargestellt durch ein Quadrat auf einer Linie. Liegt das Quadrat links der markierten »1« auf der Achse des relativen Risikos, scheint eher ein Vorteil der getesteten Intervention vorzuliegen, Quadrate rechts der »1« sprechen für einen Nachteil. Die Größe des Quadrats repräsentiert die Teilnehmerzahl in den jeweiligen Studien, die Länge der Linie zeigt das Konfidenzintervall. Das Konfidenzintervall beschreibt die Zuverlässigkeit, mit der das ermittelte Ergebnis (Quadrat) korrekt beziffert ist. Je größer das Quadrat, umso kleiner ist meistens die dazugehörige Linie (Studien mit vielen Teil-

nehmer erzielen verlässlichere Ergebnisse). Kreuzt ein Konfidenzintervall die »1«, so hat die Studie kein signifikantes Ergebnis vorweisen können, da das vergleichbare Risiko zur Kontrollgruppe möglicherweise den Faktor »1« beträgt (also gar kein Unterschied vorliegt).

Das Ergebnis der Metaanalyse ist der Rhombus. In ihm sind alle Teilnehmer aller Studien verrechnet. Die Länge des Rhombus beschreibt sein Konfidenzintervall. Einzelstudien mit großen Teilnehmerzahlen haben bei der Ermittlung der gepoolten Daten ein entsprechend höheres Gewicht als kleine Studien.

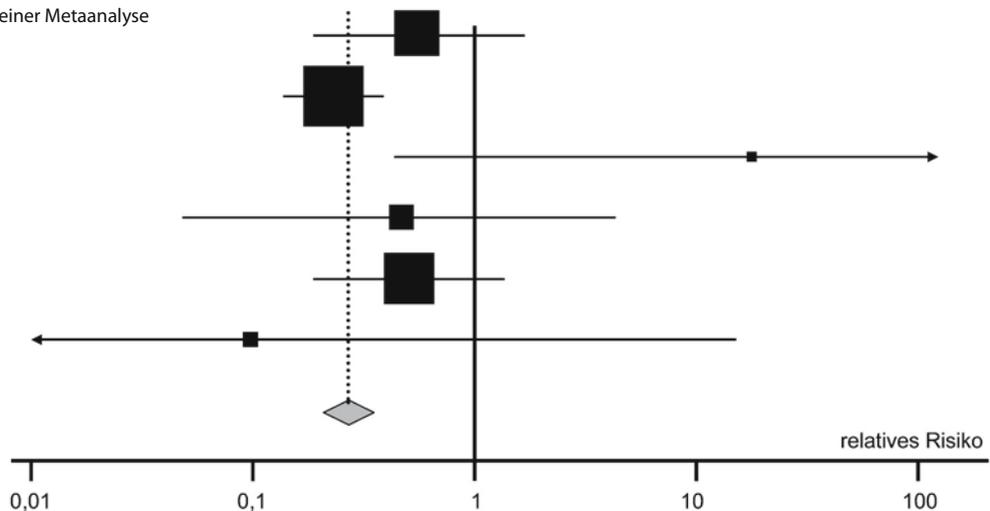
Im gewählten Beispiel zeigt nur die zweite Studie einen signifikanten Vorteil, alle andere Konfidenzintervalle kreuzen die »1«. Die Metaanalyse zeigt insgesamt ebenfalls einen signifikanten Vorteil, obwohl die kleine Einzelstudie 3 (für sich betrachtet) tendenziell einen Nachteil der Intervention zeigte.

3.2.6 Zufällige Fehler, systematische Fehler (Bias), Confounder

Das Auftreten eines zufälligen Fehlers in epidemiologischen Studien kann nie gänzlich ausgeschlossen werden. Je größer die untersuchte Stichprobe, desto geringer ist jedoch der Anteil eines einzelnen Ausreißers. Im Gegensatz dazu resultiert der systematische Fehler (Bias) aus einer Tendenz, bestimmte Ergebnisse regelmäßig zu bevorzugen. Einige Beispiele für Bias sollen hier vorgestellt werden.

Das **Publikationsbias** besagt, dass Studien, die den Effekt einer Exposition oder die Wirksamkeit einer Intervention beschreiben, häufiger veröffentlicht werden als Studien, denen dieser Nachweis nicht gelingt. Bei der Erstellung von Metaanalysen muss das bedacht werden, da die Einbeziehung nicht veröffentlichter Studien mitunter nennenswert zum Gesamtergebnis beitragen kann (Kiroff 2001).

■ Abb. 3.4. Forest-Plot einer Metaanalyse



- Auf den Publikationsbias als möglichen systematischen Fehler des systematischen Reviews und auch der Metaanalyse sollte immer geachtet werden.

Retrospektive Studien bergen die Gefahr des **Recallbias**. Patienten mit starker Betroffenheit erinnern sich bei Befragungen im Allgemeinen besser, ob sie einem Risikofaktor ausgesetzt waren, als weniger stark Erkrankte (Coughlin 1990).

Das **Selektionsbias** führt ebenfalls zu Ergebnissen, die nicht der tatsächlichen Situation entsprechen, wenn als Kontrollen Patienten mit anderen Erkrankungen als Personen aus der Allgemeinbevölkerung herangezogen werden.

Confounder hingegen sind Kovariablen, die sowohl mit der Intervention (oder Exposition) als auch dem Ergebnis assoziiert sind und daher das Ergebnis (Outcome) beeinflussen. Ein Beispiel für einen Confounder ist das vermehrte Auftreten von Karzinomen bei Kaffeetrinkern – nicht weil Kaffee kausal Krebs verursacht, sondern weil unter Kaffeetrinkern deutlich häufiger Raucher zu finden sind als unter Menschen, die keinen Kaffee trinken (Vineis 1999).

3.3 Übertragungswege

Für eine Übertragung von Infektionserregern ist zunächst einmal eine Erregerquelle erforderlich. Als Quellen kommen z. B. besiedelte oder infizierte Patienten, Besucher oder Mitarbeiter sowie Kontaminationen oder Keimreservoir aus der Umwelt in Frage (► 3.1.2). Um Präventionsmaßnahmen durchführen zu können, ist es essenziell, den Übertragungsweg des spezifischen Erregers zu kennen. Oft führen schon begrenzte, aber konsequent angewandte Maßnahmen, z. B. Händehygiene oder Isolierungsverfahren, zur Senkung der nosokomialen Infektionsrate oder zur Beendigung eines Ausbruchs (Miksits u. Kramer 1999). Der dritte bedeutsame Faktor ist der empfängliche Wirt. Besonders auf der Seite des Wirtes hat es in den letzten Jahren entscheidende Veränderungen gegeben, die zu einer höheren Anzahl nosokomialer Infektionen geführt haben. So ist z. B. der Anteil multimorbider Patienten deutlich gestiegen, und es gibt zunehmend Patienten mit immunsuppressiver Therapie nach Organtransplantationen.

Im Folgenden sollen Infektionserreger, mögliche Infektionswege und typische Erregerquellen im Krankenhaus vorgestellt werden.

3.3.1 Einteilung der Erreger

Nosokomiale Infektionen, die nicht durch Viren, Bakterien oder Pilze verursacht werden, sind extrem selten (z. B. Parasiten oder Prionen).

