Infektionen

T. BEIN, D. BITTER-SUERMANN, M. G. JESCHKE,
M. NERLICH und S. ZIESING

6.1	Infektionsentstehung und Therapie (M. G. JESCHKE und M. NERLICH)	290
6.1.1	Allgemeines	290
6.1.2	Abszess	292
6.1.3	Phlegmone	293
6.1.4	Bursitis	293
6.1.5	Empyem	293
6.1.6	Lymphangitis	294
6.1.7	Nekrotisierende Faszitis	294
6.2	Mikrobiologie (S. ZIESING und D. BITTER-SUERMANN)	295
6.2.1	Erregerspektrum	296
6.2.2	Antibiotikatherapie	315
6.2.3	Problemkeime	322
6.2.4	Infektionskontrolle und Überwachung	326
6.3	Sepsis (T. BEIN, M. G. JESCHKE und M. NERLICH)	332
6.3.1	Pathogenese und Klinik der Sepsis	332
6.3.2	Therapiestrategien bei SIRS und Sepsis	333
6.3.3	Neuere Ansätze zur Immunmodulation in der Sepsis	336
6.4	Wundheilung (M. G. JESCHKE)	338
6.4.1	Grundlagen	338
6.4.2	Physiologie der Wundheilung, Wundheilungsphasen	338
6.4.3	Klassifikation von Wunden	340
6.4.4	Posttraumatische Wundinfektionen	341
6.4.5	Ansätze zur Therapie chronischer und infizierter Wunden	341
	Literatur	343

Glossar

Besiedlung:
s. Kolonisation

Endogene Infektion:
Infektion durch Erreger der patienteneigenen Flora

Exogene Infektion:
Infektion mit neu erworbenen Erregern aus der Umgebung des Patienten, z. B. von anderen Patienten, vom Personal oder Reservoirien der unbelebten Umgebung

Kolonisation:
längerfristig möglicher Nachweis eines Keimes auf Haut, Schleimhaut oder oberflächlich auf Läsionen

der Haut und Schleimhaut ohne Krankheitswert. Besiedler sind die Keime der physiologischen Flora, aber auch potentiell pathogene Erreger, solange keine Infektsymptomatik vorliegt

Kontamination:
akzidenteller Eintrag von Keimen ohne Zeichen der Infektion

Pathogenitätsfaktor:
Eigenschaft eines Krankheitserregers, der im Zuge einer Infektion für einzelne Schritte der Pathogenese (Adhäsion, Invasion, toxische Wirkungen, Phagozytoseschutz) verantwortlich ist. Die Summe der verschiedenen Pathogenitätsfaktoren eines Erregers bestimmt den Grad seiner Virulenz.

Chromosomal:
die genetische Codierung für Eigenschaften eines Bakteriums (Resistenz, Pathogenitätsfaktor) liegt auf dem bakteriellen Chromosom vor. Die Eigenschaften müssen dabei nicht jederzeit von der Zelle phänotypisch exprimiert werden.

Plasmid:
extrachromosomale DNA, die neben der chromosomalen genetische Informationen trägt. Neu erworbene Eigenschaften von Bakterien sind häufig Plasmid-kodiert (Resistenzen). Plasmide können durch Konjugation sehr viel leichter zwischen Bakterien ausgetauscht oder weitergegeben werden als chromosomale Informationen.

Bakteriämie:
Auftreten von Bakterien in der Blutbahn, Nachweis über Blutkultur. Sie kann ohne Krankheitswert sein (häufig z. B. nach dem Zähneputzen), aber auch in einer Sepsis resultieren.

Sepsis:
systemische entzündliche Reaktion auf die generalisierte Vermehrung und Streuung von Bakterien in und über das Gefäßsystem, mit den möglichen Folgen eines Kreislaufversagens, mit disseminierter intravasa-

ler Gerinnung, Ein- oder Mehrfachorganversagen (Lunge, Leber, Niere) und einer Absiedlung von Krankheitserregern in vom primären Infektionsort weit entfernte Organe.

Transposon:

kurze DNA-Stücke, die an verschiedenen Stellen vorwiegend in Plasmiden integriert und mit diesen zwischen Bakterien übertragen werden können. Wie Plasmide sind sie als Träger von Resistenzeigenschaften beschrieben, sie werden auch als mobile oder »springende« genetische Elemente bezeichnet.

Physiologische Flora:

Bezeichnung für die Gesamtheit der physiologischerweise beim Menschen nachweisbaren bakteriellen Flora. Die physiologische Flora ist essentiell, sie erfüllt Aufgaben beim Aufschluss der Nahrung, der Konstanthaltung der Milieubedingungen und ist im Sinne einer Konkurrenz für neu erworbene Keime an der Abwehr von Infektionen beteiligt (Kolonisationsresistenz). Wichtige Bereiche der physiologischen Flora sind die äußere Haut, der obere Respirationstrakt und der Darm vom distalen Ileum bis zum Rektum (größtes Keimreservoir des Menschen). Antibiotika können die physiologische Flora erheblich schädigen und ihre Funktionen weitgehend ausschalten.

Genotyp:

Gesamtheit der Gene einer Bakterienzelle. In der Regel wird nur ein Teil der Gene abgelesen und die zugehörigen Produkte synthetisiert. Die genetische Information für Oberflächenantigene, Resistenzen und andere Zellbestandteile kann also vorhanden sein, ohne dass die Produkte nachweisbar sind, s. auch Phänotyp.

Serotyp:

Charakterisierung von Bakterien durch Nachweis bestimmter Oberflächenantigene mittels definierter Antikörper.

Phänotyp:

»äußere Erscheinung« eines Bakteriums, die sich aus der Gesamtheit der exprimierten, d.h. tatsächlich zur Synthese von Zellbestandteilen abgelesenen Gene ergibt. Zum Nachweis von Identität bzw. Verschiedenheit von Bakterien ist der Phänotyp nur bedingt geeignet.

6.1

Infektionsentstehung und Therapie

M. G. JESCHKE und M. NERLICH

6.1.1

Allgemeines

Im folgenden Kapitel sollen die häufigsten Formen der Infektionen beschrieben werden, die uns im unfallchirurgischen Alltag begegnen. Alles chirurgische Können ist hinfällig, wenn im Anschluss an eine gelungene Behandlung die Rekonvaleszenz des Patienten aufgrund einer Infektion verlangsamt, im schlimmsten Fall sogar unmöglich gemacht wird. Wurde vor einem Jahrhundert der Austritt von Pus aus einer Wunde als positives Zeichen der ablaufenden Wundheilung gewertet, strebt man heute die primäre Wundheilung an. Hierfür die tägliche Wundkontrolle durch einen Chirurgen unerlässlich, um auftretende Störungen des Heilungsverlaufes frühzeitig zu erkennen. Zu den sicheren Zeichen einer gestörten Wundheilung zählen die morphologischen Kardinalsymptome einer akuten Entzündung:

- Dolor: lokaler Schmerz im Wundbereich durch Druck auf die örtlichen Nervenendigungen in Folge der durch die Entzündung hervorgerufenen Exsudation in das Wundgebiet
- Calor: lokale Überwärmung um das Wundgebiet bzw. im Bereich der Entzündung durch aktive Hyperämie als Bestandteil der Entzündungsreaktion
- Rubor: ebenfalls durch die Hyperämie hervorgerufene lokale Rötung
- Tumor: lokale Schwellung durch Hyperämie und Exsudation
- Functio laesa: durch die Entzündungsvorgänge eingeschränkte oder sogar aufgehobene Funktion des betroffenen Organs (Thomas 1993).

Kommt es durch den Einfluss einer schädigenden Noxe (z.B. mikrobieller Erreger, Ischämie, physikalische Noxe) zu einer Gewebsschädigung, ist die Folge häufig eine Entzündung. Grundsätzlich unterscheidet man hier die akute Entzündung, deren Verlauf zur Heilung (restitutio ad integrum) bzw. zur Defektheilung (Narbe) führen kann, von der chronischen Entzündung, die ausschließlich in der Defektheilung endet. Als Sonderform sei hier noch die perakute Entzündung mit extrem kurzem Verlauf und häufig letalem Ausgang erwähnt.

Anhand ihrer Ausbreitung lassen sich Infektionen zusätzlich aufteilen in lokale und fortgeleitete Entzündungen. Eine lokale Entzündung beschränkt sich meist auf den Eintritts- bzw. Wirkungsort der auslösenden Noxe. Bei der fortgeleiteten Entzündung kommt es zur Ausbreitung der Erreger über verschiedene Wege:

- **Per continuitatem:** kontinuierliche Ausbreitung der Entzündungsreaktion vom Eintrittsort in das umliegende Gewebe.
- **Per contiguitatem:** Ausbreitung in benachbarte Gewebe.
- **Intrakanalikulär:** Ausbreitung durch Eindringen in ein kanalikuläres System (z. B. Lymphgefäße).
- **Hämatogen:** Verschleppung von Erregern über die Blutbahn, wobei dies einerseits zur Ausbildung von z. B. metastatischen Abszessen (Pyämie), andererseits zur generalisierten Infektion eines Organismus (Sepsis) führen kann.
- **Lymphogen:** analog zur hämatogenen Ausbreitung Eindringen der Erreger in die Lymphbahnen mit konsekutiver Verschleppung in die regionalen Lymphknoten, in der Regel kommt es auch zu einer entzündlichen Reaktion der Lymphgefäße (Lymphangitis).

Verschiedene Situationen gehen mit einer erhöhten Rate von postoperativen Wundheilungsstörungen einher. Diese lassen sich in folgende Hauptpunkte unterteilen.

Mangelndes Rohstoffangebot. Mangelndes Rohstoffangebot besteht bei konsumierenden Erkrankungen, z. B. bei Tumoren, bei schweren Zweiterkrankungen oder in hohem Lebensalter. Diese Faktoren gehen statistisch jedoch erst dann mit einem erhöhten Risiko für eine gestörte Wundheilung einher, wenn sie nachweisbare Veränderungen im Organismus zur Folge haben, so z. B. Hypoproteinämie, Elektrolytstörungen, Vitamin-C- oder Faktor-13-Mangel.

Gestörte Blutzusammensetzung. Auch hier ist nicht die Grunderkrankung, sondern ihre pathologischen Auswirkungen für eine gestörte Wundheilung relevant. Eine Leukose ist erst dann als Risikofaktor zu werten, wenn krankheits- oder therapiebedingte Veränderungen manifest sind. Hierzu gehört z. B. die absolute Verminderung der zellulären Blutbestandteile in Folge einer Knochenmarksdepression oder Veränderungen der Gewichtung der einzelnen Blutbestandteile durch massenhaft auftretende Leukämiezellen. Auch Aids-kranken sind hochgradig gefährdet, an einer postoperativen Wundinfektion zu erkranken.

Besonderes Augenmerk muss im klinischen Alltag auch bestimmten Medikamenten gewidmet werden, die über die Blutbahn die Wundheilung stören bzw. das Auftreten von Infektionen begünstigen können. Hierzu gehören vor allem die Kortikosteroide, die eine Membranstabilisierung und hierdurch eine eingeschränkte Funktion vieler zellulärer Elemente hervorrufen. Durch die Anwendung von Kortison wird außerdem die Zellmigration und -proliferation sowie die Angiogenese gehemmt.

Verminderte Perfusion. Kommt es durch unterschiedliche Faktoren (z. B. zu hoher Gewebedruck durch strangulierende Nähte oder eine Grunderkrankung, z. B. Diabetes mellitus mit Mikroangiopathie) zu einer verminderten Perfusion des Wundgebietes, kann die Wundheilung deutlich beeinträchtigt werden. Auch Zustände respiratorischer Insuffizienz bzw. Zustände mit verminderter Sauerstoffbindungskapazität (z. B. Anämie) haben einen negativen Effekt auf die Wundheilung.

Biochemische Veränderungen vor allem bei Diabetes mellitus erhöhen durch Reduzierung der Zellaktivierung und Chemotaxis das Risiko einer Wundheilungsstörung.

Nichtoptimale Naht. Die Relevanz einer technisch korrekt durchgeführten Hautnaht wird durch das Bild der Eintrittspforte für den Erreger bei Wunddehiszenz verdeutlicht. Hierbei sind vor allem die frühen Rupturen bis zum 5. postoperativen Tag in der Mehrzahl der Fälle technisch bedingt (fehlerhaftes Knoten bzw. zu großer Abstand zwischen den einzelnen Hautnähten). Hiervon muss die infektiöse Ruptur unterschieden werden, die klassischerweise zwischen dem 5. und 15. postoperativen Tag auftritt als Folge einer bereits stattfindenden Infektion. Erstere erfordert einen ergänzenden Wundverschluss (z. B. mittels Steristrips oder Stütznaht), letztere eine sofortige Revision der Wunde mit ausgiebiger Reinigung (großzügiges Spülen, Jet-Lavage, ggf. Nekrosektomie). Bei der infektiösen Wundruptur muss unter Umständen ein temporäres Offenlassen der Wunde in Erwägung gezogen werden.

Serom und Fremdkörpergranulom. Ein weiterer durch die Operationswunde oder Verletzungswunde bedingte Risikofaktor für die Ausbildung einer Infektion ist das Serom, ein mit Blut und Lymphe gefüllter, primär steriler Hohlraum im Wundbereich. Hier empfiehlt sich die sonographisch gesteuerte sterile Punktion (Einstichstelle fern des Seroms mit anschließender Kompression durch Wickeln der betroffenen Extremität), wobei darauf zu achten ist, dass die Entleerung des Seroms vollständig erfolgt, damit durch den anschließend angelegten Druckverband der gesamte Hohlraum komprimiert werden kann. Bei rezidivierenden und großen Seromen ist unter Umständen eine Wundrevision mit Einbringen einer Drainage erforderlich.

Einen weiteren Risikofaktor stellt das Fremdkörpergranulom dar, eine entzündliche Abkapselung und immunologische Ausschaltung nicht resorbierbarer Fremdkörper (z. B. Fadengranulom durch lokale Gewebereaktion). Leitsymptom beim Granulom ist der Schmerz. Ein superinfiziertes Fremdkörpergranulom kann abszedieren, deshalb besteht die Therapie in der kompletten Exzision.

Abb. 6.1. Infizierte Platte nach Osteosynthese

Abb. 6.2. Intraoperativer Abstrich

Sind ein oder mehrere der oben besprochenen Risikofaktoren gegeben, besteht das Risiko der Ausbildung einer Wund- bzw. Weichteilinfektion (Abb. 6.1).

Die klassischen Infektionsformen aus dem unfallchirurgischen Alltag sollen im Folgenden dargestellt werden.

6.1.2

Abszess

Von einem Abszess spricht man, wenn es in Folge von Gewebsuntergang zur Ausbildung einer nicht präformierten Höhle mit Abszessmembran kommt, die sich im Verlauf mit Eiter anfüllt. Die Ausbildung eines Abszesses ist in der überwiegenden Zahl der Fälle Folge einer bakteriellen Infektion (begünstigt durch z. B. ein Serom bzw. Granulom). Es zeigen sich lokal die klassischen Entzündungszeichen (s. Abschn. 6.1.1) sowie die für den Abszess typische, durch Palpation des entzündlichen Areals feststellbare Fluktuation. Als weitere diagnostische Maßnahmen empfehlen sich die Sonographie und im Zweifelsfall bzw. bei nicht leicht zugänglichen Infektionsgebieten die Magnetresonanztomographie.

Die Therapie des Abszesses besteht grundsätzlich in der operativen Eröffnung der Abszesshöhle, in der überwiegenden Zahl der Fälle auch in ihrer Drainierung kombiniert mit systemischer antibiotischer Abdeckung. In jedem Fall sollte vor Beginn der Antibiose mit einem Abstrich ein mikrobiologisches Präparat zur genauen Erregerbestimmung gewonnen werden (Abb. 6.2), wodurch zeitversetzt eine gezielte Antibiose ermöglicht wird.

Bei Spätzeichen des Abszesses, d. h. beim Einschmelzen von Gewebe mit Fluktuation sollte bei Verdacht auf eine Infektion nicht abgewartet werden, die chirurgische Intervention sollte umgehend erfolgen. Abgesehen von täglichen Verbandswechseln und Spülungen der eröffneten Höhle kann die Abszesshöhle

Abb. 6.3. Spritzenabszess rechte Ellenbeuge

nach Kaiser et al. (1997) auch mit hypertoner Kochsalzlösung, Lavasept oder Varidase-haltigen Lösungen gespült werden. Postoperativ sollten die Patienten für mindestens 3 Tage unter systemische Antibiose gesetzt werden.

Klassische Beispiele für den Abszess sind der Psoasabszess, der vor allem nach Traumata der Lendenwirbelsäule bzw. operativen Eingriffen entsteht sowie der Spritzenabszess im Bereich der Injektionsstelle, vor allem nach intramuskulärer Injektion (Abb. 6.3).

Als Sonderform des Abszesses kann die Osteomyelitis betrachtet werden, wobei deren Behandlung durch das bradytrophe Knochengewebe erschwert wird. Hier empfiehlt sich in jedem Fall die Einlage von antibiotikahaltigen Materialien (Ketten) zur Erhöhung des lokalen Konzentrationsspiegels. Klassische Erreger des Abszesses sind Staphylokokken.

6.1.3

Phlegmone

Von einer Phlegmone spricht man bei einer eitrigen Entzündung, die sich im Bereich der tiefen Dermis und Subkutis sowie im Bindegewebe zwischen Geweben und Organen ausbreitet. Die Eintrittspforte der Erreger sind meist Bagatellläsionen, klassischerweise im Bereich des Fußes (Abb. 6.4).

Bestimmte Bakterien verfügen über Enzyme, die die Interzellularsubstanz von Bindegewebe zerstören können. Hierzu gehören in typischer Weise Streptokokken (mittels Hyaluronidase, Streptokinase und Streptodornase), Pseudomonas (Elastase) und Clostridien (Kollagenase). Diese Enzyme ermöglichen es den genannten Bakterien, sich im Bindegewebe auszubreiten. Das entzündlich veränderte Areal zeigt im Tastbefund eine teigige Schwellung vergleichbar mit der bei einem prätibialen Ödem. Des Weiteren besteht häufig extreme Druckschmerzhaftigkeit. Therapie der Wahl ist die hochdosierte Gabe von Penicillin. An lokalen Komplikationen treten die Einschmelzung sowie die Befundprogredienz unter Antibiotikatherapie auf.

Typische Formen sich phlegmonös ausbreitender Entzündungen sind im Bereich der Haut das Erysipel und im Bereich der Skelettmuskulatur die Muskelphlegmone. Das Erysipel der Haut wird in den meisten Fällen durch β -hämolisierende Streptokokken verursacht, gelegentlich auch durch Bacillus anthracis (s. Abschn. 6.2.1). Klinisch zeigt sich beim Erysipel die Haut im Rahmen der Infektion scharf begrenzt gerötet und deutlich überwärmt. Das Erysipel ist hochgradig rezidivgefährdet. Die regionären Lymphknoten sind in der Regel mit beteiligt, wobei hohes Fieber bestehen kann bei ausgeprägtem Krankheitsgefühl.

Bei entzündlichen Prozessen im Bereich der Extremitäten ist zusätzlich zur Antibiotikagabe eine konsequente Ruhigstellung der betroffenen Gliedmaße anzustreben.

Abb. 6.4. Fußphlegmone nach Bagatellverletzung

6.1.4

Bursitis

Die wichtigsten Bursen (Schleimbeutel) des menschlichen Organismus finden sich im Bereich des Olecranon, des Acromion, der Patella sowie des Trochanter major. Kommt es in Folge chronischer Reizeinwirkung bzw. mechanischer Belastung zu einer aseptischen Bursitis, besteht jederzeit die Gefahr der Infektion vor allem durch Traumen oder nach Punktion (z.B. zur Drainage der Bursenflüssigkeit oder für eine Kortikosteroidinjektion) und somit der Ausbildung einer eitrigen Bursitis. Die häufigsten Ausbildungsorte sind die Bursa subacromialis, die Bursa präpatellaris und die Bursa olecrani.

In Folge des chronischen Reizungszustandes der Bursa kommt es zu einer Ausweitung derselben, zu einem sog. Hygrom. Als Sonderform sei die Baker-Zyste im Bereich der Kniegelenke als Ausweitung des Gelenkrezessus erwähnt. Zur Ausbildung einer eitrigen Bursitis kommt es in der Regel erst nach dem Vorhandensein einer chronischen Bursopathie.

Als Therapieform der eitrigen Bursitis bietet sich einzig und allein die Entfernung des entzündeten Schleimbeutels an, die Bursektomie. In schweren Fällen empfiehlt sich das zweizeitige Vorgehen mit initialer Spaltung der Bursa und intermittierendem Offenhalten mittels Einlage feuchter Kompressen bzw. Bauchtücher und sekundärer Bursektomie. Beim zweizeitigen Vorgehen ist unter Umständen das mehrmals tägliche Wechseln der Verbände indiziert. Tiefliegende Bursitiden erfordern stets ein einzeitiges Vorgehen mit initialer Bursektomie. Allerdings ist vor allem bei einer Bursitis der Bursa trochanterica, einem häufigen Krankheitsbild bei Laufsportlern, die minimal-invasive Bursektomie (ggf. mit Traktopexie am Trochanter major) beschrieben (Willburger u. Wese 2000).

6.1.5

Empyem

Kommt es zu einer Ansammlung von Eiter in einer präformierten Höhle (Pleura, Gelenk, Gallenblase) spricht man von einem Empyem. Es entsteht klassischerweise durch Fortleitung einer eitrigen Entzündung aus der Nachbarschaft in den Hohlraum. Der Unfallchirurg ist meist mit einem Kniegelenks- bzw. Schultergelenksempyem konfrontiert. Das betroffene Gelenk stellt sich durch die Synovialschwellung und den Gelenkserguss in seinen Konturen verstrichen dar. Begleitend werden oft ausgeprägte Allgemeinreaktionen beobachtet. Die Bewegungsfähigkeit des betroffenen Gelenkes ist vor allem schmerzbedingt stark eingeschränkt. Entscheidend ist die frühzeitige Eröffnung

des Gelenkes sowie die mikrobiologische Analyse. Postoperativ ist die Unterscheidung zwischen Hämarthros und Pyarthros ohne Intervention zum Teil schwierig.

CAVE Entscheidend für die Prognose hinsichtlich des Gelenks (drohende Ankylose) ist ein schneller Therapiebeginn.

Vor Gabe von Antibiotika sollte immer eine Punktion durchgeführt werden, um den Erreger exakt zu bestimmen. Bei akutem Verlauf ist die Arthrotomie unumgänglich, gefolgt von Gelenkspülung und Synovektomie sowie ggf. der Einlage einer Spülsaugdrainage. Nach Abklingen der Entzündung empfiehlt sich Bewegungstherapie zur Vermeidung intraartikulärer Adhäsionen und konsekutiver Gelenkeinstellung.

6.1.6

Lymphangitis

Von einer Lymphangitis spricht man bei lymphogener Ausbreitung einer meist die distalen Extremitäten betreffenden und in der Regel oberflächlich verlaufenden Infektion.

Häufige Ursachen sind die Phlegmone, der Abszess, das Furunkel und das Panaritium. Klinisch zeigt sich streifenartige Rötung, Druckschmerz und ein palpabler, subkutan liegender Strang sowie Schwellung regionaler Lymphknoten. Die Therapie besteht hauptsächlich in der Sanierung des ursprünglichen Infektes, in der Ruhigstellung der betroffenen Extremität und Versorgung mittels feuchter Verbände. Systemisch sollten die Patienten antibiotisch behandelt werden. Im Extremfall kann es zur Einschmelzung und Abszedierung infizierter Lymphknoten kommen, die wie ein Abszess chirurgisch eröffnet werden müssen. Bei Ausheilung kommt es zum Verschluss des betroffenen Lymphgefäßes, was bei rezidivierenden Lymphangitiden zur Ausbildung eines chronisch progredienten Lymphödems führt. Dieses stellt sich durch eine Seitendifferenz der betroffenen Extremität dar, wobei das Ödem zwar eindrückbar, die Delle jedoch nicht bleibend ist (Differentialdiagnose zum kardialen Ödem). Die Therapie besteht in Lymphdrainage, Hochlagerung und Kompressionsverbänden.

6.1.7

Nekrotisierende Fasiitis

Zurzeit rückt die nekrotisierende Fasiitis immer mehr in den Vordergrund wissenschaftlicher Abhandlungen, sie soll deshalb hier abschließend erwähnt werden. Die nekrotisierende Fasiitis ist eine seltene, potentiell tödliche invasive Infektion des Subkutangewebes. Sie führt schnell zu einer sich ausbreitenden Nekrose dieses Gewebes und endet häufig in der Sepsis mit Multiorganversagen und »toxic shock syndrome«. Wahrscheinlich wird sie durch ein breites Spektrum an Erregern verursacht. Überwiegend die westliche Hemisphäre betreffend werden in letzter Zeit auch zunehmend Fälle aus dem asiatischen Raum beschrieben, ein gehäuftes Vorkommen im mittleren Osten und Saudi-Arabien. Häufig handelt es sich hierbei um Mischinfektionen. Überwiegend beteiligt sind Streptokokken gefolgt von Staphylokokken, Bakteroides spp., E.coli, Klebsiellen, Clostridien und Vibrien. Vereinzelt wurden auch Pilze (z.B. Mucor) beobachtet. Ein signifikanter Anteil der Fälle ist jedoch auch durch einen einzigen Keim verursacht (Elliot et al. 2000).

Die Erkrankten weisen oft schon bestehende chronische Erkrankungen auf wie Diabetes mellitus, Drogenabusus oder Immunsuppression; gehäuft findet sich begleitend auch eine Varizelleninfektion. Die Inzidenz unter älteren Männern ist deutlich erhöht. Anamnestic lässt sich oft ein Bagatelltrauma eruieren. Des Weiteren lag eine regelmäßige Assoziation zu Ibuprofeneinnahme vor, eine Varizelleninfektionen war gefolgt von einer nekrotisierenden Fasiitis (Zerr et al. 1999).

