



# Prävalenz von Infektionen auf der Intensivstation

Die EPIC-2-Studie illustriert einen Wandel des Erregerspektrums

Hardy-Thorsten Panknin

Nosokomiale Infektionen gehören zu den häufigsten Komplikationen einer intensivmedizinischen Behandlung. Das Erregerspektrum dieser Infektionen spielt die entscheidende Rolle für die Auswahl empirischer Therapieregime. Der Wandel des Erregerspektrums auf europäischen Intensivstationen und die Unterschiede im Erregermuster im Vergleich zu den USA werden durch die neue EPIC-Studie illustriert.

## Das Akronym „EPIC“

EPIC steht für „European Prevalence of Infection in Intensive Care“. Vor nunmehr 16 Jahren, im Jahr 1995, wurde die erste EPIC-Studie publiziert, deren Daten noch heute in vielen Analysen zum Erregerspektrum nosokomialer Infektionen auf Intensivstationen zitiert werden [1]. Damals untersuchte eine Arbeitsgruppe um den Brüsseler Intensivmediziner Jean-Louis Vincent mittels einer Fragebogenaktion die Prävalenz nosokomialer Infektionen auf westeuropäischen Intensivstationen. Die Studie wurde als Punkt-Prävalenzstudie an einem Stichtag (29. April 1992) durchgeführt, wobei zusätzlich diagnostische Befunde aus der Vorwoche sowie Verlaufsdaten bis zu vier Wochen nach dem Erfassungstag einbezogen wurden. Die mikrobiologischen Ergebnisse der Studie wurden separat publiziert [2].

In den letzten beiden Jahrzehnten hat sich die klinische Intensivmedizin stark verändert. Das Durchschnittsalter der Intensivpatienten ist gestiegen, die Erkrankungskomplexität hat zugenommen und das Erregerspektrum nosokomialer Infektionen hat sich mit dem zunehmenden Aufkommen von Pilzen und antibiotikaresistenten bakteriellen Erregern verändert. Eine Aktualisierung der Datenbasis mit neuen europäischen Kennzahlen war daher lange überfällig.

## EPIC2: Update für Europa und internationaler Vergleich

Es ist wiederum der Initiative von Jean-Louis Vincent zu verdanken, dass im Jahre 2006 ein Studienkomitee zur Planung einer Neuauflage der EPIC-Studie

zusammen getreten ist. Im Unterschied zu EPIC1 wurden diesmal weltweit Intensivstationen zur Mitwirkung an der Studie aufgerufen. Die Einladung zur Teilnahme erfolgte über Rundmails der Europäischen Gesellschaft für Intensivmedizin sowie über Bekanntmachungen auf internationalen intensivmedizinischen Kongressen und Symposien. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und ehrenamtlich, d. h. weder die pharmazeutische Industrie noch Drittmittelorganisationen wurden um Unterstützung angefragt. Als Stichtag zur Erfassung der Infektionen wurde der 8. Mai 2007 festgelegt [3].

## Methodik der Studie

Nach Zusage zur Teilnahme erhielten die lokalen Studienverantwortlichen Erfassungsbögen und begleitende Vorinformationen zugesandt. Am Erfassungstag musste die Gesamtzahl der um Mitternacht (vom 7. auf den 8. Mai 2007) auf der Station liegenden Patienten dokumentiert werden. In den nachfolgenden 24 Stunden waren zahlreiche demografische und krankheitsbezogene Variablen der Patienten zu dokumentieren. Die Infektionsdiagnose erfolgte auf der Basis der Definitionen des Internationalen Sepsis-Forums. Mikrobiologische Befunde wurden vom Stichtag sowie aus der Vor- und Nachwoche der Infektionsdiagnose einbezogen. Im weiteren Verlauf sollte der Fragebogen mit Verlaufsdaten bis zur Entlassung von der Intensivstation oder bis maximal 60 Tage nach dem Erfassungstag ergänzt werden. Während dieses Zeitraums war eine Telefon-Hotline zur Beantwortung von Rückfragen geschaltet.

## Ergebnisse der Studie

Insgesamt konnte das Studienkomitee 1275 Intensivstationen in 75 Ländern zur Mitwirkung an der Studie gewinnen. 667 Intensivstationen (52,3 %) lagen in Westeuropa, 210 in Mittel- und Südamerika, 137 in Asien, 97 in Osteuropa, 83 in Nordamerika, 54 in Ozeanien, 17 in Afrika. Der Schwerpunkt der

Studie lag somit weiterhin in Europa, was die Beibehaltung des alten Studien-Akronyms rechtfertigte. 61 % der Intensivstationen gehörten zu Universitätskliniken, bei 66 % handelte es sich um gemischte, medizinisch-chirurgische Intensivstationen. 94 % der Intensivstationen hatten eine Rund-um-die-Uhr-Besetzung des ärztlichen Dienstes.