Viren sind Partikel aus Nukleinsäuren (DNS oder RNS) und Proteinen (umgebendes Kapsid), die in der Lage sind,

in Wirtszellen einzudringen und sich unter Nutzung derer Stoffwechselapparate und unter Schädigung dieser Zellen zu reproduzieren. Über einen eigenen Stoffwechsel verfügen Viren nicht und können sich daher nicht eigenständig vermehren. Für die Entwicklung von nosokomialen Infektionen ist bedeutsam, ob ein Virus um sein Kapsid herum zusätzlich behüllt oder nicht behüllt (nackt) ist. Während behüllte Viren (z. B. Influenza) mit den üblichen alkoholischen Desinfektionsmitteln (70 Vol.-%) innerhalb von 30 s inaktiviert werden können, müssen bei unbehüllten Viren (z. B. Noroviren) entweder längere Einwirkzeiten eingehalten oder auch höhere Konzentrationen verwendet werden (Dörries 2000).

Bakterien sind einzellige Erreger ohne Zellkern (Prokaryonten), die über einen eigenen Stoffwechsel verfügen. Ihre Erbinformation in Form von DNS ist auf einem Chromosom kodiert und wird bei der Vermehrung stets an die Nachkommen (vertikal) weitergegeben. Zudem können weitere Informationen extrachromosomal auf Plasmiden vorliegen. Diese Plasmide können durch Konjugation auch an bereits existente Bakterien weitergegeben werden (horizontal), mitunter sogar auf andere Arten oder Gattungen. Diese Möglichkeit trägt entscheidend zur leichten und schnellen Verbreitung von Pathogenitätsmechanismen bei wie z. B. einer Resistenz gegenüber β -Laktam-Antibiotika bei ESBL-bildenden Enterobakterien.

- Die meisten nosokomialen Infektionen werden durch fakultativ pathogene Bakterien verursacht, d. h., sie werden erst bedeutsam bei einer Abwehrschwäche des Wirtes, – wohingegen ein immunkompetenter Wirt von solchen Erregern nicht infiziert wird.

Bedeutsam für die Übertragungswahrscheinlichkeit und damit die Entstehung nosokomialer Infektionen ist neben der Infektionsdosis (Anzahl erforderlicher Erreger für eine Infektion) auch die Fähigkeit von Bakterien, außerhalb eines Wirtes in der Umwelt infektiös bleiben zu können (z. B. durch die Beschaffenheit ihrer Zellwand). Bakterien mit einer ausgeprägten Schicht aus Peptidoglykan, die sich in der Färbung nach Gram dunkelblau darstellen (grampositiv, z. B. Enterokokken), sind in der Regel deutlich umweltstabiler als Bakterien mit einer dünnen Zellwand (rot gefärbt, gramnegativ, z. B. Enterobakterien). Sporen als hypometabolische Dauerform einiger Bakterienarten (z. B. Clostridien) sind sogar extrem stabil gegenüber physikalischen oder chemischen Noxen, können über viele Jahre infektiös bleiben und erfordern auch bei der Auswahl eines geeigneten Desinfektionsmittels besondere Beachtung (Sahl 1994).

Im Gegensatz zu Bakterien sind **Pilze** Eukaryonten, d. h., sie verfügen über einen Zellkern. Weitere Unterschiede zeigen sich in der Zusammensetzung der Zellwände. So können in Pilzen Polysaccharide (Glukane und Mannane) sowie Chitinpolymere vorhanden sein. In der medizinischen Mikrobiologie werden Sprosspilze (Hefen, z. B.

Candida spp.), Schimmelpilze (z. B. *Aspergillen*), Dermatophyten (z. B. *T. rubrum*) und dimorphe Pilze unterschieden (z. B. *H. capsulatum*). Bei nosokomialen Mykosen treten hauptsächlich Hefen und Schimmelpilze in Erscheinung.

❗ Cave

Besonders gefährdet sind dabei Patienten mit Immunsuppression, die zudem über einen längeren Zeitraum antibiotisch behandelt werden.

3.3.2 Übertragung durch Kontakt (direkt und indirekt)

Die mit Abstand häufigste Übertragung von Erregern findet durch Berührung statt. Dabei sind sowohl die direkte Übertragung durch nicht desinfizierte Hände des Personals als auch der indirekte Kontakt über kontaminierte Gegenstände (Blutdruckmanschette oder Kanülen) möglich. Zu den Erregern, die auf diese Weise übertragen werden, zählen z. B. Staphylokokken, Enterobakterien und das Hepatitis-B-Virus.

➡ Die häufigste Übertragung von Erregern im Krankenhaus erfolgt durch Kontakt über nicht desinfizierte Hände.

3.3.3 Übertragung durch respiratorische Tröpfchen

Bei einer Tröpfcheninfektion wird der Erreger beim Sprechen, Niesen oder Husten in großen Tröpfchen ($>5 \mu\text{m}$) freigesetzt. Der Schwerkraft folgend, fallen diese Tröpfchen nach kurzer Distanz (max. 1,5–2 m) zur Erde oder auf die nächstgelegene horizontale Fläche. Je nach Erreger können sie dort unterschiedlich lange infektiös bleiben und (dann meistens mittels Kontaktübertragung) weiterverbreitet werden, z. T. auch über eine Selbstinokulation. Eine direkte Infektion durch Tröpfchen ist nur möglich, wenn eine empfängliche Person sich innerhalb des Streuradius einer infizierten Person befindet. Es empfiehlt sich daher entweder genügend Abstand einzuhalten oder bei der Tätigkeit am Patienten einen chirurgischen Mundschutz zu verwenden.

Beispiele für Tröpfcheninfektionen sind Infektionen mit Meningokokken, Pneumokokken oder dem Mumpsvirus.

3.3.4 Übertragung durch Tröpfchenkerne (Aerosole)

Tröpfchenkerne ($<5 \mu\text{m}$) entstehen bei der Verdunstung von größeren respiratorischen Tröpfchen. Bleiben in diesen Kernen Erreger über längere Zeit infektiös erhalten und werden von exponierten Personen inhaliert, so kann

es zu einer aerogen erworbenen Infektion kommen. Im Gegensatz zu Tröpfchen sinken Tröpfchenkerne nicht zu Boden, sondern bleiben wegen ihres geringen Gewichtes in der Schwebelage (Aerosol). So können sich die Erreger über größere Distanzen (sowohl örtlich als auch zeitlich) verbreiten und erreichen im Wirt mitunter die tiefen Atemwege bis hin zu den Alveolen. Als Präventionsmaßnahme für diesen Übertragungsweg sind u. a. die Verwendung von speziellen Atemschutzmasken, Unterdruck durch raumlufttechnische (RLT-)Anlagen oder das Lüften des Zimmers sinnvoll.

Über solche Aerosole können vor allem die Lungentuberkulose, z. T. aber auch Masern oder Varizellen (»Windpocken«) übertragen werden.

3.3.5 Übertragung durch Umweltmedien (Wasser und Luft)

Auch aus Quellen der Umwelt können Erreger zu nosokomialen Infektionen führen. Typische Beispiele sind Legionellen durch *Legionella* spp. aus dem Trinkwassernetz des Krankenhauses oder Aspergillosen durch Schimmelpilzsporen, die ubiquitär in der Luft nachweisbar sind. Vor allem in Krankenhäusern, in denen immunologische Hochrisikopatienten versorgt werden, z. B. nach Transplantationen von Knochenmark oder Organen, muss durch entsprechende Maßnahmen verhindert werden, dass es zur Exposition dieses Klientels gegenüber solchen Erregern kommt (Anderson et al. 1996; Chen et al. 2002; Gump u. Keegan 1986; Hahn et al. 2002).