Die lokal fortschreitende Nekrose wird durch Exotoxine (wie den pyogenen Exotoxinen produziert von Streptokokken der Gruppen A, B und C) sowie durch die M-Proteine verursacht. Die systemischen Auswirkungen gehen hauptsächlich auf die Massenproduktion von Zytokinen aus CD4+-Zellen und Monozyten zurück, die durch die als Superantigene wirkende bakterielle Produkte hervorgerufen werden (Norrby u. Norrby Teglund 1997).

Das größte Problem in der Behandlung der nekrotisierenden Fasiitis ist deren Erkennung, wobei Bisno et al. (2000) aufzeigten, dass die Diagnose sich oft verzögert, da die Symptome initial unspezifisch sind.

Kaul et al. (1997) legten folgende Kriterien zur Diagnose der nekrotisierenden Fasiitis fest:

- histologischer Nachweis einer Fasziennekrose sowie eines Faszienödems, eines Bindegewebsödems der Dermis sowie des subkutanen Fettgewebes und
- intraoperativer Nachweis einer großflächigen Fasziennekrose.

Wie Rangaswamy (2001) nachwies, bleibt die Diagnose dennoch schwierig: in keinem von 10 untersuchten Fällen wurde die nekrotisierende Faszitis initial als solche erkannt. Die klassischen »hard signs« der nekrotisierenden Faszitis wie Krepitation, Hautnekrose und das Vorhandensein von Gas in der Röntgenuntersuchung der betroffenen Gliedmaße konnten am ersten Tag nur bei einem Patienten festgestellt werden.

Am sichersten für die Diagnose der nekrotisierenden Faszitis erscheint die Kombination von ausgeprägtem Lokalschmerz mit ausgeprägten systemischen Zeichen und der Dysfunktion von Organsystemen mit akutem Beginn (Bisno 2000).

Die postoperative nekrotisierende Faszitis scheint sich hauptsächlich durch Wundschmerz und Fieber vom ersten postoperativen Tag an ohne erkennbare Entzündungszeichen darzustellen.

Fieber am ersten postoperativen Tag ist ungewöhnlich für Wundinfekte und sollte die Suche nach anderen Ursachen initialisieren. Beim geringsten Verdacht ist die Inzision am Patientenbett in Lokalanästhesie indiziert.

Bisher besteht keine nichtinvasive Möglichkeit, die nekrotisierende Faszitis zu diagnostizieren. Therapeutisch kommt allein das exzessive Débridement sowie eine Breitspektrumantibiose, vor allem gegen Streptokokken, Pseudomonas und anaerobe Keime sowie Intensivtherapie in Frage. Stevens empfahl im Jahr 2000 Clindamycin als Antibiotikum der ersten Wahl (Stevens 2000). Immunglobuline zur supportiven Therapie befinden sich noch in der Erprobung.

6.2

Mikrobiologie

S. ZIESING und D. BITTER-SUERMAN

Infektionen nehmen in der praktischen Tätigkeit des Traumatologen einen breiten Raum ein. Die Szenarien, die zur Beschäftigung mit Infektionen und ihren Erregern führen, sind vielgestaltig.

Viele primäre Infektionen des Haut- und Weichteilgewebes bedürfen neben konservativen Therapien der chirurgischen Intervention. Der alte Lehrsatz »Ubi pus ibi evacua« fordert namentlich den Unfallchirurgen. Vielen dieser Erscheinungsbilder liegen ursächlich Traumata zugrunde, auch wenn diese nicht als solche erkannt werden.

Jedes Trauma, sei es nun klein und vermeintlich klinisch irrelevant oder groß, wie z. B. nach einem Verkehrsunfall, schafft in mehrfacher Hinsicht günstige Voraussetzungen für die Entstehung einer Infektion. Die Schädigung oder die Zerstörung der äußeren Haut oder der Schleimhäute schafft Eintrittspforten und vernichtet die infektionsprotektive Funktion dieser Gewebe. Damit wird der Übertritt von Mikroorganismen aus der Umgebung des Patienten oder von physiologisch mikrobiell besiedelten Arealen des Patienten in physiologisch sterile Kompartimente ermöglicht.

Weitere Folgen des Traumas wie die Zerstörung der Blut- und Lymphgefäße, Hypoxie und die Austrocknung des betroffenen Gewebes führen zu einer verminderten lokalen Abwehr von potentiellen Infektionserregern.

Auch der chirurgische Eingriff stellt ein Trauma dar und unterscheidet sich im Grundsatz nicht vom akzidentellen Trauma, wenn auch der Chirurg bemüht sein wird, die möglichen nachteiligen Folgen seiner Arbeit durch vorzügliche und atraumatische Technik, rasches Operieren und sachgerechte hygienische Maßnahmen so gering wie möglich zu halten. Kommt es trotz aller Vorsorge zur Infektion im Operationsgebiet, so handelt es sich um eine postoperative und damit nosokomiale Infektion. Diese betrifft meistens die Weichteile des Haut-, des subkutanen Binde- und Muskelgewebes. Gefürchtet, wenn auch seltener, sind Infektionen der Gelenke und Knochen.

Die Erreger der Infektionen entstammen einer Vielzahl möglicher Quellen. Während des Traumas oder durch nachfolgende Verschmutzung werden Keime der Straße, von Pflanzen, von penetrierenden Fremdkörpern, von Zähnen und Schleimhäuten bei Bissverletzungen durch Mensch oder Tier, von den Händen des medizinischen Personals oder der Haut und Schleimhäute des Patienten in das traumatisierte Gewebe eingetragen. Die vorliegende Darstellung bezieht

Erregerquelle	Mögliche Keimarten
Exogen	
Erde, Staub, Straße	Bacillus spp., Clostridien spp.
Pflanzen	Nonfermenter, Enterobacteriaceae
Gewässer, Abwasser	Nonfermenter, Enterobacteriaceae
Tiere über Biss	Pasteurella multocida, Streptokokken, Staphylokokken
Nahrungsmittel	Enterobacteriaceae
Exogen nosokomial	
Von anderen Patienten	Staphylokokken, Corynebakterien, Enterobacteriaceae, Nonfermenter
Aus der Umgebung	Enterobacteriaceae, Nonfermenter
Endogen	
Haut	Staphylokokken, Corynebakterien
Nasen-Rachen-Raum	Streptokokken, Staphylokokken, Actinomyzeten, grampositive Anaerobier, Hämophilus spp., Pneumokokken, Hefen, (Meningokokken)
Kolon	Enterobacteriaceae, Nonfermenter, Staphylokokken, Enterokokken, Hefen, grampositive und gramnegative Anaerobier, Clostridien

Tabelle 6.1. Zuordnung von Keimquellen zu häufigen Keimarten

sich vornehmlich auf diese Quellen. In Tabelle 6.1 sind mögliche Erreger bekannten Quellen zugeordnet. Solche Informationen können der Auswahl eines geeigneten Antibiotikums zur empirischen Antibiotikatherapie oder -prophylaxe dienen. Sie ersetzen in keinem Fall die mikrobiologische Diagnostik bei einer primären Kontamination der Wunde oder gar bei einer manifesten Infektion.

6.2.1

Erregerspektrum

Das im Rahmen dieses Kapitels vorgestellte Erregerspektrum berücksichtigt die entsprechend den oben genannten Szenarien relevanten Mikroorganismen. Ein Lehrbuch der Mikrobiologie kann und soll damit nicht ersetzt werden. Vielmehr sollen in knapper Form die für die Klinik relevanten Informationen zum Vorkommen eines Erregers, zu seinen besonderen Eigenschaften und Pathogenitätsfaktoren (soweit sie zum Verständnis der Infektionen hilfreich sind) gegeben werden sowie Hinweise zur Resistenz gegenüber Antibiotika mit den resultierenden Implikationen für die konservative Therapie.

Grampositive Kokken

Staphylokokken

Staphylokokken sind grampositive, kugelig bis ovale Bakterien, die meist in Haufen wachsen (»Haufenkokken«). Die meisten Spezies wachsen aerob und fakultativ anaerob. Durch ihre Resistenz gegenüber Umwelt-

einflüssen und begrenzten Ansprüche an Nährmedien ist ihr Nachweis aus klinischem Material problemlos möglich.

■ Koagulase-positiv – *Staphylococcus aureus*

Vorkommen des Erregers. *Staphylococcus aureus* ist wahrscheinlich der für die Chirurgie bedeutsamste Erreger überhaupt. Grund für die hohe Zahl der durch diesen Erreger verursachten Infektionen ist seine weite Verbreitung: 10–30 % der Bevölkerung sind ständig oder zeitweise mit *S.aureus* im Nasopharynx (vor allem im Vestibulum nasi), auf der äußeren Haut oder im Darm besiedelt. Über die Zeit sind wahrscheinlich mehr als 80 % der Bevölkerung, zumindest zeitweise, besiedelt und nur bei einem kleinen Teil kann *S.aureus* nie nachgewiesen werden. Bei medizinischem Personal werden regelmäßig höhere Raten einer Besiedlung (20–60 %) gefunden. Betroffene haben dabei keinerlei Infektionszeichen, der Erreger ist Teil der physiologischen bakteriellen Flora.

Ausgehend von diesen Quellen kann es zur endogenen, aber auch zur exogenen Infektion mit *S.aureus* kommen. Betroffen sind sowohl immunkompetente Personen außerhalb des Krankenhauses als auch hospitalisierte Patienten.

Von besonderer Bedeutung für das nosokomiale Umfeld ist die gute Haftung des Erregers auf der Haut. Über die Hände ist eine Übertragung des Keimes von einem Patienten auf den anderen oder auch vom Personal auf den Patienten möglich und belegt.

Eigenschaften. *Staphylococcus aureus* ist, obwohl nicht zur Bildung von Dauerformen (Sporen) befähigt, sehr widerstandsfähig gegenüber Umwelteinflüssen. Er

kann noch nach Monaten aus getrocknetem klinischen Material isoliert werden, kann in einem weiten Temperaturbereich und auch bei hohen Salzkonzentrationen überleben.

Pathogenitätsfaktoren. Die Katalase bewirkt die Reduktion von H_2O_2 zu H_2O , sie ist eine Eigenschaft aller Staphylokokken und ermöglicht den Abbau der von Granulozyten gebildeten Sauerstoffradikale. Die Koagulase (»clumping factor«) ist ein sowohl zellwandständiges als auch extrazelluläres Enzym, das zur Fibrinvernetzung führt, seine Beteiligung an der Abszessbildung (Abszessmembran) ist wahrscheinlich. Protein A bindet an Fc-Enden humaner IgG-Moleküle, ist also ein bakterieller Fc γ -Rezeptor, und interferiert mit deren Bindung von IgG an Fc-Rezeptoren von Zellen der Immunabwehr. Die Hyaluronidase befähigt zur Hydrolyse der Hyaluronsäuren des Bindegewebes. α -Toxin führt durch Membranschädigung zur Lyse einer Vielzahl humaner Zellen, es hat seine stärkste Wirkung auf Erythrozyten (weitere Toxine mit ähnlicher Wirkung β -, γ -, δ -Toxin). Leukozidin hat spezifisch schädigende Wirkung auf Granulozytenmembranen.

Das sog. exfoliative Toxin bezeichnet eine Gruppe von Proteinen, die durch Auflösung der Desmosomen und möglicherweise auch der intrazellulären Matrix im Stratum granulosum der Haut zur Ablösung der äußeren Hautschichten führt. Das resultierende Krankheitsbild des »scalded skin syndrome« oder M. Ritter findet sich vor allem bei kleinen Kindern. Das TSS-Toxin verursacht das »toxic shock syndrome«. Enterotoxine, die von etwa der Hälfte aller *S. aureus*-Stämme produziert werden, sind hitzestabil und eine der häufigsten Ursachen von Nahrungsmittelintoxikationen (serologisch unterschieden werden Enterotoxine A–F).

Zu den Pathogenitätsfaktoren zählen auch die sog. Superantigene: *S. aureus* kann Produzent verschiedener Exotoxine sein, die einen hohen Homologiegrad aufweisen und mit Exotoxinen von *S. pyogenes* eine Familie von Superantigenen bilden. Der Begriff Superantigen beschreibt die Fähigkeit, zwischen den MHC-II-Molekülen von Makrophagen und der V β -Domäne des T-Zellrezeptors unabhängig von der Präsentation eines Antigens eine Vernetzung herbeizuführen. Diese unphysiologische Reaktion führt direkt zur Aktivierung beider Zellarten und damit zur überschießenden, nicht mehr regulierbaren Produktion und Freisetzung von Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) und Interleukin-1 (IL-1) durch Makrophagen, bzw. Interferon- γ (IFN- γ) und Interleukin-2 (IL-2) durch T-Helferzellen. Diese Eigenschaft ist für das exfoliative Toxin, das TSS-Toxin, das Enterotoxin von *S. aureus* und das erythrotoxische Toxin von Streptokokken der Gruppe A beschrieben.

Infektionen. *S. aureus* ist Verursacher von Furunkeln und Karbunkeln der Haut, typischerweise führen Infektionen zu Ausbildung von Abszessen in Haut und Weichteilgewebe (z.B. Schweiß- und Talgdrüsenabszess, Panaritium, Mastitis). Sie sind häufigster Erreger der nosokomialen, postoperativen Wundinfektion in der Unfall- und orthopädischen Chirurgie und von Spritzenabszessen (bei i.v. Drogenabhängigen und hospitalisierten Patienten). Beim Befall knöcherner Strukturen kommt es zur schwer therapierbaren und langwierigen Osteomyelitis.

S. aureus ist nach den Koagulase-negativen Staphylokokken zweithäufigster Erreger von mit Fremdkörpern assoziierten Infektionen (intravasale Katheter, Schrittmacher, Gefäßprothesen) und Verursacher einer rasch progredienten, malignen und destruierenden, nosokomial wie ambulant erworbenen Endokarditis.

Ebenfalls ambulant, vor allem jedoch nosokomial (z.B. bei beatmeten Intensivpatienten) verursacht *S. aureus* Pneumonien, die ohne Antibiotikatherapie nicht selten durch ausgedehnte Abszedierungen kompliziert werden.

Meistens sekundär, gelegentlich in Folge einer Gefäßkatheterkolonisation auch primär, kann es zur schweren Sepsis mit metastatischen Absiedlungen kommen.

Weitere spezifische Krankheitsbilder sind bei den entsprechenden Pathogenitätsfaktoren erwähnt.

Resistenz. Bei 60–80 % der *S. aureus*-Stämme ist die Produktion einer extrazellulären β -Laktamase (Penicillinase) nachweisbar. Diese meist Plasmid-kodierten Enzyme hydrolysieren den β -Laktamring von Penicillinen, mit Ausnahme der sog. penicillinasefesten Penicilline (Methicillin, Oxacillin und seine Derivate). Cephalosporine sind in Abhängigkeit von ihrer Struktur gegenüber den von *S. aureus* gebildeten β -Laktamasen deutlich stabiler. Vor allem Cephalosporine der ersten und zweiten Generation eignen sich daher zur Therapie von *S. aureus*-Infektionen.

Für die Minorität der Stämme ohne β -Laktamaseproduktion und damit erhaltener Penicillinempfindlichkeit ist Penicillin G das mit Abstand wirksamste Antibiotikum.

Die bei weitem problematischste Resistenz ist die gegen Methicillin. Sie beruht auf der chromosomal kodierten (mecA-Gen) Produktion eines veränderten Penicillinbindepoteins, des PBP2a, das eine sehr geringe Affinität zu β -Laktam-Antibiotika hat. Durch diesen Mechanismus wird eine Resistenz gegenüber allen verfügbaren β -Laktam-Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine) und gegenüber den verwandten Carbapenemen vermittelt. Stämme mit dieser Resistenz werden im englischen Sprachraum meist als MRSA (»methicillin resistant *S. aureus*«), im deutschsprachigen Raum häufig auch als ORSA (Oxacillin-resistente *S. aureus*) abgekürzt. Zur Bedeutung dieser Resistenz s. Abschn. 6.2.3.

Mittlerweile sind gegen alle anderen, überhaupt zur Therapie von Staphylokokken geeigneten Antibiotika Resistenzen in allerdings unterschiedlicher Häufigkeit bekannt. Die Resistenzen gegen Tetrazykline, Substanzen der MLS-Gruppe (Makrolide, Lincosamide und Streptogramine), die Aminoglykoside, Chinolone, Sulfonamide, Fosfomycin und andere basieren auf unterschiedlichen Mechanismen und sind sowohl chromosomal als auch Plasmid-kodiert. Fatalerweise finden sich Resistenzen gegen mehrere dieser Gruppen oft bei ORSA, so dass diese Stämme eine weit über die Gruppe der β -Laktam-Antibiotika hinausgehende *Multiresistenz* aufweisen.

Über lange Zeit waren die Glykopeptid-Antibiotika die einzige zuverlässige Option zur systemischen Therapie bei ORSA. Seit 1997 gibt es allerdings Berichte über *S. aureus*-Stämme mit verminderter Empfindlichkeit auch gegenüber diesen Antibiotika (Glykopeptid intermediär sensible *S. aureus* = GISA, Hiramatsu 1997). Erste Infektionen mit solchen Stämmen wurden auch in Europa und jüngst in Deutschland berichtet.

Darüber hinaus ist seit dem Juli 2002 aus den USA der erste Fall einer *S. aureus*-Infektion mit einem Vancomycin-hochresistenten Stamm bekannt. Ursache dieser Resistenz ist der seit langem befürchtete Transfer eines Vancomycin-Resistenzgens (VanA) von Enterokokken auf diesen *S. aureus* Stamm (CDC 2002).

In den vergangenen Jahren wurden zwei Antibiotika mit hoher In-vitro-Aktivität auch bei ORSA eingeführt: eine Kombination der beiden Streptogramine Quinupristin und Dalfopristin (Synercid) sowie das Oxazolidinon Linezolid. Beide Substanzen stellen wünschenswerte Alternativen zu den Glykopeptiden dar, besonders bei Infektionen, bei denen die Glykopeptide mit pharmakokinetischen Nachteilen behaftet sind. Allerdings konnte bisher in klinischen Studien keine sichere Überlegenheit dieser Substanzen gezeigt werden.

■ Koagulase-negative Staphylokokken – *Staphylococcus epidermidis* und andere

Vorkommen des Erregers. Koagulase-negative Staphylokokken (KNS, auch »coagulase negative staphylococci«, CNS) sind saprophytäre Keime, die zur physiologischen Flora des Menschen und vieler Tiere gehören. Beim Menschen stellen sie den quantitativ größten Teil der Hautflora dar und werden auch im Nasopharynx regelmäßig nachgewiesen. Unter nosokomialen Bedingungen können auch physiologisch sterile Areale, wie die Tracheal- und Bronchialschleimhaut, ohne Krankheitswert besiedelt sein. Wegen ihres ubiquitären Vorkommens ist eine Übertragung dieser Keime im Krankenhaus praktisch nicht vermeidbar.

Klinisch relevant werden diese Erreger im Zusammenhang mit Fremdkörpern (»foreign bodies«), vor allem solchen aus Kunststoffen (s. unten).

Eigenschaften. Das Fehlen einer Koagulase, wie sie *S. aureus* produziert, gibt dieser Keimgruppe den Namen. Die klinisch bei weitem am häufigsten nachgewiesene Spezies ist *S. epidermidis*. Weiter werden nachgewiesen *S. hominis*, *S. hämolyticus*, *S. warneri*, *S. cohnii* und *S. simulans*.

S. saprophyticus besiedelt vornehmlich die Haut im urogenitalen Bereich und gilt als häufiger Erreger der in der Regel unkompliziert verlaufenden Harnwegsinfektion bei jungen Frauen.

Die Resistenz gegenüber Umwelteinflüssen entspricht der von *S. aureus*.

Pathogenitätsfaktoren. Die für Erkrankungen mit KNS wesentlichsten Pathogenitätsfaktoren beziehen sich auf ihre Affinität zu Fremdkörpern. Ein Polysaccharid-Adhäsion ist an der Haftung der Erreger auf Fremdkörperoberflächen beteiligt. Vor allem *S. epidermidis* bildet ein extrazelluläres Polysaccharid, welches die Bildung von Mikrokolonien auf Fremdkörperoberflächen erlaubt und diese umgibt. Diese Polysaccharidschicht bildet einen sehr widerstandsfähigen Biofilm, der vor Phagozytose und Umwelteinflüssen schützt und in dem die Erreger auch von Antibiotika nur schlecht erreicht werden können.

Infektionen. KNS sind sehr selten Erreger primärer Infektionen außerhalb des Krankenhauses. Beschrieben sind Endokarditiden und Harnwegsinfektionen durch *S. saprophyticus*.

Weit häufiger sind nosokomiale Infektionen: das Spektrum reicht von Osteomyelitiden (z. B. Sternuminfektionen) über Endokarditis nach Klappenersatz, postoperative Endophthalmitis bis zur Bakteriämie bei immunsupprimierten Patienten. Die größte Zahl der Infektionen steht im Zusammenhang mit invasiven Maßnahmen und Fremdkörpern: intravenöse Katheter, Shunts und Katheter zur Hämo- und Peritonealdialyse, Liquordrainagen und -shunts, Schrittmacher und zugehörige Elektroden, Gelenk- und Gefäßprothesen sowie künstliche Herzklappen. In vielen Fällen findet sich eine nur milde klinische Symptomatik, die jedoch auf Antibiotikagaben allein nur sehr selten anspricht.

Wegen der Biofilm-bildenden Eigenschaften der verursachenden Keime ist meist nur die Entfernung des betroffenen Fremdkörpers erfolgversprechend. Bei allen Tätigkeiten, die mit diesen Fremdkörpern in Zusammenhang stehen, ist daher strengste Asepsis indiziert. Die klinische Erfahrung lehrt, dass bei mit Gefäßkathetern assoziierten Infektionen die Entfernung des infizierten Fremdkörpers allein, auch ohne Antibiotikatherapie, in vielen Fällen die vollständige Heilung bewirkt.

Die ubiquitäre Verbreitung der Erreger birgt auch diagnostische Probleme: KNS stellen die häufigsten Kontaminanten in mikrobiologischen Untersuchungsmaterialien dar. Wegen der möglichen Konsequenzen, einer antibiotischen Therapie mit dem Reserveantibiotikum Vancomycin, der Entfernung eines Katheters oder einer Prothese kann es sehr bedeutsam sein, Aufschluss über die tatsächliche pathogenetische Bedeutung eines nachgewiesenen Isolats zu erhalten. In diesen Fällen ist eine etablierte und geübte Kommunikation zwischen dem klinischen Mikrobiologen und dem Kliniker hilfreich und notwendig.

Der einmalige Nachweis dieser Keime z.B. aus Wundmaterial oder einer Blutkultur lässt die Frage offen, ob eine Kontamination vorliegt oder ein Infektionserreger isoliert wurde.

Wegen der häufigen Multiresistenz nosokomialer Isolate hat diese Differenzierung unmittelbare Auswirkungen auf die einzusetzenden Antibiotika. Daher sollte der Erregernachweis bei Verdacht auf eine Infektion durch KNS ggf. durch mehrere Entnahmen aus der Tiefe der Infektion bestätigt werden. Die Entnahme oberflächlicher Abstriche von Haut oder Wundrändern ist wegen der Kontaminationsgefahr untauglich.

Resistenz. Die Mechanismen der Antibiotikaresistenz von KNS entsprechen denen von *S. aureus* einschließlich der Methicillin-Resistenz. Die Häufigkeit resistenter Isolate liegt in mikrobiologischen Untersuchungsmaterialien jedoch deutlich höher. Dafür dürfte die erhebliche Exposition nosokomialer KNS gegenüber Antibiotika verantwortlich sein. Sensible Isolate der Hautflora, die Patienten und Personal mitbringen, werden u. U. binnen weniger Tage durch resistente Krankenhausisolate ersetzt. Daher beträgt die Häufigkeit Methicillin-resistenter KNS in Deutschland 50–80 % im Vergleich zu ca. 10–15 % bei *S. aureus*. KNS stellen damit die häufigste Indikation zum empirischen oder begründeten Einsatz der Glykopeptide dar.

Durch unkritische Bewertung nachgewiesener Isolate, unzureichende Hygiene insbesondere bei der Applizierung von Fremdkörpern (Gefäßkatheter!) wird mittelbar der Selektionsdruck in Richtung auf Glykopeptid-resistente grampositive Keime erhöht. Solche Isolate finden sich inzwischen zunehmend bei den Enterokokken, aber es liegen auch Berichte über zumindest vermindert Teicoplanin-empfindliche KNS (*S. haemolyticus*) vor.

Streptokokken

Streptokokken sind grampositive, kugelig bis ovale, in Paaren oder Ketten unterschiedlicher Länge wachsende Bakterien. Die meisten Spezies wachsen aerob und fakultativ anaerob, es gibt jedoch auch zahlreiche obligat anaerobe Spezies.

Allen Streptokokken fehlt eine Katalase. Ihre Einteilung erfolgt in der Diagnostik nach ihrem Hämolyseverhalten auf bluthaltigen Medien (α -Hämolyse: unvollständiger Hämoglobinabbau, »Vergrünung«; β -Hämolyse: vollständiger Hämoglobinabbau).

Die weitere Einteilung erfolgt serologisch nach zellwandständigen Polysaccharidantigenen, der C-Substanz, nach dem Schema von Rebecca Lancefield. Dabei werden die Gruppen A, B, C, D, F und G unterschieden.

■ Streptococcus pyogenes (Lancefield-Serogruppe A)

Vorkommen des Erregers. *S. pyogenes* besiedelt vorwiegend im Kindesalter mit einer Häufigkeit von bis zu 20 % den Rachenraum auch asymptomatischer Träger. Kolonisationen im Erwachsenenalter kommen vor, sind jedoch deutlich seltener. Die Übertragung des Erregers erfolgt vorwiegend durch direkten Kontakt oder Tröpfchen und findet daher häufiger in Gruppen wie in Kindergärten und Schulen, aber auch in Kasernen statt. Weitere Siedlungsorte oder auch Orte von Infektionen sind Vaginal- und Analregion.