Am Stichtag lagen auf den Stationen 13.796 Patienten, von denen 54 % eine floride Infektion aufwiesen. Das mittlere Alter lag bei ca. 60 Jahren und war nicht unterschiedlich für infizierte und nicht-infizierte Patienten. 62 % der Patienten waren chirurgische Patienten, bei ca. 10 % lag ein Trauma oder Polytrauma vor. 71 % aller Patienten wurden (prophylaktisch und therapeutisch) mit Antibiotika behandelt, 16 % erhielten antimykotische Medikamente. Die Lunge war mit 64 % der Infektionen am häufigsten betroffen, gefolgt vom Abdomen (20 %) und der Blutbahn (15 %). Bei 70 % der infizierten Patienten lagen positive mikrobiologische Labordaten vor. Eine Zusammenfassung der erhobenen Infektions- und Erregerdaten für Westeuropa und die USA gibt Tab. 1.

Die intensivmedizinischen Scores waren bei Patienten mit Infektion am Stichtag signifikant höher als bei nicht-infizierten Patienten, ebenso waren Mortalität und Liegedauer bei Patienten mit Infektion im weiteren Verlauf signifikant höher bzw. länger als bei infektionfreien Patienten.

## Verändertes mikrobiologisches Erregerspektrum

Die Ergebnisse des Erregerspektrums zeigen, dass gram-negative Erreger in Europa signifikant häufiger isoliert wurden als in den USA ( $p < 0,05$ ). Im Einzelnen trug dazu besonders der häufigere Nachweis von *E. coli*, *Pseudomonas* spp. und *Acinetobacter* spp. bei. Breitspektrum- $\beta$ -Laktamasebildende Enterobakteriaceen (ESBL-Bildner) kamen ebenfalls in Europa signifikant häufiger vor als in Nordamerika, wenngleich noch ein geringes Niveau vorlag

Variable	Westeuropa	USA	Signifikanz
Anzahl Patienten mit Infektion (% aller in der geographischen Region eingeschlossenen Patienten)	3683 (49)	607 (48,4)	n.s.
Infektionslokalisation (%)			–
Atemwegstrakt	2332 (63,3)	345 (56,8)	p < 0,05
Abdomen	778 (21,1)	101 (16,6)	n.s.
Blutbahn	546 (14,8)	157 (25,9)	p < 0,05
Nieren/ableitende Harnwege	411 (11,2)	135 (22,2)	p < 0,05
Haut	242 (6,6)	26 (4,3)	n.s.
Katheterassoziiert	332 (4,7)	16 (2,6)	n.s.
Mikrobiologische Kultur positiv (%)	2678 (72,7)	457 (75,3)	n.s.
Mikroorganismen (%)*			
Gram-positive Erreger	1311 (49,0)	252 (55,1)	n.s.
<i>Staphylococcus aureus</i>	525 (19,6)	123 (26,9)	p < 0,05
MRSA	233 (8,7)	80 (17,5)	p < 0,05
<i>S. epidermidis</i>	301 (11,2)	56 (12,3)	n.s.
Vancomycinsensible Enterokokken (VSE)	250 (9,3)	24 (5,3)	p < 0,05
Vancomycinresistente Enterokokken (VRE)	113 (4,2)	22 (4,8)	n.s.
Gram-negative Erreger	1573 (58,7)	228 (49,9)	p < 0,05
<i>Escherichia coli</i>	458 (17,1)	65 (14,2)	n.s.
<i>Pseudomonas spp.</i>	458 (17,1)	59 (12,9)	n.s. **
<i>Acinetobacter spp.</i>	149 (5,6)	17 (3,7)	n.s.
ESBL-Bildner	47 (1,8)	1 (0,2)	p < 0,05
Anaerobier	142 (5,3)	36 (7,9)	n.s.
Pilze			
<i>Candida spp.</i>	495 (18,5)	83 (18,2)	n.s.
<i>Aspergillus spp.</i>	70 (1,4)	12 (2,6)	n.s.

\* in Klammern ist jeweils der Prozentsatz der Patienten mit dem jeweiligen Erreger in Bezug auf alle Patienten mit positiven Kulturen angegeben. Die Zahlen addieren sich auf mehr als 100 %, da ein Patient mit mehreren Erregern infiziert sein konnte.