3.3.6 Andere Übertragungswege

Auch durch verunreinigte Nahrungsmittel kann es zu Infektionen im Krankenhaus kommen. Diese Infektionen sind aber, wie auch Übertragungen durch tierische Vektoren, im Zusammenhang mit nosokomialen Infektionen eher selten. Es sind jedoch vereinzelt Infektionen dieser Art z. B. mit Hepatitis-A-Viren oder Malaria beschrieben worden (Moro et al. 2002; Petrosillo et al. 2002a).

3.4 Daten zu nosokomialen Infektionen

Prinzipiell kann jeder Erreger einer Infektionskrankheit auch zu einer nosokomialen Infektion führen. Es gibt aber »typische« Erreger, die im Krankenhaus gehäuft bei nosokomialen Infektionen nachgewiesen werden können. In den folgenden Abschnitten sollen die wichtigsten Erreger und ihre Verteilung im Krankenhaus vorgestellt werden. Nosokomiale Infektionen, die nicht durch Bakterien, Viren oder Pilze, sondern z. B. durch Protozoen, Würmer oder Arthropoden verursacht werden, sind so selten, dass diese

Erreger hier nicht weiter diskutiert werden. Zudem muss berücksichtigt werden, dass Daten zu viralen nosokomialen Infektionen lückenhaft sind, da die erforderliche Diagnostik meist aufwendiger ist als die Anzucht der üblichen bakteriellen Erreger und daher oft unterbleibt.

Besonders **Patienten mit Devices**, also Fremdkörpern zu diagnostischen oder therapeutischen Zwecken wie z. B. Beatmungstubus, zentraler Venenkatheter (ZVK) oder Harnwegskatheter (HWK), erleiden häufig nosokomiale Infektionen. Auch ist die Infektionsrate auf Intensivstationen nicht vergleichbar mit der Infektionsrate des gesamten Krankenhauses, da die Erkrankungsschwere bei Intensivpatienten oft mit einer erhöhten Infektanfälligkeit einhergeht. Daten aus der Intensivmedizin sowie Daten besonders gefährdeter Patientenkollektive (z. B. Frühgeborene oder hämatologisch-onkologische Patienten) müssen daher getrennt von Daten aus »gewöhnlichen« Stationen betrachtet werden. Das Erregerspektrum und die Verteilung der Häufigkeit einzelner Infektionsarten und Infektionsraten zeigen deutliche Unterschiede sowohl zwischen Intensivpatienten und Patienten auf peripheren Stationen, also auch im Vergleich verschiedener Fachrichtungen oder Intensivstationen.

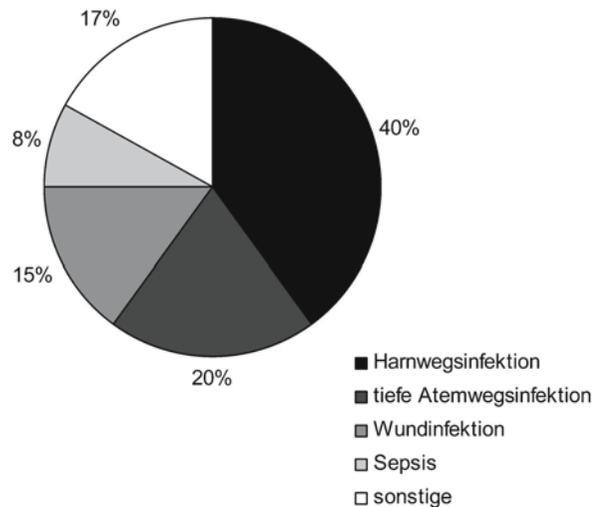
In diesem Kapitel sollen sowohl die krankenhausesweiten Daten als auch Daten speziell für Intensivstationen aus dem **Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS)** (Gastmeier et al. 2003; Geffers et al. 2000) dargestellt werden (weitere Informationen über KISS finden sich in ► Kap. 11). Im Internet sind ebenfalls Daten abrufbar auf der Seite des nationalen Referenzzentrums für nosokomiale Infektionen unter <http://www.nrz-hygiene.de>.

3.4.1 Im ganzen Krankenhaus

In diesem Abschnitt sollen die häufigsten nosokomialen Infektionen im Krankenhaus sowie die typischen Erreger dieser Infektionen vorgestellt werden. In einer Prävalenzstudie (»Nosokomiale Infektionen in Deutschland – Erfassung und Prävention, NIDEP«) von fast 15.000 Patienten aus 72 Krankenhäusern konnte gezeigt werden, dass die Gesamtprävalenz nosokomialer Infektionen in Deutschland bei 3,5% liegt, d. h., auf einer Station mit etwa 30 Betten befindet sich – statistisch – immer ein Patient mit einer nosokomialen Infektion (Gastmeier et al. 1998).

Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass die Harnwegsinfektion die mit Abstand häufigste nosokomiale Infektion (krankenhausesweit) ist, gefolgt von tiefen Atemwegsinfektionen, postoperativen Wundinfektionen und Blutstrominfektionen (■ Abb. 3.5; Rüden et al. 1997).

- Harnwegsinfektionen sind die häufigsten nosokomialen Infektionen im Krankenhaus. Die typischen Erreger von Harnwegsinfektionen sind *Escherichia coli* und *Enterococcus* spp.



■ **Abb. 3.5.** Die häufigsten nosokomialen Infektionen im Krankenhaus

Die durch die Mikrobiologie am häufigsten nachgewiesenen Erreger nosokomialer Infektionen – krankenhausesweit gezählt – sind in der NIDEP-Studie (Teil 2) untersucht worden (Rüden u. Daschner 2000). Typische bakterielle grampositive Erreger sind *S. aureus*, koagulasenegative Staphylokokken und Enterokokken. Unter den gramnegativen Erregern sind zumeist Enterobakterien (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. und *Proteus* spp.) sowie der Nonfermenter *P. aeruginosa* zu finden (Rüden u. Daschner 2000).

3.4.2 Verschiedene Fachrichtungen

Die Häufigkeit nosokomialer Infektionen ist u. a. abhängig von der beobachteten medizinischen Disziplin, denn unterschiedliche Patientenkollektive haben auch ein verschieden großes Risiko für den Erwerb einer bestimmten nosokomialen Infektion. In ■ Tab. 3.2–3.4 finden sich Beispiele der Inzidenzdichte aus der Literatur und aus dem Modul DEVICE-KISS (07/2002–12/2003) des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (► Kap. 11) mit 64 Stationen deutscher Krankenhäuser. Des Weiteren zeigt ■ Tab. 3.5 die Infektionsraten pro 100 Operationen in Abhängigkeit von der Art des Eingriffes aus dem Modul OP-KISS (01/1997–12/2003).