Eigenschaften. *S. pyogenes* ist relativ empfindlich gegenüber Umwelteinflüssen und stellt hohe Ansprüche an die verwendeten Kulturmedien. Er wächst mit β -Hämolyse.

Pathogenitätsfaktoren.

- Bestandteile der Zellwand
 - Hyaluronsäure: Sie trägt als Kapselsubstanz bei zum Phagozytoseschutz.
 - M-Protein: Das wichtigste serotypisierbare Virulenzantigen der Oberfläche, es vermittelt bei reichlicher Expression einen weitgehenden Schutz vor Phagozytose und vor Reaktionen des Komplementsystems. Stämme ohne M-Protein-Expression sind avirulent, Antikörper gegen das M-Protein sind infektionsprotektiv.
 - C-Substanz: Sie ist in Verbindung mit dem Peptidoglykan der grampositiven Zellwand gewebstoxisch.
 - Lipoteichonsäure: Sie ist ein Virulenzantigen der Zellwand, es vermittelt den ersten Schritt einer Infektion, die Adhärenz an Wirtszellen.
- Extrazelluläre Produkte
 - Erythrogenes Toxin: Es ist verantwortlich für das Scharlachexanthem, wirkt zytotoxisch und pyro-

gen. Es werden mehrere serologisch differenzierbare Typen (A–C) produziert bei Infektion der Bakterienzelle mit einem temperenten Bakteriophagen (lysogener Zustand). Das erythrogene Toxin des Typs A hat Eigenschaften eines Superantigens (s. auch *S. aureus*) und dürfte wesentlich an schweren Verlaufsformen, z.B. der nekrotisierenden Faszitis beteiligt sein.

- Streptolysin O: Ein immunogenes Protein mit zytotoxischer Aktivität gegen Erythrozyten und eine Reihe anderer Säugetierzellen, u.a. Herzmuskelzellen. Es dient als Antigen im Anti-Streptolysin-Test zum Nachweis von Antikörpern nach Streptokokken A-Infektion.
- Streptolysin S: Seine Wirkung ist ähnlich der des Streptolysin O, jedoch nicht immunogen.
- Streptokinase: Sie bewirkt die Auflösung von Gerinnungsprodukten (Fibrin) durch Plasminogenaktivierung.
- Hyaluronidase: Sie ist beteiligt am Abbau von Hyaluronsäure des Bindegewebes.
- Weitere Enzyme: Dazu zählen Proteinasen, DNasen, Amylasen, sie sind alle wesentlich beteiligt an der *phlegmonösen* Ausbreitung der Streptokokken A.

Infektionen. *S. pyogenes* ist bis heute einer der wichtigsten bakteriellen Krankheitserreger. Am häufigsten tritt er als Verursacher der akuten bakteriellen Pharyngitis (Angina tonsillaris) vor allem bei Kindern ab dem Kindergartenalter, seltener auch bei Erwachsenen in Erscheinung. Bei Produktion des erythrogenen Toxins resultiert klinisch Scharlach.

Während der Infektion werden Antikörper gegen die M-Substanz gebildet, die mit körpereigenen Strukturen kreuzreagieren, z.B. mit Herzklappengewebe, Myosin und der Basalmembran der Nierenglomeruli. Klinisches Korrelat dieser Autoimmunreaktion ist das nach einem Intervall von mehreren Wochen auftretende, rheumatische Fieber und die Poststreptokokken-Glomerulonephritis. Im Gefolge dieser Erkrankungen auftretende Destruktionen des Endokards sind bis heute eine der wichtigsten Voraussetzungen für Infektionen nativer Herzklappen mit den typischen Endokarditisern.

Ausgehend von kleinen Wunden oder sogar ohne sichtbare Läsion kommt es zum Erysipel, charakterisiert durch Erythem, lymphangitisch bedingtes Ödem, Fieber, Schüttelfrost und systemisch-toxische Reaktionen. Das Erysipel betrifft am häufigsten den Gesichtsbereich und kann dort gelegentlich nach 4 bis 10 Tagen spontan ausheilen, während es bei Befall des Rumpfes oder der Extremitäten (Letzteres ist häufig bei Durchblutungsstörungen der unteren Extremität, z.B. bei Diabetes mellitus oder Ulcus cruris) ohne Therapie zur großflächigen Ausbreitung mit fatalen Verläufen kommen kann.

Eitrige Infektionen der Haut und des subkutanen Bindegewebes mit *S. pyogenes* imponieren im Gegensatz zu den abszedierenden Infektionen mit *S. aureus* als Phlegmone mit Tendenz zur Ausbreitung. Vor allem bei Kindern, begünstigt durch schlechte hygienische Bedingungen, ist *S. pyogenes* an der Entstehung der Impetigo contagiosa beteiligt, häufig in einer Mischinfektion mit *S. aureus*.

Die für den Chirurgen wichtigste Infektion ist die nekrotisierende Faszitis oder Zellulitis. Diese perakute Infektion ist die schwerste Verlaufsform der durch *S. pyogenes* verursachten Weichteilinfektionen: Nach kurzem Prodromalstadium kommt es zu ausgedehntem Befall aller Weichteilgewebe im Verbund mit der dramatischen Symptomatik des septischen Schocks. Auch bei adäquater antibiotischer und intensivmedizinischer Therapie und der essentiellen raumgreifenden chirurgischen Intervention enden viele Fälle letal.

Resistenz. Bis heute ist Penicillin G das Mittel der Wahl zur Therapie von Streptokokkeninfektionen. Penicillin G kann die Spätkomplikationen der Pharyngitis, das akute rheumatische Fieber, sicher verhindern.

Gegen alternative Antibiotika wie Erythromycin oder Clindamycin (MLS-Antibiotika) sind Resistenzen in lokal unterschiedlichem Ausmaß bekannt. Hohe Resistenzraten gegen Erythromycin in Finnland konnten durch Einschränkung der Verschreibungen dieser Substanz vermindert werden. Alle Streptokokken weisen eine natürliche Resistenz gegenüber den Aminoglykosiden auf. Bei schweren Infektionen (z.B. Endokarditis) sind Aminoglykoside (Gentamicin) allerdings gesichert synergistisch wirksame Kombinationspartner der Penicilline.

■ *Streptococcus agalactiae* (Lancefield-Serogruppe B) und andere β -hämolisierende Streptokokken

Vorkommen des Erregers. *S. agalactiae* wird mit einem Häufigkeitsspitzen von über 20 % im Erwachsenenalter als Besiedler der terminalen Darmabschnitte sowie der Anal- und Vaginalregion nachgewiesen, der Darm ist dabei das Reservoir. Der Nachweis in der oropharyngealen Region ist selten. Die vaginale Besiedlung ist Ursache der perinatalen Keimübertragung auf das Neugeborene. Nosokomiale Übertragungen, vor allem in der Neonatologie, kommen vor.

Die übrigen β -hämolisierenden Streptokokken der Lancefield-Serogruppen C, G und – teilweise – F werden meist als Bestandteile der physiologischen Rachenflora ohne Krankheitswert nachgewiesen.

Eigenschaften. Die allgemeinen Eigenschaften dieser Keimgruppe entsprechen denen von *S. pyogenes*.

Pathogenitätsfaktoren. Die Typenpolysaccharide wirken ähnlich einer Kapsel als Phagozytoseschutz. Der CAMP-Faktor wirkt bei Streptokokken B zusammen mit Phospholipasen anderer Herkunft zytolytisch, Hämolysin wirkt zytotoxisch. Sehr selten werden auch Superantigene produziert.

Infektionen. Ausgehend von einer vaginalen Besiedlung der Mutter und begünstigt durch Komplikationen im Geburtsverlauf sind Streptokokken der Gruppe B Erreger der neonatalen Sepsis vom Early-onset-Typ (während der ersten 8 Lebenstage), die eine vergleichsweise schlechte Prognose aufweist. Die Prognose der ab der zweiten Lebenswoche auftretenden Sepsis oder Meningitis vom Late-onset-Typ ist besser.

Infektionen im Erwachsenenalter (Hautinfektionen, Pneumonien, Osteomyelitiden bis zur Bakteriämie, Endokarditis und Sepsis) finden sich überwiegend bei Älteren sowie bei Patienten mit immunsuppressiven und chronischen Grunderkrankungen (Diabetes mellitus, maligne Tumoren, Leber- und Nierenversagen, Alkoholkrankheit). Etwa 15–25% der postpartalen febrilen Episoden sowie der Puerperalsepsis werden durch *S. agalactiae* verursacht.

Die Pathogenität der übrigen β -hämolisierenden Streptokokken ist deutlich geringer. Unter günstigen Bedingungen kommen sie selten als Erreger von Wund- und Hautinfektionen, Endokarditis und Sepsis in Frage. Bei Infektionen, die vom Nasopharynx ausgehen, handelt es sich oft um Mischinfektionen mit anderen Keimarten aus dieser Region.

Resistenz. Die Resistenzsituation entspricht weitgehend der von *S. pyogenes*, Penicillin G ist auch hier das Antibiotikum der Wahl. Resistenzen gegen die MLS-Antibiotika sind seltener als bei den Streptokokken der Gruppe A.

■ Streptococcus pneumoniae – Pneumokokken

Vorkommen des Erregers. *S. pneumoniae* besiedelt in allen Altersgruppen den oberen Respirationstrakt mit jeweils höherer Frequenz bei Kindern und Älteren. In Gruppen (z. B. in Kindergärten) liegen die Nachweisraten ebenfalls höher. Epidemien viraler Erkrankungen des Respirationstraktes erhöhen das Risiko der Keimübertragung durch Tröpfchen.

Eigenschaften. *S. pneumoniae* ist α -hämolytisch, in nativen Materialien typischerweise in Paaren ovaler Kokken (»Lanzettform«) nachweisbar und relativ empfindlich gegenüber Umwelteinflüssen. Lange Transportzeiten, Austrocknung und Auskühlung sowie Transport ohne Nährmedienzusatz vermindern die diagnostische Ausbeute aus mikrobiologischen Untersuchungsmate-

rialien. Von den Bakterien gebildete autolytische Enzyme können den kulturellen Nachweis weiter erschweren.

Pathogenitätsfaktoren. Auch wenn *S. pneumoniae* grundsätzlich einen den anderen Streptokokken ähnlichen Zellwandaufbau besitzt, ist die Produktion einer Polysaccharid-Kapselsubstanz der entscheidende Virulenzfaktor. Die Kapsel vermittelt einen weitreichenden Phagozytoseschutz. Stämme ohne Kapsel sind apathogen. Es lassen sich über 80 verschiedene Serotypen des Kapselpolysaccharids unterscheiden.

Infektionen. Die Bedeutung der Pneumokokken als häufigster Erreger der ambulanten Pneumonie hat der Spezies den Namen gegeben. Die Pneumonie tritt in allen Altersgruppen auf, findet sich jedoch am häufigsten im höheren Lebensalter. Sie wird durch Kofaktoren wie Alkoholkrankheit oder neurologische Defizite begünstigt.

Früher häufige Komplikationen wie das Pleuraempyem sind seltener geworden, eine initiale Bakteriämie wird jedoch bei konsequenter mikrobiologischer Diagnostik bei einem hohen Prozentsatz gefunden. Trotz guter antibiotischer Therapiemöglichkeiten ist die Letalität, vor allem bei multimorbiden Patienten relativ hoch.

Als weitere Infektionen des Respirationstraktes kommen Bronchitis, Tracheitis und Sinusitis vor. Wegen ihrer weiten Verbreitung finden sich Pneumokokken auch unter den häufigsten Erregern der nosokomialen, relativ früh auftretenden Pneumonien. Sie sind der zweithäufigste Erreger der Meningitis, ebenfalls mit einem Häufigkeitsspitzen im höheren Lebensalter. Bei Kindern sind Pneumokokken für die Hälfte der Fälle von Otitis media verantwortlich.

Unter den Risikofaktoren für Pneumokokkeninfektionen ist die Splenektomie von besonderer Bedeutung.

Der traumatische oder elektive Verlust der Milz ist mit einem erheblich gesteigerten Risiko systemischer Pneumokokkeninfektionen assoziiert. Für dieses Kollektiv, für Personen jenseits des 60. Lebensjahres und solche mit einer Reihe anderer Risikofaktoren ist eine Impfung mit einem Totimpfstoff aus Kapselpolysacchariden der 23 häufigsten Serotypen der Pneumokokken indiziert (STIKO 2001).

Resistenz. In Deutschland ist Penicillin G weiterhin Mittel der Wahl zur Therapie von Pneumokokkeninfektionen, sowohl wegen der sehr niedrigen Resistenzraten (1–2%) als auch wegen der besten antibakteriellen Aktivität. In den südlichen Ländern Europas, einigen Ländern Osteuropas sowie in den USA, sind Stämme mit intermediärer oder, seltener, Hochresistenz gegen Penicillin bekannt. Resistenzraten in Spanien be-

tragen 41 % (Goldstein 1993), in Ungarn und Rumänien über 50 % (Baquero 1995).

Die auf chromosomal kodierten Veränderungen der Zielstrukturen der Zellwand, den Penicillin-Bindeproteinen, beruhende Resistenz ist mit dem Verbrauch oraler Penicilline assoziiert. Auch multiresistente Isolate kommen vor. Die in Deutschland weiterhin günstige Situation resultiert aus der vergleichsweise strengen Verschreibungspflicht für Antibiotika. Bei Urlaubern und Ausländern muss jedoch mit resistenten Isolaten gerechnet werden. Als Alternativen, z.B. bei Allergie, kommen Erythromycin und Cephalosporine in Frage. Bei intermediär resistenten Isolaten können hohe Dosen eines Aminopenicillins erfolgreich sein. Tetrazykline dürfen wegen nach wie vor hoher Resistenzraten nur nach Antibiotogramm eingesetzt werden. Zur empirischen Therapie schwerer systemischer Infektionen können Cephalosporine der dritten Generation eingesetzt werden.

■ Enterokokken

Vorkommen des Erregers. Enterokokken sind Bestandteil der physiologischen Darmflora und dort in hoher Zahl nachweisbar. Das große Keimreservoir führt zur kommensalen Besiedlung von Mundhöhle, Vagina und Urethra.

Im nosokomialen Umfeld finden sich auch die Trachea, Wunden und alle Regionen der äußeren Haut als Siedlungsorte.

Ähnlich wie bei den Koagulase-negativen Staphylokokken ist in vielen Fällen die Differenzierung zwischen Kontaminanten und Infektionserregern schwierig.

Eigenschaften. Enterokokken tragen das Gruppenantigen D, sind entweder nicht hämolytisch oder α -hämolytisch, relativ resistent gegen Umwelteinflüsse und im Direktpräparat regelmäßig von ovaler Form. Bei Infektionen wird am häufigsten *E. faecalis*, gefolgt von *E. faecium* nachgewiesen.

Pathogenitätsfaktoren. Die Charakterisierung spezifischer Pathogenitätsfaktoren steht aus.

Infektionen. In abnehmender Häufigkeit werden Enterokokken als Erreger von Harnwegsinfektionen (sowohl ambulanten als auch nosokomialen), von Wundinfektionen (vor allem in der Abdominalchirurgie) und von Sepsis und problematischen Endokarditiden gefunden.

Resistenz. Anders als die anderen Streptokokken zeichnen sich Enterokokken durch eine ausgeprägte primäre Antibiotikaresistenz aus. Alle Enterokokken sind aufgrund chromosomal-kodierter Mechanismen

resistent gegen sämtliche Cephalosporine, gegen die penicillinasefesten Penicilline und Clindamycin. Plasmid-kodierte Mechanismen gegen eine Vielzahl anderer Substanzen wurden identifiziert. Gegen Aminoglykoside besteht eine natürliche Resistenz bei therapeutisch erreichbaren Konzentrationen. Die bei Kombination mit Penicillinen gesicherte synergistische Wirkung von Gentamicin bei Isolaten mit einer minimalen Hemmkonzentration (MHK) $< 512 \text{ mg/l}$ (»low-level resistance«) indiziert die Verwendung dieses Aminoglykosids in Kombination mit einem Penicillin bei systemischen Infektionen. Wirksamste Substanz gegen *E. faecalis* ist Ampicillin, obwohl Resistenzraten zwischen 5 und 30 % gefunden werden. Bei *E. faecium* sind die Resistenzraten mit etwa 50–60 % deutlich höher.

Die in der Vergangenheit universell wirksamen Glykopeptide haben sich bei einer zunehmenden Zahl von Stämmen als unwirksam erwiesen. Man unterscheidet die Plasmid-kodierte, induzierbare Resistenz vom VanA-Typ, die mit hohen MHK-Werten sowohl gegen Vancomycin als auch Teicoplanin einhergeht, die ebenfalls induzierbare VanB-Resistenz, bei der Vancomycin unwirksam, Teicoplanin jedoch oft wirksam ist, und die konstitutive, chromosomale VanC-Resistenz der Spezies *E. gallinarum* und *casseliflavus*. VanA und VanB finden sich vor allem bei *E. faecium*, seltener bei *E. faecalis*. Die Lokalisation der induzierbaren VanA-Hochresistenz auf Plasmiden eröffnet die Möglichkeit eines Gentransfers auch auf andere grampositive Spezies, wie dies in vitro für Staphylokokken gezeigt werden konnte und kürzlich bei einem Patienten nachgewiesen wurde (CDC 2002).

Das Vorkommen der Resistenz gegen Glykopeptide ist mit der breiten klinischen Anwendung dieser Substanzen assoziiert. In Europa kam die Verwendung von Glykopeptiden in der Tiermast (Avoparcin) hinzu. Seit 1996 ist die Verwendung dieser Substanzen in der gesamten Europäischen Union untersagt, und seit dem Jahr 2000 ist ein erheblicher Rückgang der glykopeptidresistenten Enterokokken nachweisbar.

Bei Infektionen mit glykopeptidresistenten Enterokokken stehen mit Linezolid und mit der Kombination Quinupristin/Dalfopristin (letztere für *E. faecium*, jedoch nicht für *E. faecalis*) mittlerweile zwei Reserveantibiotika zur Verfügung (s. auch Abschn. 6.2.3).

Grampositive, sporenlose Stäbchen

Corynebakterien

Corynebakterien sind aerobe, sporenlose grampositive, unregelmäßig geformte Stäbchen. Charakteristisch sind keulenförmige, endständige Auftreibungen der Zelle. Die Taxonomie dieser Keimgruppe befindet sich

weiterhin im Fluss und hat nicht nur für den Kliniker verwirrende Umbenennungen zur Folge.

Zu dieser Keimgruppe gehört der Erreger der Diphtherie, *C. diphtheriae*. Die Erkrankung, ausgelöst von Stämmen, die durch Infektion mit einem lysogenen β -Phagen das Diphtherietoxin bilden, ist in Deutschland selten geworden. Neben der klassischen Rachendiphtherie kommen Infektionen der Haut, z. B. die Wunddiphtherie vor. Der Rückgang der Erkrankungen ist Folge der Impfung, die auch die Kolonisation asymptomatischer Träger und damit die Quellen endemischer und epidemischer Erkrankungen vermindert. Reiseaktivitäten sowie Einwanderer z. B. aus den Ländern Osteuropas und vor allem der Sowjetunion können jedoch jederzeit zu einer erneuten Einschleppung des Erregers führen.

Zur Prophylaxe der Diphtherie ist die Impfung mit Diphtherie-Toxoid, vor allem von Erwachsenen mit einer länger als 10 Jahre zurückliegenden letzten Impfung heute wieder dringend notwendig. Daher wird für jede Tetanusauffrischimpfung im Erwachsenenalter die Gabe eines Kombinationsimpfstoffes mit der Formel T-d (reduzierter Gehalt an Diphtherie-Toxoid) von der Ständigen Impfkommission am Robert-Koch-Institut empfohlen (STIKO 2001).

Bei klinischem Verdacht auf Diphtherie ist der Mikrobiologe wegen der besonderen Untersuchungsmodalitäten unbedingt über diesen Verdacht zu informieren. Der Verdacht auf sowie die Erkrankung an und Tod durch Diphtherie sind meldepflichtig.

Andere Corynebakterien

Vorkommen des Erregers. Sie sind regelmäßig anzutreffende physiologische Bestandteile der Haut- und Schleimhautflora.

Eigenschaften. Unter nosokomialen Bedingungen können viele Spezies dieser Gruppe Fremdkörper besiedeln und ähnlich wie die Koagulase-negativen Staphylokokken zur Infektion von Kathetern und anderen Fremdkörpern führen. Wegen ihres ubiquitären Vorkommens ist – wie bei den KNS – die Bewertung nachgewiesener Isolate schwierig. In der Regel sind variierende Grade einer Immunsuppression Voraussetzung für eine Infektion.

Pathogenitätsfaktoren. Die Beschreibung spezifischer Pathogenitätsfaktoren steht bis heute weitgehend aus.

Infektionen. Unter den oben genannten Bedingungen sind Corynebakterien als Erreger einer Vielzahl von Infektionen nachgewiesen worden, das Spektrum reicht von Katheterinfektionen über alle Arten von Protheseninfektionen zu Harnwegsinfektionen, Peritonitis, Endokarditis und sogar Pneumonie und Meningitis.

Resistenz. Problematisch sind Infektionen mit Corynebakterien vor allem wegen ihrer teilweise erheblichen Resistenz gegenüber Antibiotika. Wiederum ähnlich wie bei den KNS gilt dies vornehmlich für nosokomiale Isolate, die unter dem Einfluss des häufigen Antibiotikaeinsatzes selektioniert wurden. Besonders *C. jeikeium* (früher Gruppe JK) sowie *C. striatum* zeichnen sich durch eine Resistenz gegenüber den meisten Antibiotika aus. Verbleibende Therapieoptionen stellen die Glykopeptide, Linezolid und teilweise Quinupristin/Dalfopristin dar.

Andere grampositive, sporenlose Stäbchen

Einige andere Erreger aus dieser Gruppe kommen, wenn auch selten, als Erreger von Haut- und Weichteilinfektionen vor.

Mykobakterium tuberculosis und *M. bovis* sind Erreger kalter Abszesse der Knochen und Gelenke, atypische Mykobakterien (*M. avium*, *M. scrofulaceum*) sind Verursacher von Lymphadenitiden mit Lymphknotenbeteiligung vor allem bei HIV-Infizierten, selten bei Immunkompetenten (Kinder).

Bei entsprechenden klinischen Bildern muss differentialdiagnostisch an diese Möglichkeit gedacht werden, der Untersuchungsauftrag an die Mikrobiologie muss entsprechend erweitert werden, denn Standardverfahren der Mikrobiologie können Mykobakterien nicht nachweisen. Im Zweifelsfall empfiehlt sich die Rücksprache mit dem mikrobiologischen Labor.

Actinomyces spp. sind Verursacher der meist von den oropharyngealen Schleimhäuten ausgehenden Aktinomykose, einer Gruppe von subakut bis chronisch verlaufenden, granulomatös-eitrigen Entzündungen mit Tendenz zur Ausbreitung, Abszedierung und Fistelbildung. Die Entstehung der Infektion wird durch Traumata aller Art, insbesondere solche, die mit Nekrosen, unzureichender Blutversorgung und Quetschung im Oropharynx einhergehen, begünstigt. Regelmäßig werden Begleitkeime aus dem Oropharynx gefunden.

Der Nachweis der Infektion gelingt am schnellsten mikroskopisch, hierzu ist eine ausreichende Menge nativen Untersuchungsmaterials aus dem Infektionsherd einzusenden. Für den kulturellen Nachweis dieser meist mikroaerophilen und sehr empfindlichen Anaerobier ist zusätzlich Material in einem geeigneten Transportmedium zu versenden.

Für weitergehende Informationen sei auf Lehrbücher der medizinischen Mikrobiologie verwiesen.

Grampositive, Sporen bildende Stäbchen

Die Fähigkeit zur Sporenbildung unterscheidet diese Erregergruppe von den bisher vorgestellten grampositiven Spezies. Durch die Bildung dieser Dauerformen sind diese Bakterien die gegenüber Umwelteinflüssen resistensten Mikroorganismen überhaupt. Sie überleben in einem weiten Temperaturbereich (wegen ihres geringen Wassergehalts auch jenseits von 100 °C bis zu einer Stunde) auch in der unbelebten Umgebung. Die Erreger sind als Sporen ubiquitär in der Umwelt zu finden, das Risiko einer Einschleppung in offene Wunden ist mithin hoch.

Bacillus spp.

Vorkommen des Erregers. *Bacillus* spp. finden sich ubiquitär in Erde und Staub sowie auf Pflanzen. Auch Haushaltsgegenstände, Geräte und Werkzeuge können mit den Erregern kontaminiert sein.

Eigenschaften. *Bacillus* spp. sind aerob wachsende, Sporen bildende, anspruchslose Erreger.

Die gegenüber Hitze resistenste Spezies, *B. stearothermophilus*, wird zur Überprüfung der Wirksamkeit von Sterilisatoren eingesetzt.

Pathogenitätsfaktoren. Bei einzelnen Spezies konnten Pathogenitätsfaktoren identifiziert werden. Relevant dürfte die Produktion von Hämolsinen, Lecithinase sowie, als Kofaktor, die bei einigen Spezies nachweisbare Beweglichkeit sein.

Infektionen. Vor allem im Gefolge von traumatisch bedingten sporenhaltigen Einträgen kann es zu Infektionen kommen. Vergleichsweise hoch ist der Anteil von *Bacillus* spp. an Infektionen nach perforierenden Augenverletzungen. Aber auch bei offenen Frakturen und destruierenden Weichteilverletzungen können sie als Infektionsverursacher gefunden werden. Nach klinischen Kriterien ist dabei eine irrelevante Kontamination der Wunde von einer antibiotikapflichtigen Infektion abzugrenzen.