\*\* Die Nachberechnung mit einem Chi-Quadrat-Test mit und ohne Yates-Korrektur ergab Signifikanz (p = 0,035 bzw. 0,0256)

Tab. 1: Infektionsverteilung und Erregerspektrum in Westeuropa und den USA

(1,8 % versus 0,2 %, p < 0,05). Pilze machten in beiden geografischen Regionen einen bedeutenden Anteil der Infektions-assoziierten Erreger aus (18,5 bzw. 18,2 %). Unter den grampositiven Keimen war der Unterschied für methicillinresistente *Staphylococcus-aureus*-Keime (MRSA) sehr deutlich (8,7 % in Westeuropa versus 17,5 % in den USA, p < 0,05). Vancomycinresistente Enterokokkenstämme (VRE) wurden dagegen in beiden Regionen relativ selten bei intensivmedizinischen Infektionen isoliert (Tab. 1).

Innerhalb Europas zeigten sich im Vergleich zur vorangegangenen ersten EPIC-Studie ebenfalls signifikante Unterschiede. Da die einzelnen Erregerspezies nicht absolut gleichartig erfasst wurden, sind jedoch nicht für alle in der neueren Studie aufgeführten Spezies direkte Vergleiche möglich. Es zeigte sich, dass der Anteil von Infektionen durch *S. aureus* und MRSA signifikant zurückgegangen ist, während Infektio-

nen durch *E. coli* zugenommen haben. In der 1992 durchgeführten ersten Stu-

Erreger	1992	2007	Signifikanz*
Anzahl der Patienten mit Infektion (% aller eingeschlossenen Patienten)	4501 (45)	3683 (49)	n.s.
Mikrobiologische Kulturen positiv (% der Patienten mit Infektion)	3826 (85)	2678 (72,7)	< 0,0001
<i>Staphylococcus aureus</i> , %	30,1	19,6	< 0,0001
MRSA, %	17,9	8,7	< 0,0001
Koagulase-negative Staphylokokken, %	19,1	11,2	< 0,0001
Vancomycinsensible Enterokokken (VSE), %	12,7	9,3	< 0,0001
Vancomycinresistente Enterokokken (VRE), %	k.A.	4,2	–
<i>Escherichia coli</i> , %	12,7	17,1	< 0,0001
ESBL-Bildner, %	k.A.	1,8	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , %	28,7	17,1	< 0,0001
<i>Candida spp.</i> (Hefepilze), %	17,1	18,5	n.s.

\* Die Signifikanzberechnungen wurden von den Referenten mit Hilfe eines zweiseitigen Chi-Quadrat-Tests ([www.graphpad.com/quickcalcs](http://www.graphpad.com/quickcalcs)) vorgenommen  
k. A., keine Angabe

Tab. 2: Erregerspektrum in den EPIC-Studien 1992 und 2007 (Anteil Westeuropa)

die (publiziert 1996) wurden weder VRE- noch ESBL-Erreger erwähnt. Infektionen durch *P. aeruginosa* nahmen zwischen 1992 und 2007 signifikant ab. Die Häufigkeit von Hefepilzinfektionen scheint unverändert geblieben zu sein, allerdings wurden die Pilze in der Studie aus dem Jahr 1992 als „Hefepilze“ zusammengefasst, während in der Studie aus 2007 die Bezeichnung „*Candida spp.*“ gewählt wurde. Da jedoch Non-*Candida*-Hefepilze (z. B. *Cryptococcus spp.*) auf Intensivstationen außerordentlich selten vorkommen, ist eine vergleichende statistische Betrachtung trotz dieser Unschärfe möglich (Tab. 2).

### Kommentar

Die Studie lässt deutliche Unterschiede zwischen den USA und Westeuropa erkennen. Gram-negative Infektionserreger kamen in den USA seltener vor, besonders fanden sich dort seltener Erreger der *Pseudomonas*-Gruppe. Obwohl die Unterschiede aufgrund der geringen Zahl der in den USA teilnehmenden Intensivstationen (n=83) mit Vorsicht interpretiert werden müssen, könnten die Differenzen auf einer unterschiedlichen Wasserhygiene beruhen. Daten aus Spanien und Deutschland haben gezeigt, dass zwischen 40 und 60 % der Wasserauslässe auf Intensivstationen mit *Pseudomonas aeruginosa* kolonisiert sind [4, 5]. Dies ist in den USA aufgrund einer dort weit verbreiteten Chlorierung des Leitungswassers in sehr viel geringerem Maße der Fall [6]. Der Gebrauch von Leitungswasser in Westeuropa und Deutschland für zahlreiche

Aktivitäten wie Mundpflege, Nachspülen von Magensonden nach Medikamentengabe oder für das Auflösen von zermörserten Medikamenten muss kritisch hinterfragt werden. Für solche Aktivitäten sollte auf Intensivstationen nur frisch abgekochtes Leitungswasser oder steril filtriertes Wasser Verwendung finden [5]. Auf der anderen Seite waren *S. aureus* und vor allem MRSA ungleich häufiger als Infektionserreger auf Intensivstationen in den USA anzutreffen als in Westeuropa.