Pro 1000 Patiententage ereignen sich etwa eine Pneumonie, eine Sepsis und 3 Harnwegsinfektionen. Betrachtet man beispielsweise die Häufigkeit der Harnwegsinfektionen stratifiziert nach verschiedenen Abteilungen, so fällt auf, dass neurologische und urologische Patienten deutlich häufiger Harnwegsinfektionen entwickeln als der Durchschnitt. Auch in den Daten des Moduls DEVICE-KISS ist die Harnwegsinfektionsrate in der Neurologie 4fach höher als das Mittel aller Stationen. Bei der Beurteilung von Infektionsraten muss daher das untersuchte Kollektiv eben-

■ **Tab. 3.2.** Inzidenzdichte der *nosokomialen Pneumonie* in verschiedenen Fachrichtungen

Studie	Abteilung	Infektionen/ 1000 Patiententage
McDonald et al. (1992)	Gemischt	0,7–1,9
Puisieux et al. (1997)	Geriatric	3,4
D'Agata et al. (2000)	Nephrologie	1,5–1,7
Modul DEVICE-KISS (2003)	Rehabilitation	0,2

■ **Tab. 3.3.** Inzidenzdichte der *nosokomialen Sepsis* in verschiedenen Fachrichtungen

Studie	Abteilung	Infektionen/ 1000 Patiententage
D'Agata et al. (2000)	Nephrologie	1,4–2,5
Petrosillo et al. (2002)	Infektiologie	2,5
Modul DEVICE-KISS (2003)	Chirurgie	0,3
Modul DEVICE-KISS (2003)	Innere Medizin	0,1
Modul DEVICE-KISS (2003)	Gemischt	0,1

■ **Tab. 3.4.** Inzidenzdichte der *nosokomialen Harnwegsinfektion* in verschiedenen Fachrichtungen

Studie	Abteilung	Infektionen/ 1000 Patiententage
Bouza et al. (2001)	Gemischt	3,6
Langley et al. (2001)	Pädiatrie	0,6–0,9
Merle et al. (2002)	Urologie	9,8
Lai u. Fontecchio (2002)	Gemischt	2,7–4,9
Modul DEVICE-KISS (2003)	Innere Medizin	0,6
Modul DEVICE-KISS (2003)	Neurologie	3,6
Modul DEVICE-KISS (2003)	Gemischt	0,9

falls berücksichtigt werden (z. B. die Häufigkeit neurogener Blasenentleerungsstörungen oder urologische Fehlbildungen).

Die Häufigkeit postoperativer Wundinfektionen ist bekanntermaßen stark abhängig von der Art des durchgeführten Eingriffes (Astagneau et al. 2001). Während im Modul OP-KISS z. B. Operationen an der Schilddrüse und arthroskopische Eingriffe am Kniegelenk nur sehr selten (<1%) eine nosokomiale Wundinfektion nach sich ziehen, kommt es bei mehr als 5% der chirurgischen Interventionen am Kolon zu dieser postoperativen Komplikation.

- Infektionsraten sind u. a. abhängig von der Art der Infektion und dem beobachteten Patientenkollektiv bzw. dem durchgeführten chirurgischen Eingriff.

■ **Tab. 3.5.** Infektionsraten der *nosokomialen Wundinfektion* bei verschiedenen Eingriffen (KISS-Datenbank, 1997–2003)

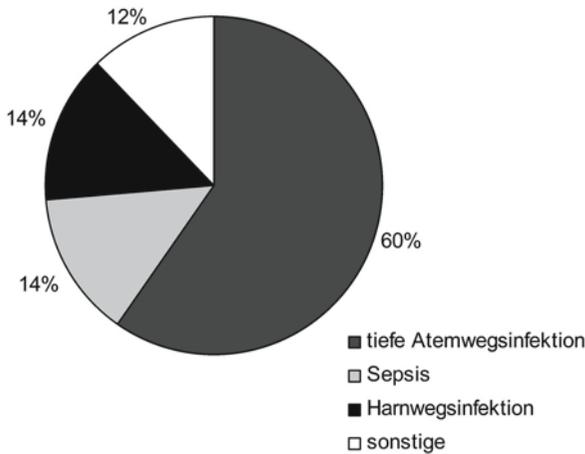
Art der Operation	Eingriffe	Median der Infektionsrate/ 100 Eingriffe
Appendektomie	11.118	1,9
Arthroskopie (Kniegelenk)	26.871	0,1
Cholezystektomie (endoskopisch)	27.776	0,8
Cholezystektomie (konventionell)	5972	1,9
Koloneingriffe	15.112	5,8
Gefäßchirurgie	12.925	1,7
Herniotomie	32.278	1,0
Hüftendoprothesen (Orthopädie)	30.651	1,2
Hüftendoprothesen (Traumatologie)	25.056	2,3
Hysterektomie (abdominal)	9785	1,1
Knieendoprothese	18.707	0,8
Mammaeingriffe	12.023	1,2
Niereneingriffe	3556	1,4
Oberschenkelhalsfraktur	5775	2,1
Prostataeingriffe	4054	2,0
Sectio caesarea	32.971	1,2
Schilddrüseneingriffe	8159	0,0

3.4.3 Intensivstationen

Verglichen mit nosokomialen Infektionen im gesamten Krankenhaus zeigen sich deutliche Besonderheiten, wenn nur Patienten auf Intensivstationen berücksichtigt werden. Bei diesem Kollektiv, das in der Regel durch eine größere Erkrankungsschwere gekennzeichnet ist, stehen schwere und oft lebensbedrohliche nosokomiale Infektionen im Vordergrund. Zudem sind diese sehr oft mit Devices assoziiert (Katheter, maschinelle Beatmung). Mehr als die Hälfte aller nosokomialen Infektionen bei Patienten auf Intensivstationen betreffen die tiefen Atemwege, je ein Siebtel entfallen auf Sepsis und Harnwegsinfektionen (■ Abb. 3.6).

- Atemwegsinfektionen sind die häufigsten nosokomialen Infektionen auf Intensivstationen; die häufigsten Erreger dabei sind *S. aureus* (mit fast einem Viertel aller Isolate), *P. aeruginosa* und Enterobacteriaceae.

Bei einer ZVK-assoziierten Sepsis von Intensivpatienten werden zumeist grampositive Erreger (koagulasenegative Staphylokokken, *S. aureus* und Enterokokken) aus Blutkulturen isoliert. Bestandteile der Darmflora wie *E. coli* und



■ **Abb. 3.6.** Die häufigsten nosokomialen Infektionen auf Intensivstationen

Enterokokken sind auch auf der Intensivstation die typischen Erreger von katheterassozierten Harnwegsinfektionen.

Die Verteilung der häufigsten Erreger deviceassoziierter Infektionen auf Intensivstationen ist in ■ Tab. 3.6 aufgeführt. Die Rangfolge der Erreger wurde der KISS-Datenbank (01/1997–12/2003) entnommen.

Infektionen auf verschiedenen Arten von Intensivstationen

Betrachtet man verschiedene Arten von Intensivstationen (chirurgisch, internistisch usw.), so zeigen sich dabei Unterschiede hinsichtlich der Infektionsrate deviceassoziierter Infektionen (■ Tab. 3.7). Die dort genannten Infektionsraten beziehen erfasste nosokomiale Infektionen, bei denen ein

entsprechendes Device vorhanden war, auf 1000 Deviceanwendungstage. Das heißt, dass bei Stationen, die z. B. viele beatmete Patienten betreuen, eine einzelne Pneumonie eines beatmeten Patienten weniger ins Gewicht fällt als bei Stationen, auf denen nur sehr wenige intubierte Patienten versorgt werden.

Der Median (50%-Quantil) gibt diejenige Infektionsrate an, oberhalb derer sich genauso viele Stationen befinden wie unterhalb. Wie weit ober- bzw. unterhalb die Stationen liegen, ist dabei ohne Belang. Daher tragen »Ausreißer« mit extrem hohen Infektionsraten nicht übermäßig zur Berechnung des Medians bei, wie es (besonders in Disziplinen mit wenigen teilnehmenden Stationen) beim arithmetischen Mittelwert der Fall ist. Das 25%-Quantil trennt entsprechend das Viertel der Stationen mit den niedrigsten Infektionsraten, das 75%-Quantil das Viertel der Stationen mit den höchsten Infektionsraten ab.