Darüber hinaus gibt es einzelne Berichte über verschiedene *Bacillus* spp. als Erreger von Sepsis, Meningitis, Endokarditis, Harnwegsinfektionen und Fremdkörperinfektionen, in der Regel begünstigt durch immunsuppressive Grunderkrankungen. Schließlich sind einige Spezies Ursache unspezifischer Lebensmittelinfektionen.

Resistenz. Viele *Bacillus* spp. sind gegenüber zahlreichen Antibiotika, auch Penicillin G, empfindlich. Problematischer kann jedoch z. B. *B. cereus* sein, der regel-

mäßig gegen mehreren Antibiotika resistent, meist aber sensibel gegenüber Clindamycin oder Vancomycin ist.

Steht ein Vertreter dieser Erregergruppe im Verdacht Infektionserreger zu sein, muss ein Antibiogramm erstellt werden.

■ *Bacillus anthracis*

Der Erreger des Milzbrandes, *B. anthracis*, hat im Rahmen der Terroranschläge vom 11. September 2001 in den Vereinigten Staaten und nach dem Golfkrieg wieder traurige Berühmtheit erlangt.

Eigenschaften. *Bacillus anthracis* ist ein grampositives, gekapseltes, sporenbildendes Stäbchen aus der Familie der Bacilli, dessen hohe Virulenz durch die Plasmid-kodierte Fähigkeit zu Exotoxin und Kapselbildung bestimmt wird.

Vorkommen des Erregers. Der Milzbranderreger ist weltweit verbreitet, vor allem in Gegenden mit Wiederkäuerzucht, selten in industrialisierten Ländern. Der Erreger bevorzugt wärmere Klimazonen, vor allem Südosteuropa, Südamerika, Afrika und Südostasien.

Infektionswege.

- Hautmilzbrand: Infektion durch Kontakt mit kontaminierten tierischen Materialien (Organe, Fell, Wolle, Düngung mit Knochenmehl). Die Sporen dringen durch kleine Hautverletzungen ein.
- Lungenmilzbrand: Inhalation von sporenhaltigem Staub oder Aerosolen (klassischerweise bei Schlachtern und Kürschnern, neuerdings auch bei Terroropfern).
- Darmmilzbrand: orale Aufnahme der Sporen über ungenügend erhitztes Fleisch und die Innereien erkrankter Tiere. Die Sporen sind über Jahrzehnte infektiösfähig.

Bacillus anthracis verfügt über ein sehr breites Infektionsspektrum und ist für nahezu alle Warmblüter hoch pathogen.

Inkubationszeit. Sie beträgt 1 bis 7 Tage (meist innerhalb von 48 Stunden nach Exposition).

Symptomatik. In über 95 % der Fälle ist die Haut die Eintrittspforte für die Erreger. Diese ist meist an Händen, Armen, Hals oder Gesicht gefährdet. In der Folge entsteht eine rasch progrediente, stark infiltrierte Papel, die sich zu einem schmerzlosen, mit schwärzlichem Schorf bedecktem Geschwür entwickelt. Das Milzbrandkarbunkel ist meist von einem ausgeprägten Erythem in der Umgebung begleitet und fluktuiert nie.

Durch Freisetzung von Exotoxinen entwickelt sich eine schwere Allgemeinsymptomatik mit hohem Fieber, Benommenheit, Kreislauf- und Herzrhythmusstörungen. Vom Primärherd ausgehend kann sich eine meist sehr schmerzhafteste Lymphangitis sowie im Maximalfall eine letal verlaufende Milzbrandsepsis entwickeln. Ohne adäquate Antibiose verlaufen 5–20 % der Hautmilzbrandfälle tödlich. Bei rechtzeitig begonnener Antibiotikatherapie ist die Prognose des Hautmilzbrandes jedoch wesentlich besser.

Werden Milzbrandsporen inhaliert, sind die Initialsymptome eher unspezifisch und ähneln einer Infektion der oberen Atemwege. Innerhalb kurzer Zeit kommt es jedoch zu einer perakuten Progression der Erkrankung, d. h. zu einer Milzbrandbronchopneumonie mit Hämoptoe, hohem Fieber, Schüttelfrost und Schock. Der Tod tritt meist innerhalb von 3 bis 5 Tagen ein.

Erkrankungen mit Darmmilzbrand sind selten und schwer zu diagnostizieren. Meist kommt es zu einem gehäuften Auftreten innerhalb einer Familie. Anfangs beklagen die Patienten Schmerzen und Meteorismus. Innerhalb kurzer Zeit entwickeln sich blutige Diarrhöen mit Peritonitis und Schocksymptomatik. Die Prognose ist ebenfalls schlecht, die Patienten sterben auch unter antibiotischer Therapie meist rasch.

Therapie. Therapieoptionen sind Penicillin, Tetrazyklin, Erythromycin, Chloramphenicol und Ciprofloxacin.

Differentialdiagnosen. Differentialdiagnose für Hautmilzbrand ist die Furunkulose, für Lungenmilzbrand sind es Pest und Tularämie und für Darmmilzbrand Typhus und Mesenterialinfarkt.

Prophylaxe, Immunität. Erkrankte Personen müssen umgehend isoliert werden. Verdächtige Tiere sollten adäquat beseitigt werden. Bei beruflicher Expositionsmöglichkeit (z. B. Metzger, Arbeiter in Wolle und Leder verarbeitender Industrie) müssen entsprechende Schutzmaßnahmen (Handschuhe, Atemschutzmasken) eingehalten werden.

Für Personen mit hohem Ansteckungsrisiko besteht die Möglichkeit einer aktiven Impfung mit abgetöteten Erregern.

Gesetzliche Meldepflicht besteht bei Verdacht auf Erkrankung, bei Erkrankung und Tod.

Diagnostik. Der mikroskopische Nachweis des Erregers ist möglich im *Abstrichpräparat* der Hautläsion (Gramfärbung), in Speziallabors gelingt er in der Regel auch kulturell (Hautläsion, Blut, Sputum, Stuhl).

Aufgrund der Gefahr einer Generalisierung sollten bei Verdacht auf Hautmilzbrand – entscheidend ist bei entsprechender Klinik eine mögliche Exposition in der Anamnese – chirurgische Manipulationen, z. B. Biopsien, unbedingt unterbleiben.

Clostridien

Vorkommen und Eigenschaften der Erreger. Als obligat anaerobe Keime entstammen die bei klinischen Infektionen isolierten Clostridien zwei wesentlichen Reservoiren: in Form von Sporen der unbelebten Umgebung, die im Verlauf eines Traumas in das Gewebe eingetragen werden können, sowie in ihrer vegetativen Form dem größten Keimreservoir des Menschen, dem Darm. Dort stellen sie einen relevanten Anteil der zu etwa 99 % aus anaeroben Keimen bestehenden physiologischen Flora.

Clostridium perfringens und andere echte Gasödemerreger

Pathogenitätsfaktoren. *C. perfringens* und einige andere Spezies, z. B. *C. novyi* oder *C. septicum*, verfügen über eine umfangreiche Ausstattung mit Pathogenitätsfaktoren.

Mit griechischen Buchstaben werden eine Reihe letal wirkender Haupttoxine und nichtletal wirkender Nebentoxine bezeichnet. Diese Toxine umfassen Enzyme wie Lecithinasen, Proteasen, Hämolsine, Hyaluronidasen und Nukleinsäuren spaltende Desoxyribonukleasen. Eine polysaccharidhaltige Kapsel schützt vor Phagozytose. Die Toxinkomponenten haben eine additive, viele Zellarten betreffende zytotoxische und damit erheblich gewebsschädigende Wirkung. Neben Myonekrose und Ödem imponiert die durch den bakteriellen Stoffwechsel bedingte Gasbildung, die den von diesen Keimen verursachten Infektionen den Namen gibt.

Infektionen. Zum klinischen Bild des Gasbrandes können zum einen penetrierende Traumata führen, durch die Clostridiensporen aus der Umwelt in das Gewebe eingetragen werden. Zum anderen kann es zu endogenen Infektionen durch Gewebekontamination mit Clostridien aus der patienteneigenen Darmflora kommen, z. B. nach abdominalchirurgischen Eingriffen.

Voraussetzung für das »Angehen« einer Infektion sind anaerobe Verhältnisse, die bei Weichteildeckung der kontaminierten Gewebe zustande kommen.

Es werden verschiedene Schweregrade der Infektion unterschieden: Mischinfektionen mit anderen aeroben

oder fakultativ anaeroben Erregern resultieren meist in einer eher unkomplizierten Wundinfektion mit vergleichsweise günstiger Prognose. Gasbildung findet sich bereits bei der eher lokalisierten Zellulitis, bei der die Erreger nicht invasiv sind. Beim Vollbild des Gasbrandes kommt es zur foudroyanten Myonekrose mit rascher Ausbreitungstendenz und begleitender Toxinämie mit hoher Letalität.

Erkrankung und Tod an Gasbrand/Gasödem sind meldepflichtig.

Resistenz. Alle Gasbranderreger sind gegenüber einer Vielzahl von Antibiotika regelmäßig empfindlich. Als Mittel der Wahl gilt Penicillin G.

Beim Vollbild des Gasbrandes ist die antibiotische Therapie allerdings allenfalls als supportiv anzusehen, therapeutisch zwingend ist die rasche chirurgische Intervention, außerdem die Nutzung der bakteriziden Wirkung von Sauerstoff (z.B. mittels hyperbarer Oxygenierung) sowie allgemeine intensivmedizinische Maßnahmen. Eine kausale, gegen die Toxinwirkung gerichtete Therapie mit Immunglobulinen ist wegen der Vielzahl der beteiligten Toxine nicht möglich.

■ Clostridium tetani

Eigenschaften. Im Gegensatz zu *C. perfringens* ist *C. tetani* stark beweglich. Die allgemeinen Eigenschaften entsprechen denen der übrigen Clostridien.

Pathogenitätsfaktoren. Entscheidender Pathogenitätsfaktor ist die Produktion des neurotoxischen Tetanospasmin. Daneben produziert *C. tetani* das hämolytische Tetanolysin und ein weiteres, nicht spasmogenes Neurotoxin. Das Tetanospasmin, eine Metalloprotease, führt zu spastischen Lähmungen durch Inhibition der Freisetzung von Glyzin und GABA aus den synaptischen Vesikeln der hemmenden Zwischenneuronen im Rückenmark. Dadurch wird die regulative Dämpfung der Motoneuronen blockiert. Zusätzlich kommt es zu Störungen des vegetativen Nervensystems.

Infektionen. Nicht die Infektion im engeren Sinne, für die die schon bei *C. perfringens* genannten Bedingungen erfüllt sein müssen, ist relevant. Die vegetative Form des Erregers produziert das Toxin, das mit einer Geschwindigkeit von 5 mm/h entlang den Nervenfasern zum Rückenmark wandert. Bis zum Eintritt der klinischen Symptomatik ergibt sich eine Inkubationszeit von 4 bis 14 Tagen, wobei kürzere Inkubationszeiten mit einer höheren Letalität von bis zu 90 % einhergehen.

Der Erkrankung kann durch sorgfältige Wundtoilettage, die eine Vermehrung des Erregers verhindert, und durch passive Immunisierung mit Antitoxin vorgebeugt werden.

Nach Eintritt der Erkrankung ist die Prognose auch bei Antitoxingaben und begleitender antibiotischer Therapie schlecht. Den besten Schutz vor Tetanus stellt die aktive Immunisierung mit dem Tetanus-Toxoid dar. Jährlich werden aktualisierte Impfeempfehlungen der Ständigen Impfkommision am Robert-Koch-Institut herausgegeben, die aktuell die Kombination mit Diphtherie-Toxoid empfehlen (STIKO 2001).

Erkrankung und Tod durch Tetanus sind meldepflichtig!

Resistenz. Wie *C. perfringens* ist *C. tetani* gegenüber einer Vielzahl von Antibiotika empfindlich, wobei Penicillin G am wirksamsten ist.

Gramnegative Kokken

Neisseria meningitidis (Meningokokken)

Vorkommen des Erregers. *N. meningitidis* kolonisiert den Nasopharynx gesunder Personen in unterschiedlicher Häufigkeit. In Longitudinalstudien konnte gezeigt werden, dass bis zu 20 % der Untersuchten zumindest zeitweise mit dem Erreger besiedelt waren. Das Risiko epidemischer Erkrankungen steigt mit der Durchseuchung.

Eigenschaften. *N. meningitidis* ist ein anspruchsvoller Keim, der außerhalb des Körpers nur kurz überleben kann. Die Übertragung von Mensch zu Mensch erfolgt direkt oder über Tröpfchen und wird durch engen Kontakt, wie er in Gruppen, z.B. in Kindergärten, Schulen und Kasernen besteht, begünstigt.

Die Empfindlichkeit des Erregers erfordert den raschen Transport des Untersuchungsmaterials in einem geeigneten Nährmedium und die umgehende Verarbeitung im mikrobiologischen Labor. Bei (Verdacht auf) Meningitis ist idealerweise eine Portion des entnommenen Liquors nativ, eine andere in einer aeroben Blutkulturflasche zu versenden.

Pathogenitätsfaktoren. Die Adhärenz an Wirtszellen wird durch Pili vermittelt. Die Wirkung von auf der Schleimhaut vorkommenden IgA-Antikörpern wird durch eine IgA-Protease inhibiert. Vor Phagozytose schützt eine Polysaccharidkapsel, es werden verschiede-

dene Serotypen unterschieden. Das Kapselpolysaccharid B weist antigenetisch Identität mit dem Polysaccharidanteil des humanen embryonalen neuronalen Zelladhäsionsmolekül, NCAM, auf. Dieses Antigen-Mimikry führt zu einem zusätzlichen Schutz vor Abwehrmechanismen.

Wie bei allen gramnegativen Erregern sind Lipopolysaccharide ein wesentlicher Zellwandbestandteil. Sie wirken als Endotoxin, das schon in geringer Konzentration über Freisetzung von Mediatoren wie TNF- α und IL-1 aus Makrophagen Fieber, hypotones Kreislaufversagen, disseminierte intravasale Gerinnung und Störungen der Mikrozirkulation auslöst.

Infektionen. Ausgehend von der Kolonisation des Pharynx kann es nach Transzytose durch das Pharynxepithel zur bakteriämischen Absiedlung an den Meningen mit der Folge der Meningitis kommen. Im Kindes- und Erwachsenenalter bis etwa zum 50. Lebensjahr sind die Meningokokken die häufigsten bakteriellen Meningitiserreger. Als schwerste Verlaufsform ist das Waterhouse-Friderichsen-Syndrom bekannt, bei dem der Endotoxinschock und seine Folgen das klinische Bild beherrschen und die meningeale Symptomatik in den Hintergrund drängen. Die dabei auftretenden hämorrhagischen Nekrosen der Haut können auch für den Traumatologen Indikation zur chirurgischen Intervention sein.

Erkrankung und Tod an Meningokokken-Meningitis sind meldepflichtig.

Resistenz. Bis heute gilt Penicillin G unverändert als Mittel der Wahl. Die Wirksamkeit der Cephalosporine der dritten Generation führt zum häufigen Einsatz in der empirischen Therapie vor Erregernachweis. Die Therapie mit β -Laktam-Antibiotika, die die Blut-Hirn-Schranke normalerweise nur unzureichend passieren, ist wegen der infektionsbedingt erhöhten Permeabilität dieser Barriere möglich.

Für Personen, die engen Kontakt zu einem an Meningokokken-Meningitis oder -Sepsis Erkrankten hatten, wird eine Chemoprophylaxe mit Rifampicin oder Ciprofloxacin (Letzteres nur bei Erwachsenen) empfohlen.

***Neisseria gonorrhoeae* (Gonokokken)**

N. gonorrhoeae ist Erreger der Gonorrhoe (»Tripper«). Seine Bedeutung für die Unfallchirurgie hat dieser Keim als einer der häufigsten Erreger der akuten, monoartikulären Arthritis bei Erwachsenen, wobei Frauen etwa 5mal häufiger betroffen sind als Männer. Die Arthritiden entstehen durch bakteriämische Absiedlung vom Primärherd, unabhängig davon, ob dieser klinisch apparent ist oder nicht.

Wie die Meningokokken sind die Erreger sehr empfindlich, eine umgehende Untersuchung im Labor ist daher indiziert.

Die Erkrankung und der Tod an Gonorrhoe sind meldepflichtig.

Gramnegative Stäbchenbakterien

Die folgende Besprechung gramnegativer Stäbchen beschränkt sich auf die Keime, die für den klinischen Alltag des Traumatologen als Erreger primärer oder nosokomialer Infektionen relevant sind.

Hinsichtlich spezifischer Krankheitsbilder sei auf Lehrbücher der medizinischen Mikrobiologie verwiesen.

■ *Hämophilus influenzae*

H. influenzae wird als Bestandteil der physiologischen Rachenflora ohne Krankheitswert nachgewiesen. Die Übertragung von Mensch zu Mensch erfolgt durch Tröpfcheninfektion.

Eigenschaften. Ähnlich wie die Pneumokokken ist *H. influenzae* relativ empfindlich gegenüber Umwelteinflüssen. Der kulturelle Nachweis ist von guten Transportbedingungen abhängig (kurze Transportzeit, Versand im Nährmedium). Im Labor ist der Einsatz nährstoffreicher Medien notwendig.

Pathogenitätsfaktoren. *H. influenzae* bildet eine polysaccharidhaltige Kapsel, die einen Phagozytoseschutz vermittelt. Die Adhärenz des Erregers an die oropharyngeale und tracheobronchiale Schleimhaut wird über Pili erreicht. Weitere Faktoren der Zellwand lähmen die Zilienfunktion des respiratorischen Epithels.

Infektionen. *H. influenzae* des serologischen Kapseltyps b war bis in die jüngste Vergangenheit der häufigste Erreger der Meningitis im Kindesalter. Seitdem ein serotyp-spezifischer Totimpfstoff verfügbar ist, ist die Inzidenz dieser Erkrankung merklich zurückgegangen. *H. influenzae* ist auch häufiger Erreger tracheobronchialer Infektionen, die durch vorausgegangene virale Infektionen oder eine chronisch obstruktive Bronchitis bzw. eine chronische obstruktive Lungenerkrankung (»chronic obstructive lung disease«, COLD) begünstigt werden. *H. influenzae* kommt daher auch als Erreger einer in der Regel früh auftretenden nosokomialen Pneumonie in Frage.

Erkrankung und Tod an einer *Hämophilus*-Meningitis sind meldepflichtig.

Resistenz und Therapie. Mittel der Wahl ist Ampicillin. Ein zunehmender Anteil der Stämme produziert

β -Laktamasen, die eine Therapie z. B. mit Cephalosporinen der zweiten oder dritten Generation notwendig machen.

■ Enterobacteriaceae

Unter dem Begriff Enterobacteriaceae werden mehrere Gattungen fakultativ anaerober gramnegativer Stäbchenbakterien zusammengefasst, von denen die meisten in unterschiedlicher Häufigkeit in der Darmflora des Menschen nachgewiesen werden können.

In dieser Gruppe finden sich die obligat pathogenen Erreger des Typhus (*Salmonella typhi* und *paratyphi*), der gastroenteritischen Salmonellen (*S. enteritidis* und *typhimurium*) und der Ruhr (*Shigella*). Für Informationen zu diesen und vielen anderen spezifischen Krankheitsbildern sei auf die Lehrbücher der medizinischen Mikrobiologie verwiesen.

In diesem Abschnitt sollen die Gattungen *Escherichia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Morganella*, *Proteus*, *Hafnia* und auch *Salmonella* hinsichtlich ihrer Bedeutung als nosokomiale Erreger Erwähnung finden. Die Genese dieser Infektionen hat primär immer einen fäkalen Ursprung.

Vorkommen des Erregers. Enterobacteriaceae sind nicht nur Bestandteil der Darmflora von Mensch und Tier, sondern über Fäkalien auch in der Umwelt weit verbreitet. So finden sie sich auf Pflanzen, in Gewässern, Abwässern und vielen unhygienisch hergestellten oder gelagerten Lebensmitteln. Problematisch kann die Kontamination medizinischer Apparate und Instrumente, Infusionen, Arzneimittel oder auch nur der Oberflächen von Tisch, Nachttisch oder Bett sein.

Eigenschaften. Die weite Verbreitung dieser Erregergruppe deutet schon auf die Fähigkeit der Enterobacteriaceae hin, unter sehr unterschiedlichen Umweltbedingungen zu überleben. Sie sind aerob und fakultativ anaerob, überleben Einfrieren und Temperaturen bis über 60°C, vermehren sich in Süßwasser, halten sich einige Zeit auf trockenen Oberflächen und haften an der Haut (auch des medizinischen Personals).

Im Labor sind die anspruchslosen Keime leicht anzuzüchten. Die verschiedenen Gattungen und Spezies werden primär durch Prüfung der biochemischen Leistungen (»bunte Reihe«) unterschieden. Die weitere Differenzierung kann durch serologische Typisierung der zellwandständigen Lipopolysaccharide, der O-Antigene, und der für die Beweglichkeit benötigten Geißeln, der H-Antigene, erfolgen (z. B. Kauffmann-White-Schema bei Salmonellen).

Pathogenitätsfaktoren. Die O-Antigene entsprechen dem für gramnegative Keime charakteristischen Endotoxin, dessen Wirkungen im Zusammenhang mit Meningokokken beschrieben sind (s. oben).

Der Übertritt von Endotoxin über die durch Grunderkrankung oder nosokomiale Bedingungen geschädigte gastrointestinale Barriere in den Blutkreislauf wird als eine Ursache des SIRS, des »septic inflammatory response syndrome«, also einer septischen Symptomatik ohne Nachweis eines Erregers in der Blutkultur, diskutiert (s. Abschn. 6.3).

Einige Spezies produzieren eine aus Proteinen und Polysacchariden bestehende, vor Phagozytose schützende Kapselsubstanz. Plasmid-kodiert können *E. coli*, Salmonellen und einige andere Arten Enterotoxine bilden. Pili vermitteln in vielen Fällen den Kontakt zum Darmepithel.

Infektionen. Große Bedeutung haben Enterobacteriaceae als Erreger verschiedenster nosokomialer Infektionen. *E. coli* ist der führende Erreger der nosokomialen Harnwegsinfektion, *Klebsiella* und *Enterobacter* spp. finden sich unter den häufigsten Erregern der Pneumonie, verschiedene Vertreter der Gruppe sind Verursacher von postoperativen Wundinfektionen, von Peritonitis, Katheterinfektionen und Sepsis (Tscherne u. Regel 1997).

Erst in den vergangenen Jahren ist eine erhöhte Invasivität von *Salmonella enteritidis*, dem Erreger der Salmonellenenteritis, aufgefallen. Dieser Erreger konnte deutlich häufiger als Erreger von Abszessbildungen (z. B. der Spondylodiszitis) identifiziert werden. Die meisten dieser Infektionen sind endogenen Ursprungs, d. h. die Erreger entstammen der patienteneigenen bakteriellen Flora.

Der Weg vom Reservoir zum Infektionsort wird durch mehrere Risikofaktoren begünstigt: Grunderkrankungen und therapeutische Maßnahmen reduzieren die Immunabwehr, unphysiologische anatomische Verhältnisse, z. B. in den Harnwegen, verursachen Harnstauungen, invasive Diagnostik und die Anlage von Kathetern bergen das Risiko einer Keimverschleppung in normalerweise sterile Areale und neurologische Defizite führen zur Kontamination von Körperregionen, an denen normalerweise keine Enterobacteriaceae nachgewiesen werden. Besonders die Bedingungen der Intensivmedizin mit Sedierung, Intubation und Beatmung, intravasalen Kathetern und einer Vielzahl anderer pflegerischer und therapeutischer Manipulationen erhöhen das Infektionsrisiko. Eine besondere Bedeutung hat die Vielzahl der gut oder auch weniger gut begründet applizierten Antibiotika, als perioperative Prophylaxe, als empirische oder erregerbezogene Therapie: Jedes Antibiotikum selektiert resistente Keime durch Suppression konkurrierender Bakterien. Enterobacteriaceae profitieren von der Vielzahl eingesetzter Antibiotika, da sie in variablem Umfang über natürliche oder erworbene Resistenzen verfügen.

Resistenz. Die Antibiotikaresistenz der Enterobacteriaceae ist wegen ihrer Vielfältigkeit und der klinischen Relevanz der Erreger seit langer Zeit Gegenstand der Forschung und Ursache ernsthafter klinischer Probleme. Viele Resistenzmechanismen sind auf Plasmiden und anderen mobilen genetischen Elementen kodiert und bergen die Möglichkeit eines Transfers auf andere Zellen der gleichen Spezies, aber auch auf die anderer. Die hohen Keimzahlen, die sowohl im Rahmen der physiologischen Kolonisation als auch bei Infektionen vorliegen und die Selektionsprozesse während einer Antibiotikatherapie begünstigen rasche evolutionäre Entwicklungen zu neuen Resistenzmechanismen und deren Verbreitung. Chromosomal kodierte Resistenzen, die bei einem Wildstamm in vitro nicht nachweisbar sind, können durch Antibiotika in ihrer Expression induziert werden und erscheinen unter laufender Therapie als phänotypische Resistenzentwicklung. In Tabelle 6.2 sind Resistenzen und Resistenzraten gegen eine Auswahl von Antibiotika für einige häufig nachgewiesene Spezies zusammengestellt, sowohl aktuelle Daten der eigenen Klinik als auch Daten aus der multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft mit einem deutlich höheren Anteil ambulanter Patienten sind aufgeführt. Die Daten belegen, dass die Antibiotikaresistenz nicht auf Kliniken der Maximalversorgung begrenzt ist. Entsprechende Statistiken aus kleineren Kliniken können, müssen aber nicht notwendigerweise niedrigere Resistenzraten ausweisen.