Beim Vergleich zwischen den Jahren 1992 und 2007 zeigt sich, dass die *Pseudomonas*-Problematik auf europäischen Intensivstationen zwar nach wie vor besteht, jedoch im Beobachtungszeitraum signifikant rückläufig ist. Dies könnte darauf beruhen, dass viele Intensivstationen, besonders seit Erscheinen der entsprechenden Empfehlung des Umweltbundesamtes [7], endständige Wasserfilter in kritischen Bereichen der Patientenversorgung einsetzen (Abb. 1). Erfreulich ist, dass MRSA-Infektionen auf europäischen Intensivstationen signifikant abgenommen haben. Dies entspricht anderen europäischen Ergebnissen in den letzten Jahren, nach denen sich zumindest ein Plateau der MRSA-Inzidenz ausgebildet hat ([www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu)). Neue Probleme bereiten die vancomycinresistenten Enterokokken (VRE) und die ESBL-bildenden, gram-negativen Problembakterien, die 1992 noch keine Rolle spielten.

Für die empirische Initialtherapie auf der Intensivstation müssen neben diesen allgemeinen Trends vor allem auch Daten aus der lokalen Resistenzepidemiologie zugrunde gelegt werden. Sofern diese im europäischen Mittelfeld liegen, ist eine generelle Berücksichtigung von MRSA, VRE oder ESBL-Bildnern bei Infektionen in der Frühphase eines Intensivaufenthalts noch nicht erforderlich. Diese Erreger sollten aber bei rezidivierenden oder Spätinfektionen (nach der ersten Woche des Intensivaufenthalts), bei vorangegangener Kolonisierung mit diesen Erregern und bei Nichtansprechen auf Cefalosporine



Abb. 1: Mit freundlicher Erlaubnis, Prof. Dr. med. M. Trautmann, Klinikum Stuttgart

oder inhibitorgeschützte Penicilline in Betracht gezogen werden. VRE können mit Linezolid (bei Kindern keine ausreichende Erfahrung) oder (vor allem bei abdominalen Infektionen) mit Tigecyclin (Achtung: Tetracyclin bei Kindern Zahnverfärbungen), ESBL-Erreger mit Carbapenemen oder neuerdings Tigecyclin therapiert werden. Als altbekannte Substanz mit aktuell wieder zunehmender Bedeutung kann auch das Fosfomycin sehr gut gegen ESBL-bildende *E. coli*-Stämme eingesetzt werden [8].

#### Danksagung:

Herrn Prof. Dr. med. M. Trautmann, Klinikum Stuttgart, Klinikhygiene danke ich für die Mithilfe bei der Kommentierung der Vincent et al. Studie [3].

#### Literatur

- 1 Vincent, J. L. et al.: The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) study. *JAMA* 1995; 274: 639-644
- 2 Spencer, R. C.: Predominant pathogens found in the European Prevalence of Infection in Intensive Care study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 281-285

- 3 Vincent, J. L. et al.: International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302: 2323-2329

- 4 Valles, J., Mariscal, D., Cortes, P. et al.: Patterns of colonization by *Pseudomonas aeruginosa* in intubated patients: a 3-year prospective study of 1607 isolates using pulsed-field gel electrophoresis with implications for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1768-1775.

- 5 Trautmann, M., Halder, S., Lepper, P. M., Exner, M.: Reservoirs von *Pseudomonas aeruginosa* auf der Intensivstation: Die Bedeutung des Leitungswassers als Infektionsquelle. *Bundesgesundheitsbl* 2009; 52: 339-344

- 6 Mena, K. D., Gerba, C. P.: Risk assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in water. *Rev Environ Contam Toxicol* 2009; 201: 71-115

- 7 Umweltbundesamt. Empfehlung des Umweltbundesamtes nach Anhörung der Trinkwasserkommission des Bundesministeriums für Gesundheit. Hygienisch-mikrobiologische Untersuchung von Kaltwasser von Wasserversorgungsanlagen nach § 3 Nr. 2 Buchstabe c TrinkwV 2001. *Bundesgesundheitsbl* 2005; 49: 693-696

- 8 Traunmüller, F., Steinort, D., Gattringer, R. et al.: Fosfomycin intravenös. *Chemotherapie Journal* 2011; 20: 9-17.

Hardy-Thorsten Panknin  
Badensche Straße 49  
D-10715 Berlin  
E-Mail [ht.panknin@berlin.de](mailto:ht.panknin@berlin.de)