Beispiel

Auf 7 Stationen werden folgende Infektionsraten bestimmt: 1; 1; 2; 4; 5; 28. Es ergibt sich ein Median von 2, denn es liegen genauso viele Stationen ober- und unterhalb dieses Wertes. Der arithmetische Mittelwert beträgt jedoch 6, da er – im Gegensatz zum Median – durch die Station mit der auffällig hohen Infektionsrate stark beeinflusst worden ist.

Chirurgische und neurochirurgische Intensivpatienten zeigen mit 8,4 bzw. 9,3 eine gegenüber dem Durchschnitt (6,8) um 23,5% bzw. 37,1% erhöhte beatmungsassozierte Pneumonierate.

Die größte ZVK-assozierte Sepsisrate – mit 3,8 liegt sie 3-mal höher als die Durchschnittsrate aller Intensivstationen – findet sich in der Pädiatrie.

■ **Tab. 3.6.** Erreger deviceassoziierter Infektionen auf Intensivstationen (KISS-Datenbank, 1997–2003)

Rang	Beatmungsassozierte Pneumonie	ZVK-assozierte Sepsis	HWK-assozierte Harnwegsinfektion
1	S. aureus (24%)	K.-neg. Staph. (32%)	E. coli (27%)
2	P. aeruginosa (17%)	S. aureus (15%)	Enterococcus spp. (25%)
3	Klebsiella spp. (12%)	Enterococcus spp. (12%)	P. aeruginosa (14%)
4	E. coli (10%)	Enterobacter spp. (5%)	C. albicans (11%)
5	Enterobacter spp. (9%)	Klebsiella spp. (5%)	Klebsiella spp. (6%)

■ **Tab. 3.7.** Median (25%- und 75%-Quantil) deviceassoziierter nosokomialer Infektionen, stratifiziert nach Art der Intensivstation, pro 1000 Device-tage (KISS-Datenbank 1997–2003)

	Beatmungsassozierte Pneumonie	ZVK-assozierte Sepsis	HWK-assozierte Harnwegsinfektion
Interdisziplinär	6,76 (3,20–11,14)	1,01 (0,32–2,01)	0,82 (0,27–2,06)
Internistisch	5,09 (3,49–8,49)	1,93 (0,48–2,90)	1,60 (0,38–3,29)
Chirurgisch	8,40 (4,66–13,52)	1,63 (0,93–2,28)	2,17 (1,12–5,16)
Neurochirurgisch	9,32 (7,42–12,63)	1,14 (0,43–2,20)	3,83 (1,86–6,42)
Pädiatrisch	1,36 (1,01–4,17)	3,83 (1,19–9,83)	4,18 (0,54–6,53)
Gesamt	6,80 (3,65–11,49)	1,30 (0,46–2,42)	1,44 (0,46–3,66)

Bei den harnwegskatheterassoziierten Harnwegsinfektionen haben pädiatrische Intensivstationen eine fast 3-mal und Patienten der Neurochirurgie immerhin noch 2,7-mal erhöhte Infektionsrate gegenüber dem Median aller Intensivstationen unter Surveillance.

- Die ZVK-assoziierte Sepsis ist auf Intensivstationen von Kinderkliniken ein Vielfaches häufiger als auf Intensivstationen von erwachsenen Patienten.

3.4.4 Erreger in Ausbrüchen (Outbreaks)

Ein nosokomialer Ausbruch liegt vor, wenn mehr Infektionen auftreten als räumlich und zeitlich zu erwarten sind (Ammon et al. 2001). Abhängig vom Übertragungsweg und Patientenkollektiv sowie saisonalen und regionalen Gegebenheiten variiert das Spektrum der Erreger nosokomialer Ausbrüche. Zur schnellen Orientierung kann im Internet die *Outbreak-Database* (<http://www.outbreak-database.com>) mit mehr als 1000 publizierten Ausbrüchen genutzt werden. Für diese Datenbank wurden und werden regelmäßig verschiedene Publikationsquellen auf veröffentlichte nosokomiale Outbreaks hin gesichtet und diese dann geordnet. Mittels einer eigenen Suchmaske können Nutzer so gezielt nach Ausbrüchen mit spezifischen Kriterien suchen.

- Da in diesem Register auch die Maßnahmen kategorisiert sind, die zum Ende der veröffentlichten Ausbrüche geführt haben, kann ein schneller Abgleich bei der Aufklärung eines Ausbruches im eigenen Haus oder zur Prävention weiterer Ausbrüche durchaus hilfreich sein.

In **Tab. 3.8** sind die häufigsten Infektionsarten, die in der *Outbreak-Database* kategorisiert sind, in Abhängigkeit von der Altersgruppe der Patienten dargestellt. Dabei ist zu beachten, dass durch einen Erreger auch mehrere Organsysteme betroffen sein können.

Nicht jeder Ausbruch lässt sich aufklären. In jedem dritten dokumentierten Ausbruch konnte die verantwortliche Quelle nicht ermittelt werden; in jedem vierten Ausbruch wurde der Übertragungsweg nicht gefunden.

3.5 Folgen nosokomialer Infektionen

Nosokomiale Infektionen führen zu verschiedenen Nachteilen, sowohl für die Gesellschaft im Allgemeinen als auch den betroffenen Patienten im Besonderen. Kostenaspekte z. B. durch zusätzlichen Behandlungsaufwand und volkswirtschaftlichen Schaden durch Fehltag oder Minderung der Erwerbsfähigkeit werden in **► Kap. 23** behandelt. Im Folgenden soll der Patient im Vordergrund stehen mit den Konsequenzen, die ihm persönlich aus einer nosokomialen Infektion erwachsen. Dazu zählen in erster Linie ein verlängerter Aufenthalt im Krankenhaus und die Wahrscheinlichkeit, an einer solchen Infektion zu versterben.

- Schätzungen zufolge sind etwa 15–30% aller nosokomialen Infektionen grundsätzlich vermeidbar (Grundmann et al. 2004; Haley et al. 1985a; Harbarth et al. 2003).

3.5.1 Verlängerung der Verweildauer

Schwerkranke Patienten zeigen gegenüber weniger schwer Erkrankten einen längeren Krankenhausaufenthalt und erleiden häufiger nosokomiale Infektionen. Um die zusätzliche Verweildauer, die nur auf die nosokomiale Infektion zurückzuführen ist, beurteilen zu können, muss die Verweildauer Infizierter mit der Verweildauer Nichtinfizierter mit ansonsten vergleichbarer Grunderkrankung aufgerechnet werden. Die Vergleichbarkeit publizierter Studien ist jedoch nur bedingt zulässig, da die nosokomiale Infektion nicht immer als zeitabhängige Variable aufgefasst und statistisch entsprechend berücksichtigt wird (Beyersmann et al. 2005). Diese Verlängerung der stationären und ggf. intensivmedizinischen Versorgung ist natürlich auch ein entscheidender Faktor bei der Kosten-Nutzen-Kalkulation bei der Einführung von Maßnahmen zur Prävention nosokomialer Infektionen.