Über die natürlichen Resistenzen hinaus sind mittlerweile innerhalb der Erregergruppe gegen jede verfügbare Antibiotikaklasse Resistenzen bekannt. Selbst die Resistenzraten für hochwirksame Substanzen wie die Cephalosporine der dritten Generation steigen in jüngster Vergangenheit durch die zunehmende Verbreitung von Stämmen mit Plasmid-kodierter Breit-spektrum- β -Laktamaseproduktion (ESBL) an. Auch die Resistenzhäufigkeit gegen Chinolone beträgt selbst bei *E. coli* teilweise über 30 %. Lediglich die Resistenzraten für die Carbapeneme sind noch gering.

Insbesondere Patienten, die wegen chronisch rezidivierender Infektionen über lange Zeit mit wechselnden Antibiotika therapiert werden, können multiresistente Enterobacteriaceae beherbergen. Nach den oben genannten Voraussetzungen ist eine Übertragung solcher Isolate auf andere Patienten sehr wohl möglich und Enterobacteriaceae werden so auch wegen ihrer (Multi-)Resistenz zu nosokomialen Problemkeimen.

■ Glukose nichtfermentierende gramnegative Bakterien (Nonfermenter)

Im Gegensatz zu den Enterobacteriaceae sind die Nonfermenter obligat aerobe gramnegative Stäbchenbakterien, die Kohlenhydrate nicht oder nur oxidativ (nicht fermentativ) abbauen. Die Taxonomie dieser großen Keimgruppe basiert auf molekularbiologischen Untersuchungen, sie befindet sich noch in stetiger Entwick-

Tabelle 6.2. Antibiotikaresistenzen von Enterobacteriaceae

Spezies	Daten- quelle	Getestete Stämme	Ampi- cillin	Pipera- cillin	Ce- fazolin	Cefo- taxim	Cipro- floxacin	Imi- penem	Tobra- mycin	Doxy- cyclin	Co-Tri- moxazol
<i>E. coli</i>	MHH	1404	70	40	25	1	10	<1	4	45	35
	PEG	783	55	33	9	<1	6	<1	6	55	34
<i>E. cloacae</i>	MHH	652	R	40	R	30(i)	3	<1	1	40	7
	PEG	270	R	33	R	31(i)	3	<1	6	95	6
<i>E. aerogenes</i>	MHH	61	R	50	95	30(i)	10	0	<2	25	9
	PEG	74	R	26	51	22(i)	14	4	20	86	11
<i>K. pneumoniae</i> und <i>K. oxytoca</i>	MHH	653	R	70	25	5	7	0	5	17	13
	PEG	529	R	23	13	3	6	2	8	7	10
<i>Serratia</i> <i>marcescens</i>	MHH	116	R	30	R	10	12	<1	8	90	25
	PEG	93	R	29	R	26	11	8	46	98	17
<i>Citrobacter</i> <i>freundii</i>	MHH	214	R	50	R	35(i)	5	<1	3	17	9
	PEG	102	R	30	R	22(i)	4	7	11	80	13
<i>Morganella</i> <i>morganii</i>	MHH	91	R	40	R	25	0	2	0	30	9
	PEG	101	R	14	R	10	3	9	10	80	7
<i>Proteus</i> <i>vulgaris</i>	MHH	82	R	7	R	4	0	0	5	85	15
	PEG	95	R	5	R	5	1	7	12	96	12
<i>Proteus</i> <i>mirabilis</i>	MHH	215	35	8	40	<2	2	4	0	R	30
	PEG	272	30	13	15	4	5	6	7	R	23
<i>Salmonella</i>	MHH	38	3	3	3	0	0	0	0	16	0
	PEG	50	16	16	8	2	0	0	8	94	8

MHH Daten der Medizinischen Hochschule Hannover 1997; R natürliche Resistenzen; Zahlenwerte Prozentsatz intermediär empfindlicher und resistenter Isolate; (i) induzierbare, chromosomale Resistenz; PEG Daten der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (Kresken 1996).

Tabelle 6.3. Antibiotikaresistenzen der häufigsten Nonfermenter

	Daten- quelle	Getestete Isolate	Pipera- cillin	Cefo- taxim	Cefta- zidim	Tobra- mycin	Cipro- floxacin	Mero- penem	Co-Tri- moxazol
<i>P. aeruginosa</i>	MHH	1500	47	NA	28	23	20	15	NA
	PEG	926	21	NA	7	11	17	5	NA
<i>S. maltophilia</i>	MHH	191	97	NA	50	96	76	80	37
<i>A. baumannii</i>	MHH	176	83	82	NA	5	25	1	14

MHH Daten der Medizinischen Hochschule Hannover 1997; R natürliche Resistenzen; Zahlenwerte Prozentsatz intermediär empfindlicher und resistenter Isolate; (i) induzierbare, chromosomal kodierte Resistenz; PEG Daten der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (Kresken 1996).

lung, Umbenennungen und Neugruppierungen sind noch zu erwarten.

Nur ein kleiner Teil der Keime dieser Gruppe ist medizinisch relevant. Da sie in der weit überwiegenen Mehrzahl jedoch kommensale und opportunistische Erreger sind und zudem aus einer Vielzahl von Reservoiren, auch der Umwelt, isoliert werden können, werden im Rahmen der mikrobiologischen Diagnostik immer wieder seltene Erreger gefunden, die hier nicht gesondert besprochen werden, so u. a. *Aeromonas*, *Alcaligenes*, *Burkholderia*, *Chryseomonas*, *Plesiomonas* und *Shewanella*.

Als gramnegative Bakterien besitzen alle Nonfermenter Endotoxin der Zellwand als potentiellen Pathogenitätsfaktor.

Die oft problematische Antibiotikaresistenz dieser Erregergruppe steht mit ihrer Verbreitung in der Umwelt im Zusammenhang: die grundlegenden Mechanismen der Resistenz dürften den Erregern auch in ihrem natürlichen Habitat durch die Resistenz gegenüber von anderen Bakterien oder Pilzen gebildeten, antibakteriell wirkenden Substanzen Vorteile verschaffen. Analog zu Tabelle 6.2 gibt Tabelle 6.3 die Daten der besprochenen Spezies aus der eigenen Klinik wieder und, für *P. aeruginosa*, auch die der von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft koordinierten multizentrischen Studie.

■ *Pseudomonas aeruginosa*

Vorkommen des Erregers und Eigenschaften. *P. aeruginosa* kommt sowohl als Besiedler im Dickdarm des Menschen als auch vielfach in der Umwelt z. B. auf Pflanzen, in Lebensmitteln und Oberflächengewässern vor. Die geringen Nährstoffansprüche und eine hohe Resistenz gegenüber Umwelteinflüssen erlauben dem Erreger, auch in vielen vom Menschen geschaffenen Reservoiren zu überleben, solange dort ausreichend Feuchtigkeit herrscht: in Wasserleitungen (sogar in solchen, die destilliertes Wasser führen!), in Abflüssen, in der Umgebung von Wasserentnahmestellen, in Spülmaschinen, Putzutensilien, aber auch in Infusionen, Medikamenten, Salben und Kosmetika. Selbst in Desinfektionsmittellösungen kann *P. aeruginosa* überle-

ben. Er ist in einem weiten Temperaturbereich vermehrungsfähig.

In der Kultur zeigt er oft eine typische Koloniefärbung in grün, blau, rot oder braun sowie einen typischen süßlichen, lindenblütenartigen Geruch. Beide Eigenschaften können bei flächigen Weichteilinfektionen auch klinisch apparent werden.

Pathogenitätsfaktoren. *P. aeruginosa* besitzt eine Vielzahl potentieller Pathogenitätsfaktoren. Er bildet Zytotoxine und Proteasen, die die Ausbreitung im Gewebe unterstützen können, sowie Fimbrien, die die Adhäsion vermitteln. Manche Stämme sind durch die Bildung einer Schleimsubstanz, des Algins, vor Phagozytose geschützt. Exotoxin A ist ein letaler Virulenzfaktor, der ähnlich wie das Diphtherietoxin die Proteinsynthese der Wirtszellen hemmt. Durch ihre hemmende Wirkung auf andere Bakterien begünstigen auch die Farbstoffe eine Infektion.

Infektionen. Gemessen an seiner weiten Verbreitung und der Zahl der Pathogenitätsfaktoren ist *P. aeruginosa* selten an primären Infektionen beteiligt. Er ist der typische opportunistische Infektionserreger, der bei Minderungen der lokalen oder systemischen Abwehr Infektionen hervorruft. So ist er bei chronischen Hautläsionen wie z. B. beim Ulcus cruris, bei diabetischer oder arteriosklerotisch bedingter Gangrän häufig ohne eindrucksvolle klinische Symptome nachweisbar.

Andererseits ist *P. aeruginosa* der häufigste auf Verbrennungswunden nachweisbare Keim, der bei Verbrennungspatienten mit ihrer dramatischen Einschränkung der lokalen Immunabwehr nicht selten invasiv und damit zum Sepsisverursacher wird.

Auf die überragende Bedeutung von *P. aeruginosa* als Besiedler des Respirationstraktes bei Patienten mit zystischer Fibrose (»cystic fibrosis«, CF) kann hier nicht eingegangen werden.

In der Chirurgie hat der Erreger seine größte Bedeutung als nosokomialer Erreger: Obwohl er in vielen Fällen wohl nur kommensaler, besiedelnder Keim ist, ist *P. aeruginosa* regelmäßig einer der häufigsten Pneumonieerreger, er findet sich oft bei Harnwegs- und Wund-

infektionen, ist Verursacher schwer therapierbarer postoperativer Meningitiden/Ventrikulitiden und, von verschiedenen Primärlokalisationen streuend, Sepsiserreger. Als Quelle dieser Infektionen kommt die patienteneigene Flora genauso in Betracht wie das möglicherweise besiedelte Personal oder Reservoir in der Umgebung. Reservoir in der Umgebung können zum Ausgangspunkt von lokalen Epidemien mit einheitlichen Stämmen werden. Die Suche nach solchen Quellen ist eine anspruchsvolle, jedoch auch dankbare Aufgabe krankenhaushygienischer Tätigkeit (s. Abschn. 6.2.3).

Resistenz. Die Problematik der Infektionen durch *P.aeruginosa* liegt neben der weiten Verbreitung des Erregers vor allem in seiner Multiresistenz. Der Keim verfügt z.B. durch die Produktion von β -Laktamasen über eine natürliche Resistenz gegenüber vielen Penicillinen und Cephalosporinen. Viele Stämme können unter dem Druck einer laufenden Antibiotikatherapie weitere Resistenzmechanismen exprimieren und so bei einem Patienten eine scheinbare Resistenzentwicklung durchlaufen. Bei *P.aeruginosa* wurden gegen alle überhaupt verfügbaren Antibiotika Resistenzen nachgewiesen. Tatsächlich werden immer wieder Stämme isoliert, die multi- oder vollständig resistent sind.

Die Häufigkeit des Auftretens von *P.aeruginosa* und insbesondere multiresistenter Isolate steigt mit der Häufigkeit der regelmäßig verabreichten Antibiotika und wird auch durch die Auswahl der eingesetzten Substanzen beeinflusst: je breiter wirksam diese sind, umso problematischer ist die resultierende Resistenz.

■ *Stenotrophomonas maltophilia*

Vorkommen des Erregers und Eigenschaften. Ähnlich *P.aeruginosa* ist *S.maltophilia* (früher *Pseudomonas* bzw. *Xanthomonas maltophilia*) ein in der Umwelt weit verbreiteter Keim, der auch hinsichtlich seiner Habitate und seiner Widerstandsfähigkeit gegen Umwelteinflüsse mit diesem vergleichbar ist. Nach *P.aeruginosa* und *A.baumannii* (s. unten) ist er heute der dritthäufigste in klinischen Untersuchungsmaterialien nachgewiesene Nonfermenter. Diese Position steht mit der weitgehenden Resistenz gegen Antibiotika in Zusammenhang. Die heutige Nachweishäufigkeit ist mit der Verfügbarkeit sehr breit im gramnegativen Bereich wirksamer Antibiotika (*Pseudomonas*-wirksame Cephalosporine, Chinolone, Carbapeneme) und ihrem gehäuftten Einsatz assoziiert.

Pathogenitätsfaktoren. Die Definition spezifischer Pathogenitätsfaktoren von *S.maltophilia* steht noch weitgehend aus.

Infektionen. Wie *P.aeruginosa* ist *S.maltophilia* ein typischer opportunistischer Krankheitserreger. Neben

erkrankungsspezifischen Faktoren (z.B. bei Malignomen, durch Therapie mit Kortikosteroiden oder Neutropenie) sind allgemein mit dem Schweregrad einer Erkrankung assoziierte Faktoren, z.B. Länge der Hospitalisation, vorangegangene Antibiotikatherapie, Behandlung mit intravasalen Kathetern und Beatmung als bedeutsame Risikofaktoren für *S.maltophilia*-Infektionen.

In vielen Fällen kann der Keim den Patienten ohne oder nur mit lokalen Infektzeichen über lange Zeit besiedeln. Die Berichte über klinisch relevante Infektionen nehmen jedoch stetig zu und umfassen alle nosokomialen Infektionen von Zystitis und Wundinfektion über Pneumonie bis zur Sepsis. Bei Patienten mit Neutropenie sind jüngst dramatische Verläufe einer hämorrhagischen Pneumonie beschrieben worden (Elsner 1997). Die klinisch apparente Infektion ist wegen der ausgeprägten Antibiotikaresistenz sehr problematisch, besonders die Sepsis hat eine sehr ungünstige Prognose.

Resistenz. Herausragendes Merkmal von *S.maltophilia* ist die Produktion von Metallo- β -Laktamasen, die zur natürlichen Resistenz gegen Carbapeneme führen. Daneben sind regelmäßig Resistenzen gegen eine Vielzahl anderer Substanzen nachweisbar. Isolate, die gegen alle verfügbaren Antibiotika resistent sind, finden sich bei *S.maltophilia* so häufig wie bei keiner anderen klinisch relevanten gramnegativen Spezies. Dieser Umstand hat dazu geführt, dass bakteriostatisch wirkende Substanzen wie Co-Trimoxazol oder Minozyklin, die in vitro bei einer Mehrzahl der Stämme noch wirksam sind, als relevante Therapieoptionen auch für schwere Infektionen empfohlen werden. In jedem Fall ist eine hochwertige Empfindlichkeitsprüfung durchzuführen (Bestimmung der MHK).

■ *Acinetobacter* spp.

Vorkommen des Erregers und Eigenschaften. *Acinetobacter* spp. sind in der Umwelt weit verbreitet und werden auch häufig in der normalen bakteriellen Flora von Mensch und Tier nachgewiesen. Ihre Assoziation zu Feuchtreservoirien ist nicht so eng wie bei *P.aeruginosa*, im Übrigen gleicht die Epidemiologie jedoch weitgehend der der vorgenannten Nonfermenter. Mehrere Spezies dieses Genus werden aus klinischen Materialien isoliert, die am häufigsten nachgewiesene und gegen Antibiotika resistenteste stellt *A.baumannii* dar. Gefürchtet und vielfältig beschrieben sind nosokomiale Epidemien, deren Aufklärung schwierig sein kann.

Pathogenitätsfaktoren. Für *Acinetobacter* spp. steht die Charakterisierung spezifischer Pathogenitätsfaktoren weitgehend aus.

Infektionen. *Acinetobacter* spp. treten als opportunistische Erreger mit relativ niedriger Pathogenität auf. Erst unter den Bedingungen einer lokalen oder systemischen Immunsuppression kann es zu Infektionen kommen, die über das gesamte Spektrum bis hin zur Sepsis reichen.

Resistenz. Auch hinsichtlich der Resistenz bestehen Gemeinsamkeiten mit den anderen Nonfermentern: besonders *A. baumannii* zeichnet sich oft aus durch eine Resistenz gegen Penicilline, Cephalosporine, Aminoglykoside und – in jüngerer Vergangenheit – auch gegen Chinolone. Bemerkenswert ist, dass die β -Laktamaseinhibitoren, vor allem Sulbactam, ausnahmsweise gegen *Acinetobacter* spp. eine intrinsische antibakterielle Aktivität haben. Also sind Penicilline in Kombination mit β -Laktamaseinhibitoren neben den Carba-penenen die wirksamsten Antibiotika gegen *Acinetobacter* spp., allerdings sind gegen beide Antibiotika-gruppen vereinzelte Resistenzen bekannt.

■ *Pasteurella multocida*

Vorkommen des Erregers. *P. multocida* ist häufiger Bestandteil der physiologischen Schleimhautflora von Tieren, die Nachweisraten bei Hunden und Katzen liegen bei bis zu 70 %. Daher kommen Übertragungen auf den Menschen vor allem bei Berufsgruppen mit häufigem Tierkontakt (Veterinäre, Tierzüchter), aber bei auch Haustierhaltern vor. Von besonderer Bedeutung ist die Übertragung durch Bissverletzungen, da es hierbei zur traumatischen Inokulation des Keimes in tiefere Gewebeschichten kommt.

Eigenschaften. *P. multocida* ist ein fakultativ anaerober, gramnegativer Keim, der den Bedingungen auf Schleimhäuten angepasst ist.

Er bedarf komplexer Nährmedien und ist relativ empfindlich gegenüber Umwelteinflüssen wie Temperaturextremen und Austrocknung. In mikroskopischen Präparaten ist eine bipolare gramnegative Anfärbung charakteristisch. Daher kann gelegentlich bereits das Nativpräparat den Verdacht auf eine Infektion mit *P. multocida* lenken.

Pathogenitätsfaktoren. Zu den nachgewiesenen, möglicherweise an der Pathogenese beteiligten Faktoren gehören Neuraminidasen, Hyaluronidase, ein Hämagglutinin sowie, bei einigen Stämmen, ein Exotoxin, das im Tierversuch hämorrhagische und dermonekrotische Eigenschaften besitzt. Häufig wird eine Kapselsubstanz gebildet.

Infektionen. Ausgehend von traumatischen Inokulationen durch Bissverletzungen kommt es rasch, häufig binnen weniger Stunden, zur Infektion mit seröser

oder eitriger Sekretion und oft lymphangitischer Schwellung. Bei Aufnahme des Erregers in den Respirationstrakt kann es, begünstigt durch bronchiale Vorerkrankungen, zu Bronchitis und Pneumonie kommen. Durch lymphogene oder hämatogene Streuung können viele Organsysteme befallen werden.

Resistenz. Ungewöhnlich für gramnegative Stäbchen ist *P. multocida* meist empfindlich gegenüber Penicillin G, das als Mittel der Wahl gilt. Alternativ können die übrigen, gegen gramnegative Erreger wirksamen Penicilline, Cephalosporine oder Chinolone eingesetzt werden.

■ *Borrelia burgdorferi*

Der Erreger aus der Gruppe der Spirochaetaceae verursacht ein klinisch hoch variables Krankheitsbild, die Lyme-Borreliose. Die Keime werden in Europa durch den Biss der Zecke *Ixodes ricinus* übertragen. Erstes Zeichen der Infektion, aber nur in etwa 50 % der Fälle, ist das Erythema chronicum migrans (ECM), eine sich um die Bissstelle zentrifugal ausbreitende ringförmige Hautrötung, mit allmählicher zentraler Abblässung. Mittel- und langfristige Folgen umfassen eine chronische Hauterkrankung, die Acrodermatitis chronica atrophicans, die vorwiegend die großen Gelenke betreffende Lyme-Arthritis und einen kardialen Symptomenkomplex (Myoperikarditis). Am häufigsten werden neurologische Erkrankungen beobachtet: eine »aseptische« Meningitis, die Meningopolyradikuloneuritis, Hirnnervenparesen (N. facialis), Enzephalomyelitis sowie periphere Neuropathien. Der Unfallchirurg ist meistens mit der akuten Situation des Zeckenbisses konfrontiert.

Durch Entfernung der Zecke kann auch noch einige Zeit nach dem erfolgten Biss einer keimtragenden Zecke die Infektion verhindert werden. Dazu ist der Kopf der Zecke möglichst nahe der Haut mit einem Greifwerkzeug (z. B. einer Pinzette) zu fassen und durch vorsichtige Hin- und Herbewegungen zu lockern. Dann lässt man den Kopf kurz los, woraufhin die gestresste Zecke ihre Widerhaken (Hypostom) aus dem Gewebe löst. Jetzt wird die Zecke entgegen der Einstichrichtung (in der Regel flach, nicht senkrecht) aus der Haut gezogen.

Die entfernte Zecke sollte in einem geeigneten Labor auf Borrelien-Befall untersucht werden (Auskunft erteilt das Institut für Parasitologie der tierärztlichen Hochschule Hannover, Tel. 0511-856-8791).

Eine konservative Therapie mit Doxycyclin (ambulant) oder Ceftriaxon (stationär) ist bei Nachweis des Zeckenbefalls mit *B. burgdorferi* oder bei ECM indiziert. Chirurgische Interventionen sind nicht notwendig.

Viren

Mehr noch als die der Bakterien wird sich die Besprechung von Viren auf die Erreger beschränken, mit denen sich der Traumatologe oft auseinander zusetzen hat.

Zwei Szenarien sind von besonderer Bedeutung: die mögliche traumatisch bedingte Inokulation von Viren, z.B. Rabies durch den Biss eines tollwütigen Tieres, FSME nach Zeckenbiss, und die potentielle Gefährdung von Patienten und medizinischem Personal durch mit Viren infizierte Patienten (HIV, Hepatitis B und C). Letzteres gilt es in der Traumatologie besonders auch bei Knochentransplantationen zu bedenken (Knochenbanken). Die Bestimmungen zur Virussicherheit sind strikt zu beachten (Vilmar 1996). Bei der Auswahl von Knochenspendern sind die gleichen Kriterien anzuwenden wie bei Blutspendern, und es sind präoperativ die entsprechenden Untersuchungen durchzuführen.

■ Rabies

Der Erreger der Tollwut, das Rabies-Virus, ein RNA-Virus aus der Gruppe der Rhabdoviren, ist komplex aufgebaut. Das die RNA einschließende Kapsid ist von einer Hülle umgeben, die elektronenmikroskopisch die Gestalt eines Geschosses hat.

Die Übertragung des Virus auf den Menschen erfolgt meist über den Biss infizierter Tiere oder über die Einbringung virushaltigen Speichels in offene Wunden oder Hautabschürfungen. In Deutschland sind von der Infektion vorwiegend Füchse (ca. 80 %), aber auch andere Wildtiere betroffen (Wildtollwut). Durch Übertragung auf Haustiere wie Hunde und Katzen kann es zur Haustiertollwut kommen.

Nach 1950 sind in der BRD und der DDR etwa 60 Fälle von Tollwut beim Menschen bekannt geworden. Etwa die Hälfte der Fälle in der BRD wurden im Ausland erworben, wo der Anteil der Haustiertollwut teilweise erheblich höher liegt als hierzulande. Im Jahr 1997 wurden keine Tollwutfälle mehr registriert. Dieser Rückgang steht möglicherweise im Zusammenhang mit der in vielen Ländern Europas und auch in Deutschland erfolgreich durchgeführten Vakzination der Füchse mit Impfködern und dem nachfolgenden Rückgang der Tiertollwut. Der Beständigkeit des Erfolges dieser jetzt in vielen Bundesländern eingestellten Kampagne muss aufmerksam beobachtet werden.

Nach der Virusübertragung kommt es zur lokalen Virusvermehrung in Muskelzellen. Gegen Ende der Inkubationszeit tritt das Virus in Nerven ein. Über die Ganglienzellen des Rückenmarks wandert das Virus mit einer Geschwindigkeit von ca. 3 mm/h zum Gehirn, wo es zur Bildung von Virusaggregaten und einer

ausgedehnten Enzephalitis kommt. Durch Wanderung auf dem axoplasmatischen Weg in die Peripherie erreichen die Viren schließlich die Schleimhäute und können dort und im Speichel nachgewiesen werden. Zur Diagnostik ist ein Institut für Virologie einzuschalten. Nach einer sehr variablen, von der Distanz der Eintrittsstelle zum Zentralnervensystem abhängigen Inkubationszeit zwischen 10 Tagen und mehr als einem Jahr (Kopfbiss 30 bis 48, Beinbiss 38 bis 78 Tage), meist jedoch ein bis drei Monaten, kommt es in 10 bis 50 % der Fälle zur klinischen Erkrankung. Auch die Erkrankungswahrscheinlichkeit ist von der Eintrittsstelle abhängig, sie beträgt für den Beinbiss 0 bis 10 %, für den Kopfbiss 40 bis 80 %. Eine »wilde Wut« mit Krämpfen wird von einer »stillen Wut« mit eher paralytischer Symptomatik unterschieden. Die Erkrankung verläuft fast immer tödlich.

Eine präexpositionelle Tollwutprophylaxe durch Impfung wird für Berufsgruppen, die Kontakt mit Wildtieren haben, und Reisende in Länder mit hoher Tollwutgefährdung empfohlen.

Nach Kontakt mit oder Verletzung durch ein tollwütiges oder Tollwut-verdächtiges Tier ist eine unverzügliche und großzügige Reinigung kontaminierter Körperstellen mit Seife oder Detergenzien, eine gründliche Spülung mit Wasser und eine abschließende Behandlung mit 70 %-igem Alkohol oder einem Jodpräparat durchzuführen.

Entsprechend der Erkrankungswahrscheinlichkeit ist nach den Empfehlungen der STIKO über die Indikation zur postexpositionellen, lokalen und/oder systemischen Tollwutprophylaxe mit Rabies-Hyperimmunglobulin und gleichzeitige aktive Immunisierung zu entscheiden (STIKO 2001).

Die Meldepflicht (auch für das in Frage stehende Tier!) ist in jedem Fall zu beachten.

■ Frühsommermeningoenzephalitis

Die Frühsommermeningoenzephalitis (FSME) wird durch ein Einzelstrang-RNA-Virus aus der Gruppe der Flaviviren verursacht. Das Virus wird, wie der Erreger der Borreliose, vom natürlichen Wirt, vom Nager oder anderen Säugetieren, durch die Zecke *Ixodes ricinus* auf den Menschen übertragen.

Nach einer Inkubationszeit von 7 bis 14 Tagen kommt es zu einem grippeähnlichen Krankheitsbild mit Temperaturerhöhung, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Kreuz- und Gelenkschmerzen und katarrhalischen Erscheinungen. Bei einem Drittel der Patienten im Erwachsenenalter schließen sich nach einem fieberfreien Intervall von etwa 10 Tagen Symptome der Organmanifestation im ZNS an: je nach Schwere kommt es zu Meningitis, Meningoenzephalitis oder Meningoenzephalomyelitis mit einer Letalität von 1 bis 2 %. Bei Kin-

dern bis zum 4. Lebensjahr kommt dieses zweite Stadium der Erkrankung nicht vor.

Die Übertragung des Virus ist an geeignete Umweltbedingungen, vor allem an eine Mindesttemperatur gebunden. In Deutschland ist in Endemiegebieten im Zeitraum von April bis Oktober mit Infektionen zu rechnen.

Außer der Gabe von humanem FSME-Immunglobulin sind keine spezifischen therapeutischen Optionen bekannt.

CAVE

Die Gabe des Immunglobulins sollte umgehend nach Exposition erfolgen, eine Gabe später als 96 Stunden nach dem Zeckenbiss ist strikt kontraindiziert.

Für entsprechende Berufsgruppen und andere Personen mit einem Expositionsrisiko ist die Impfung mit einem Totimpfstoff indiziert. Wegen der regional begrenzten Verbreitung wird die Impfung z. B. für Teile Bayerns, Baden-Württembergs und Hessens sowie für Reisende in FSME-Risikogebiete in- und außerhalb Deutschlands von der STIKO (jährlich aktualisiert) empfohlen (STIKO 2001).

Postexpositionell kann bei Jugendlichen ab dem 14. Lebensjahr und Erwachsenen die Gabe spezifischer Immunglobuline erwogen werden.

■ Gefährdung des medizinischen Personals durch Viren

Wegen der möglichen Gefährdung des medizinischen Personals, ggf. auch anderer Patienten, ist für den Chirurgen die Kenntnis der Übertragungswege der im Weiteren behandelten Viren die Basis einer Expositionsprophylaxe. Da jeder Patient als potentiell infektiös zu betrachten ist, müssen die prophylaktischen Maßnahmen grundsätzlich befolgt werden. Eine Prophylaxe durch Impfung ist nur gegen die Hepatitis B möglich und dringend empfohlen.

Aus der Reihe der zahlreichen Empfehlungen zur Expositionsprophylaxe gegen durch Blut und andere Körperflüssigkeiten übertragbare Viruserkrankungen seien hier die der CDC (Centers for Disease Control der USA) genannt zur Vermeidung der HIV-Übertragung im Gesundheitswesen (CDC 1987).

- Universelle Vorsichtsmaßnahmen müssen beim Umgang mit Blut, blutigen Körperflüssigkeiten, Sperma, Vaginalsekret, Gewebe, Liquor, Gelenk-, Pleura-, Peritoneal-, Perikard- und Amnionflüssigkeit eingehalten werden.
- Wenn der Kontakt mit Blut oder anderen Körperflüssigkeiten zu erwarten ist, ist der Kontakt zur Haut oder Schleimhaut zu vermeiden durch
 - Tragen von Handschuhen bei allen Berührungen von Blut, Körperflüssigkeiten, Schleimhäuten oder der nicht intakten Haut von Patienten, beim »handling« kontaminierter Gegenstände und bei allen Prozeduren, die Gefäße einbezie-

hen (Blutentnahme, Anlage von peripheren und zentralen Zugängen etc.),

- Masken und Augenschilde, wenn virushaltige Tröpfchen von Blut oder Körperflüssigkeiten generiert werden können und diese in Kontakt mit Schleimhäuten (Auge, Mund, Nase) kommen können und durch
- Kittel, wenn eine Kontamination mit größeren Flüssigkeitsmengen zu erwarten ist.
- Eine Händedesinfektion ist notwendig nach jedem Kontakt mit Blut und Körperflüssigkeiten und nach dem Ablegen von Handschuhen.
- Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Verletzungen durch scharfe Gegenstände bei Eingriffen, Instrumentenreinigung und Entsorgung von Nadeln sind strikt einzuhalten:
 - Nadeln sollten nie »recapped«, absichtlich verbogen, abgebrochen oder von Einmalspritzen entfernt werden und
 - Einmalspritzen, -nadeln und -skalpelle und andere scharfe Gegenstände müssen in einem perforationssicheren Abwurfbehälter entsorgt werden. (Diese Behälter sollten ständig in unmittelbarer Nähe zu den Arealen, in denen scharfe Gegenstände anfallen, verfügbar sein). Hier ist auch an die erhebliche Gefährdung des nichtmedizinischen Personals, z. B. des mit Reinigung und Entsorgung befassten, durch falsche Entsorgung von Nadeln und Skalpellen zu denken.
- Mundstücke, Beatmungsbeutel und -gerätschaften sollten überall vorgehalten werden, wo ihr Einsatz erwartet werden kann.
- Personal mit nässenden Hautläsionen oder Dermatitis sollten nicht in direktem Patientenkontakt eingesetzt werden.
- Schwangere sollten mit allen Vorsichtsmaßnahmen besonders vertraut sein und diese strengstens befolgen.

■ HIV

Das HI(humane Immundefizienz)-Virus ist Verursacher des erworbenen Immundefizienz-Syndroms (AIDS). Zentrale Bedeutung für diese Erkrankung hat die virusbedingte Zerstörung der CD4-positiven T-Helferzellen, obwohl auch viele andere Zelltypen befallen werden können. Die, soweit bis heute bekannt, nach einem variablen Intervall von selten mehr als 10 Jahren regelmäßig letal verlaufende Erkrankung nimmt in vielen Teilen der Welt, allerdings in unterschiedlichem Ausmaß, weiter zu.

Die Virusübertragung erfolgt vorwiegend durch Geschlechtsverkehr (80 %), perinatal/intrauterin (10 %) und über Blut bzw. Blutprodukte (10 %). Das Virus konnte zwar auch aus Tränenflüssigkeit, Urin und Speichel sowie aus bronchialer Spülflüssigkeit, Liquor, Knochenmark und anderem Biopsiematerial isoliert

werden, diese Materialien sind epidemiologisch jedoch von untergeordneter Bedeutung. Für medizinisches Personal besteht ein Übertragungsrisiko vor allem durch Blut und blutkontaminierte Gegenstände, aber auch die Übertragung durch andere Körperflüssigkeiten kann nicht ausgeschlossen werden. Die Infektionshäufigkeit wird bei perkutanen Verletzungen mit 0,31 %, bei Kontamination von Schleimhäuten mit 0 % angegeben (Henderson 1995).

Wegen der Prognose der Erkrankung ist über die strikte Einhaltung expositionsprophylaktischer Maßnahmen hinaus eine postexpositionelle Chemoprophylaxe empfohlen, die sobald wie möglich nach Exposition, idealerweise innerhalb einer Stunde, begonnen werden sollte. Die CDC haben aktuelle Empfehlungen erarbeitet, die je nach Risiko der Virusübertragung eine Basis-Kombinationstherapie z.B. mit Zidovudin 3×200 mg p.o. und 2×150 mg Lamivudin p.o. oder für 28 Tage, sowie eine erweiterte Kombination (Basis + 3×800 mg Indinavir p.o. für 28 Tage) vorsehen (CDC 2001).

■ Hepatitis B

Das Hepatitis B-Virus (HBV) aus der Gruppe der Hepadna-Viren (Hepatitis-assoziierte DNA Viren) ist mit dem Hepatitis A-Virus der häufigste Erreger virusbedingter Hepatitiden (40 % der Fälle). Das Virus schädigt Leberzellen wahrscheinlich nicht direkt, vielmehr ist von einer gegen die virusinfizierten Zellen gerichteten, zytotoxischen T-Zell-vermittelten Immunreaktion auszugehen.

Die Hepatitis B nimmt unterschiedliche Verläufe, neben der folgenlosen Ausheilung (ca. 90 %) wird die chronisch persistierende von der chronisch aktiven Hepatitis unterschieden. Außerdem kommen gesunde, chronische Virusträger vor (BRD ca. 0,5–1 %). Eine Assoziation der Hepatitis B-Infektion mit dem Leberzellkarzinom ist gesichert.

Die Übertragung des Virus über Blut, bluthaltige Körperflüssigkeiten, auch bei geringsten Beimengungen, Blutprodukte und Geschlechtsverkehr ist gesichert, die Übertragung über Tränen und Speichel ist nicht auszuschließen. Auch bei gemeinsamer Nutzung von mit Blut kontaminierten Gegenständen (z.B. Zahnbürsten, Nagelfeilen/-scheren, Injektionsnadeln bei Drogenabhängigen) ist die Übertragung möglich.

Die Hepatitis B ist die häufigste durch berufliche Exposition bedingte Infektionskrankheit bei medizinischem Personal. Es ist daher unbedingt erforderlich, beim Umgang mit Blut, aber auch anderen Körperflüssigkeiten hygienische Maßnahmen zu ergreifen, die eine Infektion verhindern. Bei etwa jedem 100. Patienten im Krankenhaus ist eine Infektiosität anzunehmen.

Alle im medizinischen Bereich Tätigen sollten mit einer rekombinant hergestellten HBsAg-haltigen Totvakzine gegen Hepatitis B geimpft sein.

■ Hepatitis C

Das Hepatitis C-Virus (HCV), ein RNA-Virus mit offenbar hoher Variabilität des Genoms, ist die Hauptursache der bis zur Entdeckung dieses Virus sog. Non-A-non-B-Hepatitis und der nach Einführung der HBV-Testung von Blutkonserven verbliebenen Posttransfusionshepatitiden.

Die Folgen der Infektion entsprechen denen der Hepatitis B, die Rate der chronischen Verläufe ist mit ca. 70–80 % erheblich höher. Endstadien der Erkrankung sind Leberzirrhose und Leberzellkarzinom. Auch die Übertragungswege sind gleich, wobei die Übertragung auf anderen Wegen als über Blut, vermutlich wegen der geringeren Viruskonzentration, seltener zu sein scheint. Die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung durch Blutprodukte ist seit Einführung der Testung von Blutkonserven, anderen Blutprodukten und Transplantaten auch auf HCV deutlich gesunken. Eine Impfung ist derzeit nicht möglich, umso wichtiger ist die Einhaltung der prophylaktisch notwendigen Hygienemaßnahmen.

6.2.2

Antibiotikatherapie

Die Möglichkeit, bakterielle Infektionen mit Antibiotika kausal zu therapieren, ist unzweifelhaft einer der größten Fortschritte der Medizin. Wie groß ihre Bedeutung ist, lässt sich an der Unterscheidung einer »präantibiotischen« Ära, vor 1940, und der heutigen Zeit ersehen. Neben den Impfungen und der Schaffung hygienischer Infrastrukturen dürften Antibiotika den größten Anteil an der Steigerung der mittleren Lebenserwartung in den Industrienationen haben. Diese Einleitung sei gestattet, um die Bedeutung antibiotischer Substanzen in das Bewusstsein zu rufen und um auf die Gefahren eines unachtsamen Umgangs mit ihnen hinzuweisen.

Im Alltag der Antibiotikatherapie wird durch die Verfügbarkeit von vorgegebenen Therapie- und Prophylaxeschemata und die hohen Ansprüche, die an den Arzt bei der Beschäftigung mit den Themen des eigenen klinischen Fachs gestellt werden, eine gründliche und kritische Herangehensweise an die Antibiotikatherapie häufig eingeschränkt. Dies mag zu Zeiten einer weitgehenden Empfindlichkeit der Erreger akzeptabel gewesen sein. Heute allerdings, da wir zunehmend mit Bakterien konfrontiert sind, die gegen die meisten oder gar alle verfügbaren Antibiotika resistent sind, muss Kompetenz und die Berücksichtigung aller heute bekannten Probleme der Antibiotikatherapie bei Einsatz und Auswahl von Antibiotika gefordert werden.

Es ist hilfreich, Antibiotikatherapien an ihrem Ideal zu messen: Antibiotika sollten dort zum Einsatz kom-

men, wo ein Bakterium als Infektionserreger identifiziert oder sehr wahrscheinlich ist. Die Applikation sollte einen maximalen, den Erreger sicher abtötenden Effekt haben. Die Therapie ist in ihrer Dauer auf das Notwendige zu beschränken. Schädigende Wirkungen auf den Wirt, d. h. auf den Patienten, aber auch auf seine physiologische bakterielle Flora, die mit dem Wirt in einem symbiotischen Verhältnis lebt, sollten weitgehend ausgeschlossen sein.

Eine solchermaßen gezielte Antibiotikatherapie kann heute nur noch nach Erregernachweis und Resistenztestung gewährleistet werden. Die mikrobiologische Diagnostik vor Einleitung einer Therapie und nicht erst bei deren Versagen ist daher eine elementare Forderung.

In der Unfallchirurgie kommen Antibiotika typischerweise als Ergänzung zur chirurgischen Intervention, als perioperative Prophylaxe oder als begleitende Therapie in Frage. Daneben gibt es Indikationen, bei denen sie als alleinige, konservative Therapie zum Einsatz kommen.

Applikation und Pharmakokinetik

Die systemische Applikation in oraler oder parenteraler Form schafft in den Kompartimenten des Körpers eine von den Eigenschaften der Substanz abhängige Verteilung. Dabei werden im gesamten Körper variierende Konzentrationen erreicht, auch in Bereichen, in denen der Infektionserreger gar nicht vorhanden ist.

Die lokale Applikation ermöglicht am Wirk- und Infektionsort Konzentrationen des Antibiotikums, die mit systemischer Applikation u. U. nicht erreichbar sind. Möglichkeiten der lokalen Applikation liegen im direkten Auftrag auf den infizierten Bereich, z. B. als antibiotikahaltige Lösung auf Verbrennungswunden, in der Anlage einer Spülung oder der Einlage antibiotikahaltiger Substanzen, z. B. Knochenzement mit Gentamicin.

Bei der Beurteilung von Antibiotika hinsichtlich ihrer Eignung zur Therapie sind pharmakokinetische Erwägungen für den Unfallchirurgen von erheblicher Bedeutung. Für die Therapie muss eine ausreichende Konzentration des Antibiotikums am Wirkort gesichert sein. Zur Beurteilung der Eignung eines Antibiotikums sind daher verschiedene Parameter heranzuziehen.

Die Bioverfügbarkeit gibt den Anteil eines oral applizierten Antibiotikums an, der nach Resorption zur Verteilung im Körper zur Verfügung steht. Diese Größe ist nicht nur von Substanz zu Substanz verschieden, sie wird auch durch Interaktionen des Antibiotikums

(u. a. mit Nahrungsmitteln, z. B. Tetrazyklin und Milch) und die Resorptionsfähigkeit des Darmes (Diarrhöe!) beeinflusst.

Der Grad der Proteinbindung eines Antibiotikums beeinflusst die Konzentration der im Serum für die Diffusion in das Interstitium zur Verfügung stehenden freien Substanz. Eine hohe Proteinbindung ist vielfach mit relativ langen Halbwertszeiten und damit längeren Dosierungsintervallen assoziiert, sie hat nach den Erfahrungen in der Praxis keinen nachteiligen Effekt auf die Wirksamkeit einer Substanz.

Der maximal erreichbare Serumspiegel ist selbstverständlich dosisabhängig. Bei einigen Antibiotika, die einen ausgeprägten postantibiotischen Effekt induzieren (also eine Wachstumshemmung über die Zeit einer Exposition gegenüber nach In-vitro-Bestimmungen inhibitorischen Konzentrationen hinaus), ist die Applikation hoher Dosen bei langen Dosierungsintervallen sinnvoll (z. B. heute übliche Einmaldosierung von Aminoglykosiden). Bei anderen Substanzen stellt die Dauerinfusion ein in der Praxis nicht angewandtes Ideal der Applikation dar (z. B. Penicilline).

Zur Therapie von Haut- und Weichteilinfektionen sind die erreichbaren Konzentrationen im Gewebe von erheblicher Bedeutung. Antibiotika, mit denen hohe Serumspiegel erreicht werden können, die aber nur unzureichende Gewebespiegel aufbauen, können Substanzen unterlegen sein, deren inhibitorische Konzentration höher liegt, die im Gewebe jedoch hohe Wirkspiegel erreichen. Selbst für lange am Markt befindliche Substanzen ist die Datenlage zu diesem Punkt leider etwas inhomogen: Unterschiedliche Methoden der Gewebespiegelbestimmung und unvollständige Daten zu verschiedenen Gewebearten können die Vergleichbarkeit verschiedener Substanzen einschränken.

Antibiotika werden entweder hepatisch oder renal ausgeschieden, sie unterscheiden sich hinsichtlich des Anteils antibiotisch wirksamer Substanz, der auf diesen Wegen ausgeschieden wird und ggf. zur Therapie von Infektionen in den Ausscheidungswegen zur Verfügung steht (Gallen- und Harnwege).

Die ausgeschiedene wirksame Substanz und ihre wirksamen Metabolite haben vor allem im Darm einen potentiell schädigenden Effekt auf die physiologische Flora, sie selektieren Bakterien, die eine Resistenz gegen das Antibiotikum aufweisen oder exprimieren können.

Störungen der an der Ausscheidung beteiligten Organe müssen selbstverständlich durch geeignete Dosisanpassungen berücksichtigt werden.

Wirkungsweisen von Antibiotika

Die antibakterielle Wirkung von Antibiotika lässt sich am besten anhand ihrer Wirkorte in den Bakterien gliedern. Ein gleicher Wirkort ist dabei nicht mit einer identischen Zielstruktur (»target«) auf molekularer Ebene gleichzusetzen: zwar inhibieren alle β -Laktam-Antibiotika die Peptidoglykansynthese der bakteriellen Zellwand, die von den einzelnen Substanzen inhibierten Enzyme sind aber durchaus unterschiedlich (Penicillin-bindende Proteine PBP 1–3 mit Subtypen).

Bei Therapien mit mehreren Antibiotika erscheinen Kombinationen solcher Substanzen aussichtsreich, die unterschiedliche Zielstrukturen angreifen: Penicilline hemmen die Zellwandsynthese, dadurch können Kombinationspartner aus der Gruppe der Aminoglykoside die bakterielle Zellwand besser penetrieren, um dann intrazellulär am Ribosom die Proteinbiosynthese zu inhibieren.

Die in vitro erhobenen Daten über die Wirkung von Kombinationen (synergistische, additive, indifferente

und antagonistische Effekte) sind in der Praxis allerdings nicht immer nachvollziehbar. Tabelle 6.4. gibt eine knappe Übersicht über die Wirkmechanismen von Antibiotika.

Resistenz gegen Antibiotika

Untrennbar mit der Wirkung von Antibiotika ist die Resistenz gegen diese Substanzen verbunden. Eine natürliche, durch die originären Eigenschaften der Bakterien bedingte Resistenz ist von einer durch zusätzliche genetische Information bedingten erworbenen Resistenz zu unterscheiden. Die genetische Basis ist unterschiedlich, die Gene können auf Chromosomen oder auf Plasmiden und Transposons lokalisiert sein. Die Lokalisation entscheidet über die Wahrscheinlichkeit der Ausbreitung eines Resistenzmechanismus auf andere Bakterien: der Transfer von Plasmiden und Transposons zwischen Bakterienzellen – auch unterschiedlicher Spezieszugehörigkeit – ist sehr viel wahrscheinlicher als der Austausch chromosomaler Informationen.

Tabelle 6.4. Wirkmechanismen von Antibiotika

Inhibition von (Wirkort)	Substanzen	Wirkmechanismus, bzw. molekularer Angriffspunkt
Zellwandsynthese	β -Laktam-Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme)	Peptidoglykansynthese, Triggerung autolytischer Enzyme
	Glykopeptide	Peptidoglykansynthese durch Komplexbildung mit der D-Alanyl-D-Alanin-Vorstufe
	Fosfomycin	Pyruvat-Transferase
	Bacitracin	Phospholipidtransferase
Proteinbiosynthese (Ribosom)	Chloramphenicol	Peptidyl-Transferase am Ribosom (50S-Einheit)
	Tetrazykline	Syntheseinhibition am Ribosom (30S-Einheit)
	Makrolide	Translokation am Ribosom (50S-Einheit)
	Clindamycin	Peptidyl-Transferase am Ribosom (50S-Einheit)
	Fusidinsäure	Elongationsfaktor G
	Aminoglykoside	Syntheseinhibition am Ribosom (30S-Einheit), Fehlablesung der m-RNA
Nukleinsäuresynthese	Chinolone	DNS-Gyrase
	Rifampicin	RNS-Polymerase
	Nitroimidazole	Intrazelluläre, zytotoxische Metabolite zerstören DNS-Stränge
Direkte Wirkung auf die Zellmembran	Polymyxine	Detergenswirkung durch Interaktion mit Phospholipiden der Zellwand
	Amphotericin B	Bindung an Ergosterol der Zellwand, Membranschädigung
	Azole	Ergosterolsynthese
Folsäuresynthese	Sulfonamide	Pteratsynthetase
	Trimethoprim	Dihydrofolat-Reduktase

Vier elementare Resistenzmechanismen lassen sich unterscheiden:

- Zerstörung oder Inaktivierung des Antibiotikums,
- Veränderung des Target mit der Folge einer verminderten oder aufgehobenen Bindung des Antibiotikums,
- Verminderung der Zellwandpermeabilität oder Blockade des Mechanismus, über den das Antibiotikum in die Zelle eindringt, mit der Folge, dass die Substanz ihr Target nicht erreicht und die
- beschleunigte Entfernung einer intrazellulär wirksamen Substanz aus dem Zytoplasma über aktive Effluxmechanismen.

Oft findet man gegenüber einem Antibiotikum bei einer Bakterienart eine Kombination mehrerer dieser Resistenzmechanismen und bei verschiedenen Bakterienarten unterschiedliche Ausprägungen eines einzelnen Mechanismus. Tabelle 6.5 gibt eine kurze Übersicht der bekannten Resistenzmechanismen.

Für die Diskussion der Antibiotikaresistenz scheint es geboten, zunächst die Grundlagen dieses Begriffes zu beschreiben. Die Ausweisung eines Keimes im mikrobiologischen Befund als sensibel (S), intermediär oder mäßig empfindlich (I oder M) und resistent (R) stellt eine *Interpretation* der in vitro bestimmten minimalen Hemmkonzentration bzw. des Durchmessers eines Hemmhofes in der Agardiffusionstestung dar. Diese Werte werden in Relation zu den in vivo erreichbaren Serum- und Gewebekonzentrationen gesetzt, aus denen Grenzwerte (»breakpoints«) für die Ausweisung als S, M bzw. R abgeleitet werden.

Anders gesagt bedeutet die Klassifikation eines Keimes als resistent keine absolute Resistenz des Erregers, sondern nur eine In-vivo-Resistenz bei therapeutisch erreichbaren Konzentrationen. Bei lokaler Applikation und den so erreichbaren hohen Konzentrationen können diese Bewertungen bedeutungslos sein.

Der Resistenzentwicklung medizinisch relevanter Bakterien gilt heute mit Recht größte Aufmerksamkeit. Es bedarf jedoch einer Analyse der Ursachen dieser Entwicklung; die Resistenz gegenüber Antibiotika ist kein unabwendbares Schicksal, das uns unumkehrbar in eine von einigen Autoren bereits ausgerufenen postantibiotische Ära befördert.

Der häufig allzu summarisch benutzte Begriff Resistenzentwicklung muss zunächst durch eine exakte Beschreibung ersetzt werden. Dabei ist zu unterscheiden, ob eine speziesbezogene Entwicklung (und nur diese kann sinnvoll auf molekularer Ebene beschrieben werden) oder eine allgemeine Resistenzentwicklung gemeint ist, in die sowohl eine Zunahme definierter Re-

Tabelle 6.5. Übersicht der Resistenzmechanismen gegen Antibiotika nach Substanzgruppen. (Mod. nach Simon u. Stille 1997)

Antibiotika	Resistenzmechanismen
β -Laktam-Antibiotika	Produktion von β -Laktamase Verändertes Penicillin-Bindeprotein Verminderte Permeabilität
Aminoglykoside	Inaktivierende Enzyme Verminderte Zellwandpermeabilität Erhöhter Efflux
Makrolide, Clindamycin	Verminderte Ribosomenbindung Verminderte Permeabilität
Tetrazykline	Ribosom-Resistenz Aktive Effluxpumpe
Gyrasehemmer	DNS-Gyrase-Resistenz Verminderte Permeabilität Aktiver Efflux
Rifampicin	Verminderte DNS-Polymerasebindung
Sulfonamide und Trimethoprim	Dihydropteroat-Synthetase-Resistenz bzw. Dihydrofolat-Reduktase-Resistenz Verminderte Permeabilität

sistenzen bei verschiedenen Spezies als auch die Zunahme der Nachweishäufigkeit resistenter Spezies eingehen.

Echte Resistenzentwicklungen, d.h. der Erwerb neuer molekularer Mechanismen, die zur phänotypischen Resistenz führen, sind eher selten. Häufiger kommt es zu Modifikationen bereits bestehender Mechanismen, wie z.B. β -Laktamasen mit erweiterter Substratspezifität, die durch ihre Wirkung auf eine größere Zahl von Antibiotika sehr problematisch sein können. Bei einem Bakterienstamm kann es zur Induktion von Resistenzen, d.h. der phänotypischen Resistenzentwicklung unter Antibiotikadruck bei primär genetisch angelegtem Resistenzmechanismus (z.B. chromosomale β -Laktamasen bei *E. cloacae*) kommen. In der Abfolge mikrobiologischer Befunde scheinen die erstellten Antibiogramme eine echte Resistenzentwicklung des Keimes auszudrücken. Häufigere Nachweise multiresistenter Keime wie *S. maltophilia* imponieren bei summarischer Sicht der gramnegativen Erreger eines klinischen Bereichs als Resistenzentwicklung, obwohl der Keim eine *natürliche* Multiresistenz aufweist.