Eine Übersicht über Studien, in denen eine solche zusätzliche Verweildauer durch nosokomiale Infektionen ermittelt wurde, geben **Tab. 3.9–3.12**. Eine nosokomiale Pneumonie auf einer Intensivstation führte – je nach Setting – zu einem 5–19 Tage längeren Aufenthalt und eine nosokomiale postoperative Wundinfektion zu 6,5–20,7

Tab. 3.8. Häufigste Infektionsarten in nosokomialen Ausbrüchen in verschiedenen Altersgruppen (aus 1046 Outbreaks; Mehrfachnennungen möglich; <http://www.outbreak-database.com>)

Rang	Neugeborene (n=249)	Kinder (n=148)	Erwachsene (n=730)	Senioren (n=121)
1	Sepsis (55%)	Sepsis (39%)	Tiefe Atemwege (35%)	Tiefe Atemwege (45%)
2	Magen/Darm (22%)	Magen/Darm (34%)	Sepsis (32%)	Magen/Darm (43%)
3	Tiefe Atemwege (21%)	Tiefe Atemwege (23%)	Magen/Darm (27%)	Sepsis (21%)
4	ZNS (19%)	Harnwege (13%)	Postop. WI (16%)	Haut (12%)
5	Haut (16%)	Postop. WI (9%)	Harnwege (15%)	postop. WI (12%)

■ **Tab. 3.9.** Zusätzliche Verweildauer im Krankenhaus aufgrund einer nosokomialen Pneumonie

Studie	Nosokomiale Infektionsart	Zusätzliche Tage
Bercault et al. (2001)	Pneumonie (Intensivpatienten)	5,0
Rello et al. (2002)	Pneumonie (Intensivpatienten)	6,1
Dietrich et al. (2002)	Pneumonie (Intensivpatienten)	10,1
Rosenthal et al. (2003)	Pneumonie (Intensivpatienten)	10,0
Askarian u. Gooran (2003)	Pneumonie (chirurgische Patienten)	5,3
Rello et al. (2003)	Pneumonie (Intensivpatienten)	19,0

■ **Tab. 3.10.** Zusätzliche Verweildauer im Krankenhaus durch eine nosokomiale Sepsis

Studie	Nosokomiale Infektionsart	Zusätzliche Tage
Liu et al. (2002)	Sepsis (Dialysepatienten)	14,0
Orsi et al. (2002)	Sepsis	19,1
Morano Amado et al. (2002)	Sepsis	21,0
Frank et al. (2003)	Sepsis (Intensivpatienten)	2,8
Rosenthal et al. (2003)	Sepsis (Intensivpatienten)	12,0
Wisplinghoff et al. (2003)	Sepsis (neutropene Patienten)	8,0
Askarian u. Gooran (2003)	Sepsis (chirurgische Patienten)	9,2

zusätzlichen Tagen im Krankenhaus. Das bedeutet in der Regel auch Einnahme von Pharmaka (z. B. Antibiotika) mit der Gefahr von Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten sowie eine zusätzliche Zeit unter Risiko, weitere nosokomiale Infektionen zu akquirieren.

Auch eine Sepsis führt zu einer Verlängerung des stationären Aufenthaltes von bis zu 21 Tagen. Dabei muss man jedoch noch berücksichtigen, dass Patienten, die an einer Sepsis erkranken und schnell versterben, sogar verkürzend auf die durchschnittliche Länge der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus Einfluss genommen haben (► 3.5.2).

3.5.2 Erhöhung der Letalität

Um die einer nosokomialen Infektion zuschreibbare zusätzliche Letalität (Exzessletalität; »attributable mortality«)

■ **Tab. 3.11.** Zusätzliche Verweildauer im Krankenhaus durch eine nosokomiale Harnwegsinfektion

Studie	Nosokomiale Infektionsart	Zusätzliche Tage
Coello et al. (1993)	Harnwegsinfektion (chirurgische Patienten)	4,0
Medina et al. (1997)	Harnwegsinfektion (chirurgische Patienten)	4,7
Rosenthal et al. (2003)	Harnwegsinfektion (Intensivpatienten)	5,0
Moris et al. (2003)	Harnwegsinfektion	3,0
Askarian u. Gooran (2003)	Harnwegsinfektion (chirurgische Patienten)	4,4

■ **Tab. 3.12.** Zusätzliche Verweildauer im Krankenhaus durch eine nosokomiale postoperative Wundinfektion

Studie	Zusätzliche Tage
Kirkland et al. (1999)	6,5
Asensio et al. (1999)	20,7
Merle et al. (2000)	7,2
Whitehouse et al. (2002)	15,0
Askarian u. Gooran (2003)	8,7

zu ermitteln, muss sichergestellt werden, dass Patienten mit nosokomialer Infektion nur ansonsten vergleichbar kranken Patienten (ohne Infektion) gegenübergestellt werden (Feinstein 1985). Es ist also erforderlich, für Erkrankte passende Kontrollen zu suchen, die eine entsprechende Erkrankungsschwere der Grundkrankheit aufweisen. So soll erreicht werden, dass die Wahrscheinlichkeit, bereits wegen der Grundkrankheit zu sterben, in beiden Gruppen gleich groß ist und weitere Todesfälle darüber hinaus ausschließlich auf die Infektion zurückzuführen sind. In den ■ Tabellen 3.13–3.15 ist die zusätzliche Letalität für einige nosokomiale Infektionsarten zusammengestellt worden.

Die höchste Letalität durch nosokomiale Infektionen mit etwa 25% findet sich bei der Sepsis. Umgekehrt bedeutet das: Es müssen nur 4 nosokomiale Sepsisfälle vermieden werden, um einen Todesfall zu verhindern.

➤ Viermal Sepsis vermeiden heißt einen Todesfall vermeiden.

Die der Beurteilung der zuschreibbaren Letalität durch eine nosokomiale Pneumonie z. B. auf Intensivstationen zeigt die Studienlage ein besonders heterogenes Bild. In einigen Studien konnte keine erhöhte Letalität gefunden werden (Rello et al. 2002, 2003), und bei anderen Untersuchungen verstarb jeder dritte oder vierte Patient mit nosokomialer Pneumonie (Bercault u. Boulain 2001; Rosenthal et al. 2003); wenn man sich bei den betrachteten

■ **Tab. 3.13.** Erhöhte Letalität durch eine nosokomiale Pneumonie (Intensivpatienten)

Studie	Zuschreibbare Letalität (%)
Heyland et al. (1999)	5,8
Bercault u. Boulain (2001)	27,0
Rello et al. (2002)	0,0
Rello et al. (2003)	0,0
Rosenthal et al. (2003)	35,0

■ **Tab. 3.14.** Erhöhte Letalität durch eine nosokomiale Sepsis

Studie	Nosokomiale Infektionsart	Zuschreibbare Letalität (%)
Renaud u. Brun-Buisson (2001)	Sepsis (Intensivpatienten)	20,0
Slonim et al. (2001)	Sepsis (Intensivpatienten)	13,2
Orsi et al. (2002)	Sepsis	35,2
Liu et al. (2002)	Sepsis (Dialysepatienten)	26,3
Wisplinghoff et al. (2003)	Sepsis (neutropene Patienten)	12,0
Rosenthal et al. (2003)	Sepsis (Intensivpatienten)	25,0

■ **Tab. 3.15.** Erhöhte Letalität durch eine nosokomiale postoperative Wundinfektion

Studie	Zuschreibbare Letalität (%)
Kirkland et al. (1999)	4,3
Delgado-Rodriguez et al. (1999)	5,8
Astagneau et al. (2001)	4,5
Whitehouse et al. (2002)	0,0

Erregern nur auf Pseudomonaden oder Acinetobacter spp. beschränkte, betrug die Exzessletalität sogar 42,8% (Fagon et al. 1993).