Ein Anstieg der Resistenzraten, aber auch ein Anstieg der Inzidenz multiresistenter Erreger, ist häufig Folge eines vermehrten Einsatzes moderner, breit wirksamer Antibiotika. Allgemein gilt, dass das sog. Keim- und Resistenzspektrum einer Station, eines Krankenhauses oder auch einer Region ein Spiegelbild der Antibiotikapolitik im jeweiligen Bereich darstellt. In Tabelle 6.6 sind einige in diesem Zusammenhang relevante typische Lücken im Spektrum auch breit wirksamer Antibiotika aufgeführt, die belegen, dass kein Antibiotikum omnipotent wirksam ist.

Tabelle 6.6. Typische Lücken im Wirkspektrum verschiedener Antibiotika

Substanz	Unwirksam gegen und daher mögliche Selektion von	
	Natürliche Resistenz	Erworbene Resistenz
Vancomycin	Gramnegative Bakterien, Hefen	Vancomycin-resistente Enterokokken
Acylureido-penicilline		β -Laktamase produzierende Enterobacteriaceae und Nonfermenter, Penicillinase bildende Staphylokokken
Chinolone	Enterokokken (teilweise)	Resistente Enterobacteriaceae und Nonfermenter, viele Oxacillin-resistente Staphylokokken
Cephalosporine der 3. Generation	Alle Enterokokken	E. cloacae, C. freundii
Carbapeneme	S. maltophilia	Methicillin-resistente S. aureus und KNS, Hefen, (Enterokokken)

Begünstigt durch unzureichende Hygienemaßnahmen kommt im nosokomialen Bereich schließlich noch die Möglichkeit gehäufter Übertragungen resistenter Bakterien aus Umgebungsquellen oder von Patient zu Patient hinzu. Diese Ausbrüche (»outbreaks«) von Problemkeimen mit der Folge höherer Nachweisraten erscheinen im zeitlichen Verlauf als u. U. eindrucksvolle Resistenzentwicklung (s. auch Abschn. 6.2.3).

Eine so erstellte Analyse der Antibiotikaresistenz eröffnet nun Möglichkeiten der Intervention, auch wenn deren praktische Anwendung leider allzu oft schwierig oder, vor allem wenn die Anwendungspraxis ganzer Regionen gefordert ist, unmöglich sein kann.

Die beiden zentralen Forderungen lauten: Senkung des Selektionsdrucks für resistente Bakterien durch weisen und zurückhaltenden Antibiotikaeinsatz und Vermeidung der Übertragung und damit der Ausbreitung resistenter Bakterien.

Auswahl einer geeigneten Antibiotikatherapie

Wie gestaltet sich nun die Auswahl einer Antibiotikatherapie in der klinischen Situation? Es ist nicht unwahrscheinlich, dass mehrere klinisch tätige Ärzte, allerdings auch mehrere Mikrobiologen, mit einer konkreten klinischen Situation konfrontiert, durchaus verschiedene Empfehlungen geben. Abgesehen davon, dass verschiedene Substanzen oder auch Antibiotikakombinationen zu gleichwertigen klinischen Ergebnissen führen können, erklärt sich diese Vielfalt durch die Parameter, die bei der Auswahl der Therapie berücksichtigt werden müssen oder berücksichtigt werden können.

Für den häufigen Fall der Auswahl einer Therapie vor Nachweis des Erregers ist das zu erwartende Keimspektrum zu evaluieren. Im Abschn. 6.2 wurden Hinweise auf die Quellen verschiedener Erreger und deren

Beteiligung an verschiedenen Infektionen gegeben. Weiterhin beeinflusst die Lokalisation der Infektion sowie der klinische Schweregrad die Auswahl einer Substanz in Abhängigkeit von ihren pharmakokinetischen Eigenschaften, der applizierbaren Dosis oder der Notwendigkeit einer bakteriziden oder nur bakteriostatischen Wirkung. Bei schweren Infektionen (Sepsis) sollten additive oder gar synergistische Effekte durch Kombination von Antibiotika genutzt werden. Auch der Immunstatus (z. B. eine Neutropenie), Grunderkrankungen wie Nieren- oder Leberinsuffizienz, Diabetes mellitus oder Malignome beeinflussen im Einzelfall die Auswahl einer Substanz. Auch eine Reiseanamnese muss berücksichtigt werden: die hohe Rate vermindert Penicillin-empfindlicher Pneumokokken in Spanien und die bei Urlaubern häufigeren Legionelleninfektionen müssen in der Initialtherapie der Pneumonie bei einem Urlaubsheimkehrer berücksichtigt werden.

In der nosokomialen Situation sollten weitere Parameter in Betracht gezogen werden. Es ist zu klären, ob eine Infektion ambulant oder nosokomial erworben wurde. Postoperative Wundinfektionen gelten immer als nosokomial, ihre Erreger können endogenen (wahrscheinlich sensibel) oder exogenen (eher resistent) Ursprungs sein. Eine vorangegangene Antibiotikatherapie wird das endogene Keimspektrum weit stärker beeinflussen und eher resistente Keime selektieren als eine lege artis durchgeführte Kurzzeit-Antibiotikaprophylaxe. (Ein spät auftretender Infektionserreger wird daher mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit nicht durch ein vorab gegebenes Antibiotikum erreicht werden.) Die Wahrscheinlichkeit dieser Selektion steigt mit der Zahl der applizierten Substanzen, der Breite ihres Wirkspektrums und der Dauer der Gabe.

Außerdem ist die viel beschworene lokale Resistenzsituation in die Überlegungen einzubeziehen: liegt eine Outbreak-Situation vor, die noch nicht unter Kontrolle ist, muss die Therapie dies berücksichtigen, im Übrigen ist die Therapie patientenspezifisch auszuwählen.

Keinesfalls darf einem Outbreak lediglich mit anderen Antibiotika (in der Regel teureren, breiter wirksamen) begegnet werden, es bedarf vielmehr der Aufklärung und Beseitigung der Übertragungsursachen der vorliegenden Resistenzen.

Patientenbezogene mikrobiologische Vorbefunde sollten kritisch gewürdigt und ggf. berücksichtigt werden.

CAVE

Bei neu aufgetretenen Infektzeichen ist stets eine suffiziente Diagnostik vor Antibiotikatherapie durchzuführen!

Steht klinisch eindeutig eine Wundinfektion im Vordergrund, kann die Diagnostik auf den Focus beschränkt bleiben, bei septischer oder präseptischer Symptomatik muss sie durch die Entnahme von Blutkulturen ergänzt werden. Insbesondere unter intensivmedizinischen Bedingungen sind aber, bedingt durch die schwierige Differentialdiagnostik bei neu aufgetretenen systemischen Infektzeichen, mehrere mögliche und wahrscheinliche Foci klinisch und mikrobiologisch zu untersuchen (Bischoff 1997). Dazu zählt die Untersuchung des Trachealsekretes (besser: der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit), des Urins sowie von Wunden. Liegt ein septisches Krankheitsbild vor, so sollten in jedem Fall Blutkulturen entnommen werden. Auch intravasale Katheter müssen in diese Exploration einbezogen werden.

Schließlich ein Blick auf die Kostenfrage: der inzwischen allgegenwärtige Kostendruck birgt Risiken, aber auch Chancen. Eine Beschränkung der Ausgaben für Antibiotika durch breiten Einsatz u. U. untauglicher, aber billiger Substanzen kann keine universelle »Lösung« sein. Zu hoch sind die Risiken eines Therapieversagens mit hohen Folgekosten durch verlängerte Hospitalisation und Komplikationen. Eine Rückbesinnung auf vergleichsweise alte, aber in der Mehrzahl klinischer Situationen hochwirksame Substanzen ist dagegen sinnvoll.

Erfahrungsgemäß ist eine Reduktion des Antibiotikaeinsatzes und eine Beschränkung der Ausgaben in jedem klinischen Bereich möglich. In Zeiten multiresistenter Erreger kann damit nicht nur Geld gespart, sondern auch Resistenzentwicklungen entgegengewirkt werden. So kann der Antibiotikaumsatz letztlich zu einem weiteren Parameter der Qualität ärztlicher Tätigkeit werden.

Antibiotikapolitik und -strategie

Aus den obigen Ausführungen ergeben sich Implikationen für die Antibiotikapolitik und -strategie in Klinik und Praxis.

Es sollten Repräsentanten aller Antibiotikagruppen verfügbar, d.h. in der Arzneimittelliste aufgeführt

sein. Redundanzen, d.h. mehr als ein Vertreter einer Gruppe sollten vermieden werden. Bei weitgehend gleichwertigen Substanzen sollte der preisgünstigsten der Vorzug gegeben werden. Die Liste sollte auf möglichst wenige Substanzen begrenzt bleiben. Dies erhöht die Sicherheit im Umgang mit den Substanzen.

Die prophylaktische Anwendung sollte auf wenige gesicherte Indikationen beschränkt bleiben. Prophylaxe heißt nicht Therapie, sie muss auf den perioperativen Zeitraum beschränkt bleiben (max. 24 Stunden). Es sind Basissubstanzen (Cephalosporine der ersten Generation, Aminopenicilline, ggf. in Kombination mit einem β -Laktamaseinhibitor wie Clavulansäure oder Sulbactam) zu verwenden. Nur bei Eingriffen, bei denen mit resistenten Keimen zu rechnen ist (Re-Operation, Outbreaks) sollte davon abgewichen werden.

Für häufige Indikationen sollten Empfehlungen zur empirischen Therapie verfügbar sein, die regelmäßig zu aktualisieren sind (Substanzen, Resistenzen). Die Fokussierung der Therapie nach Erregernachweis ist zwingend. Gleichzeitig sollten Informationen zu den Kosten verschiedener Substanzen allgemein zugänglich sein.

Frei verfügbare sind von Reserveantibiotika zu unterscheiden, der Einsatz Letzterer kann z. B. über Sonderanforderungsformulare kontrolliert werden.

In Bereichen, in denen oft breit angelegte, empirische Therapien notwendig sind (Intensivmedizin), sollten verschiedene Regime alternativ eingesetzt werden, um einen uniformen Selektionsdruck zu vermeiden.

Keimhäufigkeits- und Resistenzstatistiken sind regelmäßig zu erstellen und gemeinsam mit Mikrobiologen auf mögliche Konsequenzen zu prüfen.

Häufungen resistenter Keime (Outbreaks) sind mit Unterstützung der Krankenhaushygiene aufzuklären, gefundene Ursachen sind zu beseitigen.

Die Antibiotikapolitik sollte stetig durch die engagierte Zusammenarbeit zwischen Mitarbeitern von Klinik, Apotheke, Mikrobiologie und Krankenhaushygiene geprüft und optimiert werden.

Für die kalkulierte oder empirische Antibiotikatherapie müssen folgende Schritte berücksichtigt werden:

- Zuerst Diagnostik
 - klinisch zur Ermittlung der wahrscheinlichen Genese,
 - mikrobiologisch zum Nachweis des/der tatsächlichen Erreger und
 - zur Resistenztestung (heute wichtiger denn je!).
- Dann sorgfältige Therapieauswahl nach
 - Grunderkrankung,
 - Begleitsymptomatik,
 - Anamnese,
 - wahrscheinlichen Foci und
 - vorangegangenen Therapien sowie
- sorgfältige Reevaluation der begonnenen Therapie bei Erregernachweis.

Tabelle 6.7. Therapieempfehlungen bei häufigen Infektionen

Diagnose	Häufige (!) Erreger	Therapie		Bemerkungen
		Primär	Sekundär	
Panaritium	<i>S. aureus</i> , Anaerobier	Clindamycin	Erythromycin	U. U. lokale antiseptische Therapie möglich
Panaritium mit Entwicklung in die Tiefe (Sehnen, Knochen)	<i>S. aureus</i> , Anaerobier	Clindamycin	Erythromycin	Antibiotika und chirurgische Therapie notwendig!
Furunkel, Karbunkel	<i>S. aureus</i>	–	–	Chirurgische Drainage
Furunkel mit Zellulitis oder systemischen Infektzeichen	<i>S. aureus</i>	PRSP, Cefazolin		Chirurgische Drainage und Exploration
Phlegmone	<i>S. pyogenes</i> , auch Mischinfektionen	Penicillin G	Erythromycin	Chirurgische Drainage
Erysipel	<i>S. pyogenes</i>	Penicillin G	Erythromycin, Cefazolin	In der Regel keine chirurgische Intervention
Infizierte Gangrän	Meist Mischinfektionen: <i>S. aureus</i> , Anaerobier, Clostridien, Streptokokken, auch gramnegative Stäbchen	Clindamycin, Cefazolin; bei Beteiligung gramnegativer Keime: Cefoxitin, Aminopenicillin + β -Laktamaseinhibitoren; bei schwerem Krankheitsbild Ciprofloxacin + Metronidazol, Piperacillin + β -Laktamaseinhibitoren		
Nekrotisierende Faszitis (durch Streptokokken A)	<i>S. pyogenes</i> , Streptokokken C und G, gelegentlich polymikrobiell	Penicillin (> 24 Mega/Tag) + Clindamycin	3. Gen. Cephalosporin oder Erythromycin	Sofortige chirurgische Wundreinigung, radikales Débridement, mikrobiologische Diagnostik durch Probeexzision und Direktpräparat
Gasgangrän, -ödem	Clostridium spp., polymikrobiell	Penicillin + 3. Gen. Cephalosporin + Metronidazol	Piperacillin + β -Laktamaseinhibitoren	Wie nekrotisierende Faszitis
Postoperative Wundinfektion (ohne Einbeziehung des Intestinums)	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , Enterobacteriaceae	Nicht septisch: 1. oder 2. Gen. Cephalosporin oder Aminopenicillin mit β -Laktamaseinhibitoren Septisch: Piperacillin + β -Laktamaseinhibitoren	PRSP (+ Chinolon) 2. oder 3. Gen. Cephalosporin	Vor Therapie Diagnostik: Direktpräparat und Kultur
Septische Arthritis	Kinder: <i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> und pneumoniae, <i>H. influenzae</i> , gramnegative Stäbchen	PRSP + 3. Gen. Cephalosporin		Zwingend: Diagnostik (Gelenkpunktat, Blutkultur) vor empirischer Therapie, Grampräparat zur Therapieauswahl
	Erwachsene: <i>S. aureus</i> , Streptokokken, <i>N. gonorrhoeae</i> , selten gramnegative Stäbchen	PRSP + 3. Gen. Cephalosporin	PRSP + Fluorchinolon	
Septische Bursitis	<i>S. aureus</i> , sehr selten: Mykobakterien	PRSP	1. Gen. Cephalosporin	
Zellulitis, Erysipel	<i>S. pyogenes</i> , selten: <i>S. aureus</i>	Penicillin	1. Gen. Cephalosporin	
Schweißdrüsenabszess	<i>S. aureus</i> , Enterobacteriaceae	Nach Diagnostik		Diagnostik durch Aspirat
Verbrennungen	Nicht infiziert	Silbersulfadiazin	Silbernitrat	
	Mit Sepsis: Enterobacteriaceae, <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>	Früh: Aminopenicillin + β -Laktamaseinhibitoren Spät: Piperacillin (oder Ceftazidim) + Aminoglykosid + Vancomycin		DD: Pneumonie, laufende Diagnostik der Kolonisation, u. U. topische Antibiotikaapplikation

Gen. Generation; PRSP gegen Penicillinase resistente Penicilline (Oxacillin und Derivate)

Die Nomenklatur der nekrotisierenden Faszitis und die Abgrenzung zu Gasgangrän, Gasödem, Fournier-Gangrän ist in der Literatur nicht eindeutig. Nekrotisierende Faszitis wird hier verwendet als Bezeichnung für das vorwiegend durch Streptokokken der Gruppe A verursachte Krankheitsbild, das häufig durch die Produktion von Superantigenen kompliziert wird.

In Tabelle 6.7 sind für häufige chirurgische Infektionen der Haut und der Weichteile Therapieempfehlungen aufgeführt, die nach den obigen Ausführungen jedoch nur als Anhalt verstanden werden und auf keinen Fall eine adäquate Diagnostik ersetzen sollen. Für weiterführende Informationen sei auf die vielen verfügbaren Werke zur Antibiotikatherapie verwiesen, deren Informationen für den Einzelfall sehr genau auf ihre Eignung geprüft werden sollten.

6.2.3

Problemkeime

Jede Infektion stellt ein klinisches Problem, jede nosokomiale Infektion eine Komplikation dar. Trotzdem ist der Begriff Problemkeim üblich, um Keime mit besonders problematischen Eigenschaften im Hinblick auf Pathogenese oder Therapie zu bezeichnen. Hinsichtlich ihrer Pathogenitätsfaktoren sind hier beispielsweise Meningokokken, Superantigen produzierende Streptokokken oder Staphylokokken zu nennen. Aktuelle Problemkeime definieren sich vor allem über ihre Antibiotikaresistenz. Tritt ein Keim, der gegen die meisten oder sogar alle verfügbaren Antibiotika resistent ist, als Infektionserreger auf, befindet sich der behandelnde Arzt in einer Situation, wie sie in der präantibiotischen Ära anzutreffen war. Die im Folgenden vorgestellten Problemkeime weisen über ihre Eigenschaft der Multiresistenz hinaus weitere Gemeinsamkeiten auf: es besteht das Risiko der nosokomialen Übertragung, und sie werden in der modernen Medizin begünstigt durch Selektion über den unkritischen Einsatz breit wirksamer Antibiotika und durch Nutzung invasiver Techniken, z. B. in der Intensivmedizin.

Bedrohlich sind, wie bereits oben erwähnt, nosokomiale Ausbrüche (Outbreaks), d. h. das gehäufte Auftreten von Problemkeimen in einem umschriebenen Bereich, z. B. einer Station, einer Abteilung, Klinik oder Praxis. Jeder neu erworbene Keim muss einer Keimquelle entstammen, in der Outbreak-Situation ist die Suche nach dieser Quelle und ggf. deren Ausschaltung heute eine grundlegende Aufgabe der Krankenhaushygiene. Ausbrüche müssen durchaus nicht auf den Primärbereich beschränkt bleiben: die Verlegung multimorbider kolonisierter oder infizierter Patienten innerhalb von Krankenhäusern oder in weiterbehandelnde Institutionen (Krankenhäuser, Pflegeheime) führt zu einem problematischen Keimtourismus. Die unbedingt notwendige, hohe Aufmerksamkeit gegenüber diesen Keimen muss auch die direkte Informationsweitergabe an jede weiterbehandelnde Stelle beinhalten.

- In jedem Fall muss der Nachweis eines multiresistenten Keimes sofortige, optimale Maßnahmen zur Vermeidung einer Übertragung auf andere Patienten

zur Folge haben. Dies gilt selbstverständlich sowohl für den mit dem Keim infizierten Patienten als auch für den nur kolonisierten Patienten – der nächste Patient könnte Opfer einer antibiotisch nicht beherrschbaren Infektion sein.

Bei gehäuftem Auftreten eines multiresistenten Keimes ist zunächst die Frage zu klären, ob die nachgewiesenen Stämme identisch sind. Heutige Methoden der Wahl, sowohl bezüglich der diskriminatorischen Qualität als auch der Verfügbarkeit, vergleichen Bakterienstämme auf genetischer Ebene. Vor allem die Wechselfeld-Gelelektrophorese (»pulsed-field gelelektrophoresis«, PFGE), die auf der elektrophoretischen Auftrennung der bakteriellen DNA nach enzymatischer Verdauung beruht, erlaubt außerordentlich sichere Aussagen zur Identität von Bakterien und entspricht dem auch in der Humangenetik üblichen sog. genetischen Fingerabdruck.

Die rasche Erkennung multiresistenter Keime, die Bereitstellung eines hochwertigen Antibiotogramms und die umgehende Information der Klinik wie auch der Krankenhaushygiene sind Aufgaben des mikrobiologischen Labors, die Beratung der Klinik hinsichtlich notwendiger und sinnvoller Hygienemaßnahmen und die Kontrolle der Durchführung erfolgt durch die Krankenhaushygiene. Die behandelnde Klinik ist mit der Vermeidung oder Therapie einer Infektion befasst und muss im Interesse der anderen Patienten die Übertragung dieser Keime verhindern. Mehr noch als Infektionen im Allgemeinen erfordern multiresistente Problemkeime die konzertierte Aktion, also eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit, die angesichts der Datenlage zu tatsächlichen und möglichen Konsequenzen dieser Entwicklung von einem hohen Maß an gegenseitigem Vertrauen getragen sein sollte.

Im Rahmen eines Krisenmanagements bei multiresistenten Erregern sind folgende Punkte zu beachten:

- sofortige Informationsweitergabe in jedem Einzelfall: vom klinischen Mikrobiologen an den behandelnden Arzt und an die Krankenhaushygiene/Hygienefachkraft
- Abklärung/Entscheidung: Kolonisation (keine systemische Antibiotikagabe, evtl. topische Applikation von Antibiotika oder Desinfektion) oder Infektion (systemische Antibiotikatherapie)
- Automatismus geeigneter hygienischer Maßnahmen: Merkblatt, vor Ort Beratung durch Mikrobiologie, Krankenhaushygiene, Hygienefachkräfte
- Umgebungsuntersuchungen bei mehr als einem Fall und in Sekundärfällen sowie Analyse möglicher Infektketten (Personal, Patienten, Umgebung)
- mikrobiologische Überwachung des Patienten durch wiederholte Kulturen bis zum Verschwinden des multiresistenten Erregers oder bis zur Entlassung mit Erreger. *Cave:* Keimträgerkreislauf!

Im Einzelnen werden folgende Erreger vorgestellt: Methicillin- bzw. Oxacillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA/ORSA), *Pseudomonaden* und andere multiresistente gramnegative Erreger sowie Vancomycin-resistente Enterokokken.

Methicillin-resistente *S. aureus*

Die Methicillin-Resistenz von *S. aureus* ist seit den 70er-Jahren bekannt, seitdem haben sich diese Erreger vor allem im nosokomialen Bereich immer weiter verbreitet. Begünstigende Faktoren der Ausbreitung sind der nach Akquisition des Erregers häufige Trägerstatus ohne Infektionszeichen sowohl bei Patienten als auch beim Personal, der Übertragungsmodus über die Hände, die relativ hohe Resistenz gegenüber Umwelteinflüssen und Antiseptika und nicht zuletzt die Resistenz des Erregers, die die Therapie und vor allem die vollständige Eradikation teilweise erheblich erschwert (Pneumonie, Osteomyelitis).

Diese Bedingungen treffen auf Krankenhäuser und ähnliche Institutionen, wie z.B. Pflegeheime zu. Zwar werden ORSA auch außerhalb von Krankenhäusern vereinzelt nachgewiesen, in Krankenhäusern, und dort besonders oft in Intensivstationen können jedoch hohe Raten von ORSA gefunden werden. Bis zu Beginn der 90er-Jahre stieg die MRSA-Rate in US-amerikanischen Krankenhäusern auf ca. 30 %. Nach der im Jahre 1993 durchgeführten EPIC (European Prevalence of Infection in Intensive Care)-Studie zur Inzidenz nosokomialer Infektionen, an der auch viele Intensivstationen südeuropäischer Länder teilnahmen, waren 59,6 % der *S. aureus* Oxacillin-resistent (Vincent 1995). In Deutsch-

land werden heute Häufigkeiten von 5–15 %, auf Intensivstationen gelegentlich auch von mehr als 50 % angegeben. Die letztgenannten hohen Raten stehen mit Outbreaks von ORSA im Zusammenhang.

Abb. 6.5 zeigt den zeitlichen Verlauf der Resistenzrate von *S. aureus* am Beispiel zweier Intensivstationen und, zum Vergleich, unserer gesamten Klinik. Die ORSA-Raten der Intensivstationen von annähernd 30 %, also einer erheblichen lokalen Abweichung vom Mittelwert der Klinik basieren auf nosokomialen Übertragungen, wie sie in ihrem zeitlichen Verlauf für eine der Stationen in Abb. 6.6 dargestellt sind. Abb. 6.7 zeigt die Ergebnisse einer molekularbiologischen Analyse der beteiligten Stämme sowie dreier Vergleichsstämme.

Es besteht heute allgemein Einvernehmen darüber, dass dem Risiko einer nosokomialen Übertragung oder Verbreitung mit genau definierten Hygienemaßnahmen begegnet werden muss. Die unzweifelhaft wichtigste und erfolgreichste Maßnahme ist die konsequente und sachgerechte Händedesinfektion. Weiter wird eine Isolation des Patienten empfohlen, die die Versorgung im Einzelzimmer, den Einsatz von Kittel- und Handschuhpflege sowie das Tragen einer Kopfhaut und eines Mundschutzes zur Vermeidung der Keimakkquisition beim Personal einschließt.

Die Umsetzung dieser Vorgaben sollte durch eine entsprechende Infrastruktur erleichtert werden, viele Kliniken verfügen mittlerweile über dokumentierte Vorgaben zum Vorgehen bei Nachweis von ORSA. In Form von Merkblättern können die notwendigen Informationen zu den erforderlichen Maßnahmen bereitgestellt werden, Hygienefachkräfte können deren Einhaltung überwachen und die dem Einzelfall angepasste

Abb. 6.5. Beispiel zur Oxacillin-Resistenzrate von *S. aureus*, halbjährlich erstellte Statistik

Abb. 6.6. Zeitlicher Verlauf zweier aufeinander folgender ORSA-Outbreaks; *dünne Linien*: Zeit der Hospitalisation eines Patienten auf der Station, *dicke Linien*: Zeit des Nachweises von ORSA beim betreffenden Patienten. Die Outbreaks wurden durch zwei unterschiedliche ORSA-Stämme verursacht (Typ 1 und 2, *hell- und dunkelgrau*)

Abb. 6.7. Genetischer Fingerabdruck von ORSA-Stämmen mittels PFGE; Typ 1 und 2: Stämme der Outbreaks aus Abb. 6.6; MUA: Vergleichsstämme anderer Kliniken

Beratung vor Ort gewährleisten. Ein derartiges Programm hat seit Mai 1993 in unserer Klinik ORSA-Outbreaks fast vollständig verhindern können (Abb. 6.8).