Das Erregerspektrum der Pneumonie hat also entscheidend Einfluss auf die Prognose der Infektion und variiert sehr auf verschiedenen Intensivstationen. Es ist daher vorteilhaft zu wissen, welche Erreger auf der eigenen Station besonders häufig anzutreffen sind, um frühzeitig eine gut kalkulierte Therapie einleiten zu können. Außerdem müssen die Kriterien, die zur Diagnose der Pneumonie geführt haben, in den verschiedenen Studien geprüft werden, da es auch auf diese Weise durch unterschiedliche Klassifizierung zu verschiedenen Ergebnissen kommen kann (Timsit et al. 1996). Eine Inkonsistenz diagnostischer Kriterien führt selbstverständlich auch bei anderen Infektionsarten zu schwankenden und daher nur bedingt vergleichbaren Infektionsraten (Lewis 1995; Roberts et al. 1998).

Für nosokomiale Harnwegsinfektionen wurde (selbst bei Intensivpatienten) zumeist in älteren Studien keine (Bueno-Cavanillas et al. 1994; Daschner et al. 1978; Gross u. Van Antwerpen 1983; Laupland et al. 2002) oder nur eine mäßig (5%) erhöhte attributive Letalität beschrieben (Rosenthal et al. 2003).

Danksagung. Unser besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Hajo Grundmann (Microbiology and Infectious Diseases Queen's Medical Center, University Hospital Nottingham, UK) für die kritische Durchsicht dieses Kapitels.

Literatur

- Ammon A, Gastmeier P, Weist K, Kramer MH, Petersen LR (2001) Empfehlungen zur Untersuchung von Ausbrüchen nosokomialer Infektionen. Robert Koch-Institut, Heft 21
- Anderson K, Morris G, Kennedy H, Croall J, Michie J, Richardson MD, Gibson B (1996) Aspergillosis in immunocompromised paediatric patients: associations with building hygiene, design, and indoor air. *Thorax* 51: 256–261
- Asensio A, Torres J (1999) Quantifying excess length of postoperative stay attributable to infections: a comparison of methods. *J Clin Epidemiol* 52: 1249–1256
- Askarian M, Gooran NR (2003) National nosocomial infection surveillance system-based study in Iran: additional hospital stay attributable to nosocomial infections. *Am J Infect Control* 31: 465–468
- Astagneau P, Rioux C, Golliot F, Brucker G (2001) Morbidity and mortality associated with surgical site infections: results from the 1997–1999 INCISO surveillance. *J Hosp Infect* 48: 267–274
- Beck-Bornholdt HP, Dubben HH (2002) Der Hund, der Eier legt. Rowohlt, Reinbek
- Bercault N, Boulain T (2001) Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: a prospective case-control study. *Crit Care Med* 29: 2303–2309
- Beyersmann J, Gastmeier P, Grundmann H et al. (2005) Assessment of prolongation of intensive care unit stay due to nosocomial infections, using multistate models. *Infect Control Hosp Epidemiol* (in press)
- Bouza E, San Juan R, Munoz P, Voss A, Kluytmans J (2001) A European perspective on nosocomial urinary tract infections II. Report on incidence, clinical characteristics and outcome (ESGNI-004 study). European Study Group on Nosocomial Infection. *Clin Microbiol Infect* 7: 532–542
- Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodriguez M, Lopez-Luque A, Schaffino-Cano S, Galvez-Vargas R (1994) Influence of nosocomial infection on mortality rate in an intensive care unit. *Crit Care Med* 22: 55–60
- Chen YS, Lin WR, Liu YC et al. (2002) Residential water supply as a likely cause of community-acquired Legionnaires' disease in an immunocompromised host. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 21: 706–709
- Chung M, Dickinson G, De Lencastre H, Tomasz A (2004) International clones of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in two hospitals in Miami, Florida. *J Clin Microbiol* 42: 542–547
- Coello R, Glenister H, Fereres J, Bartlett C, Leigh D, Sedgwick J, Cooke EM (1993) The cost of infection in surgical patients: a case-control study. *J Hosp Infect* 25: 239–250
- Coughlin SS (1990) Recall bias in epidemiologic studies. *J Clin Epidemiol* 43: 87–91

- D'Agata EM, Mount DB, Thayer V, Schaffner W (2000) Hospital-acquired infections among chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 35: 1083–1088
- Daschner F, Nadjem H, Langmaack H, Sandritter W (1978) Surveillance, prevention and control of hospital-acquired infections. III. Nosocomial infections as cause of death: retrospective analysis of 1000 autopsy reports. *Infection* 6: 261–265
- Delgado-Rodriguez M, Gomez-Ortega A, Llorca J et al. (1999) Nosocomial infection, indices of intrinsic infection risk, and in-hospital mortality in general surgery. *J Hosp Infect* 41: 203–211
- Dettenkofer M, Seegers S, Antes G, Motschal EI, Schumacher M, Daschner F (2004) Does the architecture of hospital facilities influence nosocomial infection rates? A systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol* 25: 21–25
- Dietrich ES, Demmler M, Schulgen G, Fecek K, Mast O, Pelz K, Daschner F (2002) Nosocomial pneumonia: a cost-of-illness analysis. *Infection* 30: 61–67
- Dörries R (2000) Allgemeine Virologie. In: Hof H, Dörries R, Müller RL (Hrsg) Mikrobiologie. Thieme, Stuttgart
- Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C (1993) Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 94: 281–288
- Feinstein AR (1985) The architecture of clinical research. Saunders, Philadelphia: pp 225–229
- Frank U, Chojnacki T, Dettenkofer M, Daschner F (2003) Cost-effectiveness of an antiseptic-impregnated central venous catheter in the ICU. *Intensive Care Med* 29: 139
- Gastmeier P, Kramer M (2004) Epidemiologie der Infektionen. In: Adam D, Doerr HW, Link H, Lode H (Hrsg) Die Infektiologie. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
- Gastmeier P, Rüden H (2001) Epidemiologie und Surveillance nosokomialer Infektionen. In: Kramer A, Heeg P, Botzenhart K (Hrsg) Krankenhaus- und Praxishygiene. Urban & Fischer, München
- Gastmeier P, Kampf G, Wischniewski N, Hauer T, Schulgen G, Schumacher M, Daschner F, Rüden H (1998) Prevalence of nosocomial infections in representative German hospitals. *J Hosp Infect* 38: 37–49
- Gastmeier P, Geffers C, Sohr D, Dettenkofer M, Daschner F, Rüden H (2003) Five years working with the German nosocomial infection surveillance system (Krankenhaus Infektions Surveillance System). *Am J Infect Control* 31: 316–321
- Geffers C, Koch J, Sohr D, Nassauer A, Daschner F, Rüden H, Gastmeier P (2000) Establishment of a national database for ICU-associated infections. First results from the »Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System« (KISS). *Anaesthesist* 49: 732–737
- Geffers C, Gastmeier P, Rüden H (2002) Nosokomiale Infektionen, Robert Koch-Institut, Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 8
- Gordis L (2001) Epidemiologie. Verlag im Kilian, Marburg
- Gross PA, Van Antwerpen C (1983) Nosocomial infections and hospital deaths. A case-control study. *Am J Med* 75: 658–662
- Grundmann H, Baerwolf S, Schwab F et al. (2004) How many infections are caused by transmission in intensive care units? *Crit Care Med* submitted for publication
- Gump DW, Keegan M (1986) Pulmonary infections due to Legionella in immunocompromised patients. *Se min Respir Infect* 1: 151–159
- Hahn T, Cummings KM, Michalek AM et al. (2002) Efficacy of high-efficiency particulate air filtration in preventing aspergillosis in immunocompromised patients with hematologic malignancies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 23: 525–531
- Haley RW, Culver DH, White JW et al. (1985a) The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol* 121: 182–205
- Haley RW, Tenney JH, Lindsey JO, Garner JS, Bennett JV (1985b) How frequent are outbreaks of nosocomial infection in community hospitals? *Infect Control* 6: 233–236
- Harbarth S, Sax H, Gastmeier P (2003) The preventable proportion of nosocomial infections: an overview of published reports. *J Hosp Infect* 54: 258–266
- Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C (1999) The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 1249–1256
- Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, Wilkinson WE, Sexton DJ (1999) The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 20: 725–730
- Kiroff GK (2001) Publication bias in presentations to the Annual Scientific Congress. *ANZ J Surg* 71: 167–171
- Lai KK, Fontecchio SA (2002) Use of silver-hydrogel urinary catheters on the incidence of catheter-associated urinary tract infections in hospitalized patients. *Am J Infect Control* 30: 221–225
- Langley JM, Hanakowski M, Leblanc JC (2001) Unique epidemiology of nosocomial urinary tract infection in children. *Am J Infect Control* 29: 94–98
- Laupland KB, Zygun DA, Davies HD et al. (2002) Incidence and risk factors for acquiring nosocomial urinary tract infection in the critically ill. *J Crit Care* 17: 50–57
- Lewis SM (1995) The effect of surveillance definitions on nosocomial urinary tract infection rates in a rehabilitation hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 16: 43–48
- Liu JW, Su YK, Liu CF, Chen JB (2002) Nosocomial blood-stream infection in patients with end-stage renal disease: excess length of hospital stay, extra cost and attributable mortality. *J Hosp Infect* 50: 224–227
- McDonald AM, Dietsche L, Litsche M et al. (1992) A retrospective study of nosocomial pneumonia at a long-term care facility. *Am J Infect Control* 20: 234–238
- Medina M, Martinez-Gallego G, Sillero-Arenas M, Delgado-Rodriguez M (1997) [Risk factors and length of stay attributable to hospital infections of the urinary tract in general surgery patients.] *Enferm Infect Microbiol Clin* 15: 310–314
- Merle V, Germain JM, Chamouni P (2000) Assessment of prolonged hospital stay attributable to surgical site infections using appropriateness evaluation protocol. *Am J Infect Control* 28: 109–115
- Merle V, Germain JM, Bugel H, Nouvellon M, Lemeland JF, Czernichow P, Grise P (2002) Nosocomial urinary tract infections in urologic patients: assessment of a prospective surveillance program including 10.000 patients. *Eur Urol* 41: 483–489
- Miksits K, Kramer A (1999) Prävention. In: Hahn H, Falke D, Kaufmann SHE, Ullmann U (Hrsg) Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
- Morano Amado LE, Del CP, Lopez VM et al. (2002) Nosocomial bacteremia in the adult patient. Study of associated costs. *Rev Clin Esp* 202: 476–484
- Moris DIT, Fernandez MP, Antuna EA et al. (2003) Estimating the costs associated with nosocomial urinary tract infection. A case-control study. *Rev Clin Esp* 203: 119–124
- Moro ML, Romi R, Severini C et al. (2002) Patient-to-patient transmission of nosocomial malaria in Italy. *Infect Control Hosp Epidemiol* 23: 338–341
- Orsi GB, Di Stefano L, Noah N (2002) Hospital-acquired, laboratory-confirmed bloodstream infection: increased hospital stay and direct costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 23: 190–197
- Petrosillo N, Raffaele B, Martini L et al. (2002a) A nosocomial and occupational cluster of hepatitis A virus infection in a pediatric ward. *Infect Control Hosp Epidemiol* 23: 343–345
- Petrosillo N, Viale P, Nicastrì E et al. (2002b) Nosocomial bloodstream infections among human immunodeficiency virus-infected patients: incidence and risk factors. *Clin Infect Dis* 34: 677–685
- Puisieux F, Defrennes R, Salomez-Granier F, Dewailly P (1997) Incidence and consequences of nosocomial infections in a geriatric short-stay department. *Presse Med* 26: 1708–1713

- Rello J, C Lorente, Diaz E, Bodi M, Boque C, Sandiumenge A, Santamaria JM (2003) Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in ICU patients requiring percutaneous tracheotomy for mechanical ventilation. *Chest* 124: 2239–2243
- Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, Kollef MH (2002) Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 122: 2115–2121
- Renaud B, Brun-Buisson C (2001) Outcomes of primary and catheter-related bacteremia. A cohort and case-control study in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 1584–1590
- Roberts FJ, A Walsh, P Wing, M Dvorak, J Schweigel (1998) The influence of surveillance methods on surgical wound infection rates in a tertiary care spinal surgery service. *Spine* 23: 366–370
- Rosenthal VD, Guzman S, Orellano PW (2003) Nosocomial infections in medical-surgical intensive care units in Argentina: attributable mortality and length of stay. *Am J Infect Control* 31: 291–295
- Rüden H, Daschner F (2000) Nosokomiale Infektionen in Deutschland – Erfassung und Prävention (NIDEP-Studie) Teil 2: Studie zur Einführung eines Qualitätsmanagementprogrammes, 126. Schriftreihe des Bundesministeriums für Gesundheit
- Rüden H, Gastmeier P, Daschner F, Schumacher M (1997) Nosocomial and community-acquired infections in Germany. Summary of the results of the First National Prevalence Study (NIDEP). *Infection* 25: 199–202
- Rüden H, Daschner F, Gastmeier P, Mielke M (2003) Definition nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen), Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, Robert Koch-Institut, Berlin
- Sahl HG (1994) Aufbau und Morphologie der Bakterienzelle. In: Brandis H, W Köhler, Eggers HJ, Pulverer G (Hrsg) *Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie*. G. Fischer, Stuttgart
- Slonim AD, Kurtines HC, Sprague BM, Singh N (2001) The costs associated with nosocomial bloodstream infections in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2: 170–174
- Timsit JF, Chevret S, Valcke J et al. (1996) Mortality of nosocomial pneumonia in ventilated patients: influence of diagnostic tools. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 116–123
- Varia M, Wilson S, Sarwal S, McGeer A, Gournis E, Galanis E, Henry B (2003) Investigation of a nosocomial outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Toronto, Canada. *CMAJ* 169: 285–292
- Vineis P (1999) ras mutations and a cup of coffee: cause, confounder, effect modifier, or what else? *J Epidemiol Community Health* 53: 685
- Wenzel RP, Nettleman MD (1999) *Principles of Hospital Epidemiology*. In: Mayhall CG (ed) *Hospital epidemiology and infection control*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
- Wenzel RP, RL Thompson, Landry, SM Russell BS, Miller PJ, Ponce DL, Miller GB Jr (1983) Hospital-acquired infections in intensive care unit patients: an overview with emphasis on epidemics. *Infect Control* 4: 371–375
- Whitehouse JD, Friedman ND, Kirkland KB, Richardson WJ, Sexton DJ (2002) The impact of surgical-site infections following orthopedic surgery at a community hospital and a university hospital: adverse quality of life, excess length of stay, and extra cost. *Infect Control Hosp Epidemiol* 23: 183–189
- Wisplinghoff H, Cornely OA, Moser S, Bethe U, Stutzer H, Salzberger B, Fatkenheuer G, Seifert H (2003) Outcomes of nosocomial bloodstream infections in adult neutropenic patients: a prospective cohort and matched case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 24: 905–911