Zur systemischen Therapie einer manifesten Infektion stehen bisher noch die Glykopeptide, das Oxazolidinon Linezolid sowie die Kombination Quinupristin/Dalfopristin zur Verfügung. Ob die beiden letztgenannten Substanzen den Glykopeptiden bei der Therapie problematischer Infektionen wie der Pneumonie oder der Osteomyelitis überlegen sind, müssen weitere Studien ergeben. Beim kolonisierten Patienten ist die Eradikation des ORSA mit der topischen Applikation von Mupirocin im Vestibulum nasi indiziert. Es sind allerdings Resistenzen gegen dieses topische Antibiotikum bekannt. In diesem Fall können alternativ Antiseptika oder andere topisch applizierbare Antibiotika wie Bacitracin versucht werden.

Multiresistente gramnegative Erreger

Gramnegative Erreger stellen einen großen Teil der problematischen, multiresistenten, nosokomialen Keime dar. Resistenzeigenschaften dieser Keimgruppe wurden bereits in Abschn. 6.2 erläutert. Die Epidemiologie dieser Keime unterscheidet sich von der der ORSA: in der Mehrzahl der Fälle treten multiresistente gramnegative Erreger sporadisch ohne nachweisbare gemeinsame Quelle auf. Ihr Vorkommen steht in diesen Fällen in Zusammenhang mit der selektionierenden Wirkung applizierter Antibiotika, die multiresistenten Keimen der endogenen Flora Vorteile bietet. Solche Keime können durch multiple vorangegangene Antibiotikatherapien, wie sie bei chronisch Kranken mit erhöhter Infektgefährdung, z. B. bei Patienten mit urogenitalen Missbildungen, selektiert werden. Sie können jedoch auch der Umgebung des Patienten entstammen (andere Patienten oder externe Quellen) und über Personal übertragen werden.

Die klinischen Konsequenzen des Erwerbs multiresistenter gramnegativer Bakterien unter nosokomialen Bedingungen, besonders in der Intensivmedizin, sind unterschiedlich: sie treten entweder als kolonisierende Keime, teilweise mit offensichtlich niedriger Pathogenität, oder als relevante und dann sehr problematische Infektionserreger auf. Gefürchtet sind die Sepsis und die Pneumonie, es kommen jedoch auch Wundinfektionen, gelegentlich mit sekundärer Bakteriämie vor. Einzelne Vertreter dieser Gruppe waren die ersten Keime, die gegen alle verfügbaren Antibiotika resistent waren (*P. aeruginosa*, *S. maltophilia*).

In den letzten Jahren steigt auch in Deutschland die Nachweishäufigkeit von Stämmen mit Plasmid-kodierter Bildung von Breitspektrum- β -Laktamase (*extended spectrum β -lactamases*, ESBL). Dieser Resistenz-

Abb. 6.8. Häufigkeit von ORSA-Nachweisen in unserer Klinik in den Monaten vor und während eines Jahres nach Einführung des ORSA-Kontrollprogramms

mechanismus, der eine Resistenz gegen alle Penicilline und Cephalosporine vermittelt, ist wegen des hohen Risikos der nosokomialen Übertragung, auch zwischen verschiedenen Enterobacteriaceae-Spezies, besonders gefürchtet.

Darüber hinaus sind in der Literatur eine mittlerweile unüberschaubare Zahl von nosokomialen Outbreaks dokumentiert, die mit manifesten Infektionen einhergingen und denen Keimübertragungen von Patient zu Patient oder gemeinsame Keimquellen zugrunde lagen. Tabelle 6.8 gibt eine Übersicht der in diesen Analysen identifizierten Quellen.

Auch beim Nachweis multiresistenter gramnegativer Keime sind Isolationsmaßnahmen indiziert. Die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung ist allerdings geringer einzuschätzen als bei ORSA, die empfohlenen

Maßnahmen sind daher noch nicht so standardisiert wie bei ORSA. Die Therapie muss sich am Antibiogramm ausrichten, vom mikrobiologischen Labor sind hochwertige Empfindlichkeitsprüfungen zu fordern, die durch die Angabe von minimalen Hemmkonzentrationen Therapieoptionen auch unter den nur mäßig empfindlich getesteten Antibiotika bieten (über Dosissteigerungen).

Vancomycin-resistente Enterokokken

Seit ihrer ersten Beschreibung als Infektionserreger 1988 werden Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) weltweit mit steigender Inzidenz nachgewiesen. Lagen die Häufigkeiten in den USA 1989 noch deutlich unter 1%, waren 1993 bereits 7,9%, bei Intensivpatienten sogar 13,6% der Enterokokken aus klinischen Untersuchungsmaterialien resistent. In Deutschland lag die Häufigkeit Vancomycin-resistenter *E. faecium* 1995 bei 5%. Gleichzeitig wurde eine steigende Häufigkeit der Resistenz gegen Ampicillin und auch gegen andere Antibiotika nachgewiesen. Oft sind VRE vollständig resistente Stämme, gegen die keines der verfügbaren Antibiotika mehr wirksam ist. VRE sind keinesfalls pathogener als sensible Isolate, die Gefahr besteht in der erschwerten oder unmöglichen Therapie mittels Antibiotika.

Vor allem in den USA sind erhebliche Anstrengungen unternommen worden, die Risikofaktoren des Auftretens von und einer Infektion mit VRE zu analysieren. Ein erhöhtes Risiko haben nach diesen Untersuchungen Patienten mit schweren Grunderkrankungen, intraabdominellen oder Herz-Thorax-Operationen, lang liegenden Gefäß- und Urinkathetern, langem Klinikaufenthalt, immunsuppressiver Therapie und vielgestaltiger Antibiotikatherapie, vor allem mit Vancomycin. VRE wurden selten als alleinige Todesursache

Tabelle 6.8. Belegte Quellen gramnegativer Erreger im Krankenhaus

Enterobacteriaceae	Nonfermenter
Urinbeutel	→
Urometer	→
Blutdruckmonitor	Beatmungsgeräte
Druckübertrager	Dialysemembranen
EKG-Kabel	Arbeitsflächen
Milchpumpen	Abfluss
Endoskope	→
Absaugschläuche	→
NaCl-Lösung	→
Infusionslösungen	→
Infusionsflaschen	Blutprodukte
Augentropfen	Topische Medikamente
Kühlschrank	Wasserhahn
Thermometer	Bettwäsche
Wasserbehälter	
für Atemluftbefeuchter	→
Hydrotherapie-Einheiten	→
Desinfektionsmittel	→
Babypuder	Seifen, Hautcremes
Eier	Nahrungsmittel

gefunden, was angesichts der Vielzahl der mit ihrem Nachweis assoziierten Risikofaktoren nicht erstaunlich ist, aber auch kein Beleg für ihre Ungefährlichkeit sein kann. Wie bei den anderen Problemkeimen besteht das höchste Risiko des Auftretens und der Verbreitung von VRE in Intensivpfleeinheiten. Auf den Patienten bezogen kommt sowohl die Selektion dieser Stämme durch Antibiotika als auch die nosokomiale Übertragung über die Hände des Personals oder medizinische Geräte in Frage.

In den USA wurden vom »Hospital Infection Control Practices Advisory Committee« Maßnahmen zur Verhinderung einer Ausbreitung von VRE erarbeitet, die sowohl auf eine Verminderung des Selektionsdrucks durch Glykopeptide als auch auf notwendige Hygienemaßnahmen bei VRE-Nachweis zielen (HIC-PAC 1995):

- Verminderung des Selektionsdrucks durch
 - möglichst zurückhaltenden Glykopeptideinsatz nur bei ausgewählten Indikationen und
 - Vermeidung der Verwendung von Glykopeptiden in jeglicher Prophylaxe (mit Ausnahme der Endokarditisprophylaxe in Hochrisikofällen oder bei MRSA-Outbreaks) und bei Routineeingriffen.
- Bei VRE-Nachweis
 - unverzügliche Information des zuständigen Personals,
 - Durchführung und Dokumentation von Umgebungs- und Kontrolluntersuchungen (sowohl des betroffenen Patienten als auch anderer, ggf. auch der Umgebung),
 - Kontrolle der Einhaltung der Hygienemaßnahmen,
 - Isoliertpflege des Patienten (wie bei ORSA) und
 - höchste hygienische Aufmerksamkeit bei Patienten mit VRE-Nachweis im Stuhl und Diarrhöe, mit Inkontinenz oder Kolostoma.

Abschließend bleibt zu hoffen, dass das Wissen um die Antibiotikaresistenz von Bakterien, die Epidemiologie, vor allem aber auch um die aussichtsreichen Möglichkeiten, dieser Entwicklung entgegenzutreten, für alle Beteiligten in Klinik, Labor und Krankenhaushygiene Anlass ist, gemeinsam zum effektiven und rationalen Umgang mit diesen Problemen beizutragen und die Ausbreitung neuer, noch bedrohlicherer Problemkeime (z. B. Glykopeptid-resistenter *S. aureus*) nach Möglichkeit zu verhindern. Dass diese Entwicklungen reversibel sind, wird durch den Rückgang der VRE-Inzidenz nach dem Verbot von Glykopeptiden als Leistungsförderern in der Tiermast deutlich.

6.2.4

Infektionskontrolle und Überwachung

Geschichte

Ignaz Semmelweis, Gynäkologe am Generalhospital in Wien in den 40er-Jahren des 19. Jahrhunderts, ist durch die Einführung der aseptischen Händewaschung als Begründer der Händedesinfektion und Vordenker der Krankenhaushygiene bekannt. Weniger bekannt ist, dass seine Arbeiten in einer Zeit noch vor der Aufstellung der Koch-Postulate viele grundlegende Schritte der hier zu besprechenden Infektionserfassung und -kontrolle aufweisen:

Semmelweis identifizierte ein klinisch apparentes Problem, die hohe Infektionsrate in der Geburtshilfe. Zur Beschreibung des Problems maß er die Mortalität. Er unterschied ein Studienkollektiv, die Klinik I, die vorwiegend der ärztlichen Ausbildung diente, und als Vergleichskollektiv die Klinik II, in der Hebammen ausgebildet wurden. In der Klinik I betrug im ersten Untersuchungszeitraum von 1841 bis 1846 die Mortalität 9,9 %, in der Klinik II 3,3 %. Er analysierte mögliche Ursachen dieses signifikanten Unterschieds und fand keine Differenzen hinsichtlich der Patientinnen, der medizinischen Diagnostik, der Therapie und Pflege. In der Klinik I allerdings führten Ärzte und Studenten neben der Tätigkeit im Kreißsaal Sektionen auch bei den verstorbenen Wöchnerinnen durch. Auf dieser Beobachtung baute Semmelweis seine Hypothese eines »Kadavergifts« auf, der er durch die Einführung einer Intervention, der Händewaschung mit Chlorwasser, zu begegnen suchte. Messbarer Parameter des Erfolgs dieser Infektionsprophylaxe war wiederum die Mortalität: sie betrug in den Jahren 1847–1848 in den Kliniken I und II je 1,3 %. Heute sind solche eindrucksvollen Erfolge bei der Neueinführung prophylaktischer oder therapeutischer Maßnahmen kaum noch zu erwarten, die Struktur der Arbeiten von Semmelweis hat aber bis heute Gültigkeit (Semmelweis 1861).

Ziele einer Überwachung (Surveillance)

Ziel aller Maßnahmen der Infektionskontrolle und Überwachung ist die Reduktion von Infektionen und ihren Folgen. Bedeutet Überwachung zunächst nur die Erfassung von Parametern, so impliziert der Begriff der Infektionskontrolle auch die Intervention auf der Basis der Daten, die das Instrument der Erfassung liefert. Aus der Kenntnis der Infektionen, ihrer Genese, Epidemiologie und Risikofaktoren ergeben sich mehrere Zielgrößen dieser Bemühungen:

Der Patient kann einer auf infektiologische Fragen ausgerichteten Überwachung, einem infektiologischen Monitoring unterworfen werden.

Angaben zu Keimhäufigkeiten, sei es in nationalen Erhebungen oder Meldestrukturen oder in Form lokaler, krankenhaus- oder stationsbezogenen Statistiken, liefern wertvolle Daten zur Epidemiologie und können Ausgangspunkt für zielgerichtete Interventionen sein. Entsprechend der Resistenzentwicklung gewinnen im Zuge dieser Erhebungen Statistiken zur Resistenz zunehmend an Bedeutung. Wegen der überragenden Bedeutung des Antibiotikaverbrauchs für die Resistenzentwicklung ist auch der Einsatz dieser Substanzen lohnenswertes Ziel regelmäßiger Analysen, nicht nur im Zusammenhang mit finanziellen Erwägungen. Mittels solcher Analysen können problematische Resistenzen in Bezug zu Keimhäufigkeit und -resistenz gesetzt und Basis einer Einflussnahme auf das Verordnungsverhalten werden.

Elementare Voraussetzung für die Prophylaxe von Infektionen ist die konsequente Einhaltung von Hygienestandards. Ihre Bedeutung wird durch die weiter zunehmende Invasivität medizinischer Maßnahmen und die Zunahme immunsupprimierter Patienten steigen. Zudem bergen moderne Entwicklungen, von der Verkürzung der Liegezeiten bis hin zum ambulanten Operieren das Risiko, in der Hygiene nachlässig zu werden, da die möglichen negativen Konsequenzen des eigenen Handelns in Form von nachfolgenden nosokomialen Infektionen der direkten Einsicht entzogen werden. So ist, wie auch Studien belegen, der stetigen Erweiterung, Aktualisierung und Sicherung der infektiologischen und krankenhaushygienischen Kenntnisse der Ärzte und des Pflegepersonals maximale Aufmerksamkeit zu schenken.

Wichtigste Zielgröße der Infektionskontrolle ist jedoch die Erfassung von Infektionshäufigkeiten, sowohl außerhalb als auch innerhalb des Krankenhauses. Die Häufigkeit von Infektionen integriert die Bedeutung aller vorgenannten Messgrößen und vieler anderer und ist somit der entscheidende Parameter zur Bemessung der Qualität medizinischer Versorgung. Ambulant erworbene Infektionen hängen von den allgemeinen Lebensbedingungen, der persönlichen Hygiene, der hygienischen Infrastruktur, den Durchimpfungsraten und der Qualität der ambulanten Versorgung ab. Die Häufigkeit nosokomialer Infektionen steht direkt mit der medizinischen Qualität im Krankenhaus in Zusammenhang. Nicht verwundern kann es daher, dass neben der Medizin mit ihrem Interesse an der Qualität der medizinischen Versorgung (vgl. entsprechende Beschlüsse der Ärzetage) auch die Gesellschaft, vertreten durch den Gesetzgeber, Behörden und Kostenträger auf eine derartige Erfassung drängt. Schließlich haben Studien mehrfach gezeigt, dass die Einführung eines Infektionserfassungsprogramms sowie die Information des Personals über die Ergebnisse regelmäßig eine Senkung der Infektionsraten, unabhängig von der Art der Infektion, zur Folge hat.

Rechtliche Grundlagen

Seit langem gesetzlich eingeführt und akzeptiert, aber in der Praxis durch z. T. erhebliche Dunkelziffern in ihrer Aussagekraft eingeschränkt, bilden Meldungen meldepflichtiger Infektionskrankheiten auf nationaler Ebene, früher an das Bundesgesundheitsamt (BGA), jetzt an das Robert-Koch-Institut (RKI), die Basis der epidemiologischen Beurteilung der wichtigsten Infektionskrankheiten.

Das Infektionsschutzgesetz hat die bestehenden Regelungen den aktuellen Gegebenheiten angepasst und in vielen Punkten erweitert. Es ist bereits jetzt sichtbar, dass die Kenntnisse zu Infektionskrankheiten in Deutschland einen im europäischen Vergleich konkurrenzfähigen Stand erreichen können.

Das Infektionsschutzgesetz (IfSG) fordert eine Dokumentation auffälliger Resistenzen in medizinischen Einrichtungen. Diese Daten ergänzen die vielerorts verfügbaren, lokalen Keimhäufigkeits- und Resistenzstatistiken. Nicht zuletzt haben Modifikationen EU-weit gültiger Vorgaben zur Zulassung von Antibiotika, die den Nachweis der Wirksamkeit der Substanzen in 5-Jahres-Intervallen fordern, zu einer erheblichen Ausweitung der Erhebungen zur Antibiotikaresistenz auf nationaler und internationaler Ebene, auch durch die Pharmaindustrie geführt. Damit wird es bessere Möglichkeiten zur Bewertung der Resistenzentwicklung geben.

Bot die Situation zur Erfassung nosokomialer Infektionen in Deutschland in der Vergangenheit ein inhomogenes und unbefriedigendes Bild, hat das IfSG auch hier eine erhebliche Verbesserung erreichen können. Obwohl es schon lange rechtliche Vorgaben gab, z. B. die Empfehlungen des Bundesgesundheitsamtes (BGA 1991) oder die Krankenhaushygiene-Verordnung des Landes Nordrhein-Westfalen (Krankenhaushygiene-Verordnung 1989), hat erst der §23 des IfSG mit den zugehörigen Ausführungsbestimmungen dazu geführt, dass die vom RKI geförderten und mittlerweile am Nationalen Referenzzentrum für die Surveillance von nosokomialen Infektionen angesiedelten Erhebungen zur Häufigkeit nosokomialer Infektionen repräsentative Daten auf qualitativ hohem, international akzeptierten Niveau liefern. Der Erfolg dieser Vorgaben liegt zum einen in der hohen geforderten Datenqualität mit der Bereitstellung einer erprobten Infrastruktur zur Meldung und Auswertung der Daten begründet, zum anderen in der Fokussierung der Erhebung auf relevante, mit erhöhten Infektionsrisiken behaftete Klinikbereiche. Damit ist es den Kliniken wesentlich erleichtert worden, vor allem für ihre interne Qualitätssicherung, aber auch das IfSG-konforme Meldewesen, mit vertretbarem Aufwand standardisierte und damit auch vergleichbare Daten zu liefern.

Durchführung der Surveillance

Im Weiteren soll auf die praktische Durchführung einer Surveillance nosokomialer Infektionen eingegangen werden. Dabei steht die postoperative Wundinfektion im Vordergrund, aber andere nosokomiale Infektionen sollten selbstverständlich auch erfasst werden. Hinweise zur Durchführung finden sich bei Mayhall (1996), Wenzel (1997) und in den Publikationen der CDC.

Das heute vorhandene Wissen zur Infektionserfassung und die größten Erfahrungen mit entsprechenden Programmen sind in Großbritannien und vor allem den USA verfügbar. Die Arbeiten von Cruse u. Foord sind beispielhaft für die Methodik einer Surveillance (1973, 1980). Das auf den Erfahrungen der SENIC (Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control)-Studie (Haley 1985) basierende NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance)-Programm (NNIS 1997) liefert seit etwa 15 Jahren Daten zur Häufigkeit nosokomialer Infektionen in den USA, so auch zur chirurgischen Wundinfektion (»surgical site infection«, SSI).

Nach erfolgreichen Vorarbeiten in den NIDEP-1 und -2 Studien haben das Nationale Referenzzentrum für die Surveillance von nosokomialen Infektionen und das RKI Programme ausgearbeitet, die in enger Anlehnung an das NNIS System, Methoden zur Erfassung einer Reihe sog. »device«-assoziierter, nosokomialer Infektionen (Beatmungspneumonie; primäre, Gefäßkatheter-assoziierte Sepsis; Blasenkatheter-assoziierte Harnwegsinfektion) sowie der SSI bereitstellen (Kampf 1997; Gastmeier 2002). Weitere Programme für besondere Risikokollektive (Früh- und Neugeborene und hämatologisch-onkologische Patienten) befinden sich in der Entwicklung. Alle Programme sind als Module im Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) zusammengefasst, darunter das Modul OP-KISS zur Surveillance der SWI (»surgical wound infection«).

Folgende Elemente sind essentiell für die Erfassung:

Klassifikation der Wunde. Seit langem ist eine Klassifikation von chirurgischen Wunden in Abhängigkeit vom bakteriellen Kontaminationsgrad vor Operation üblich (Klassen 1–4; 1: »clean«/sauber; 2: »clean contaminated«/geringgradig kontaminiert; 3: »contaminated«/kontaminiert; 4: »contaminated dirty«/massiv kontaminiert oder infiziert). Die Zuordnung zu einer höheren Klasse ist assoziiert mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit für eine postoperative Infektion der Wunde. Obwohl sich diese Klassifikation eindeutig bewährt hat, ist der genaue Zeitpunkt der Klassifikation noch Gegenstand von Diskussionen, da während der Operation auftretende Ereignisse, wie nicht geplante Eröffnungen bakteriell besiedelter Körperhö-

len, akzidentell nicht eingehaltene Hygienevorschriften (z.B. durch Handschuhschäden), Fehlverhalten des Operationsteams etc. nicht sicher erfasst werden. Im Modul OP-KISS wird den Wundklassen 3 und 4 ein Risikopunkt zugeordnet.

Erfassung patientenbezogener Risikofaktoren. Das Risiko einer postoperativen Wundinfektion steigt in Abhängigkeit vom Vorliegen patientenbezogener Faktoren: eine Grunderkrankung oder Immunsuppression, andere Infektionen oder auch nur eine längere Hospitalisationszeit vor der Operation gehen mit höheren Infektionsraten einher. Viele der in Studien als Risikofaktoren beschriebenen Parameter sind Surrogate des klinischen Zustands eines Patienten zum Operationszeitpunkt. Die Society for Hospital Epidemiology of America empfiehlt daher die Verwendung des ASA-Score (Owens 1978), der in geeigneter Weise die patientenbezogenen Faktoren integriert (SHEA 1992). Im Modul OP-KISS wird einem ASA-Score von 3 oder höher ein Risikopunkt zugeordnet.

Erfassung operationsbezogener Faktoren. Mehrere mit der Operation zusammenhängende Faktoren können mit einem erhöhten Infektionsrisiko einhergehen und sollten erfasst werden. Die zeitliche Länge eines Eingriffs ist ein unabhängiger Risikofaktor, der seinerseits verschiedene Einflussgrößen wie die technische Fertigkeit des Operateurs, die Komplexität der Operation, die angemessene Blutstillung und das Ausmaß der Gewebeschädigung integriert. Die Operationsdauer wird im Modul OP-KISS dokumentiert. Empfohlen wird weiterhin die Erfassung einer perioperativen Prophylaxe, wobei die Aufzeichnung der Durchführung als solcher wichtiger ist als die Dokumentation der Substanz oder Dosis. Die Durchführung der Operation als dringlicher oder notfallmäßiger Eingriff kann, muss aber nicht notwendigerweise mit einem höheren SSI-Risiko assoziiert sein und sollte daher erfasst werden.

Es ist akzeptiert, dass auch der Operateur registriert werden sollte, obwohl gerade dieses Element der Dokumentation wesentlich an der zurückhaltenden Einführung von Surveillance-Programmen beteiligt ist. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass vertraulich behandelte Informationen des Chirurgen über seine eigene Infektionsrate eine Senkung dieser Rate zu Folge hat. In der Praxis erscheint es sinnvoll, über geeignete Kodierungen sicherzustellen, dass allgemein zugängliche Ergebnisse anonymisiert sind. Den einzelnen Arzt betreffende Ergebnisse sollten diesem jedoch bekannt gemacht werden.

Klassifikation des Eingriffs. Selbstverständlich bedingt die Art des Eingriffs das Risiko für SWI: Die Implantation einer Knieendoprothese hat ein ungleich höheres Risiko als eine unkomplizierte Arthroskopie.

Die Klassifikation des Eingriffs ist daher essentiell und sollte, nicht zuletzt wegen der Vergleichbarkeit, nach allgemein akzeptierten bzw. verbreiteten Katalogen wie dem ICD-CM-Code erfolgen.

Im Modul OP-KISS werden nur Daten zu bestimmten, häufig durchgeführten Infektionen (Indikatoroperationen) registriert. Die Auswahl der erfassten Eingriffe wird von der teilnehmenden Klinik unter Berücksichtigung ihres operativen Spektrums vorgenommen.

Kriterien zur Erfassung einer Infektion. Die CDC haben bereits für das SENIC-Projekt Kriterien für die Identifikation einer Vielzahl nosokomialer Infektionen erarbeitet und im NNIS-Programm (Emori 1991; NNIS 1997) weiterentwickelt. Diese Kriterien sind erprobt und der Praxis wiederholt angepasst worden. Sie finden, ins Deutsche übersetzt, auch Anwendung im Modul OP-KISS.

Klassifikation der Infektion. Die Konsequenzen einer SWI für den Patienten variieren mit der Lokalisation: Eine oberflächliche, nur die Haut betreffende Infektion ist weniger schwerwiegend als eine subfasziale, tiefe oder gar eine ein Organsystem betreffende Infektion. Daher wird die klassifizierte Erfassung einer Infektion als superfazial im Bereich des Hautschnitts (»superficial incisional«), als subfaszial (»deep incisional«) und als Organ- und Körperhöhlen betreffend (»organ/space«) empfohlen.

Im OP-KISS Modul werden die folgenden Definitionen verwendet

■ Postoperative oberflächliche Wundinfektion

Infektion an der Inzisionsstelle innerhalb von 30 Tagen nach der Operation, die nur Haut oder subkutanes Gewebe mit einbezieht, und *eines* der folgenden Kriterien trifft zu:

- Eitrige Sekretion aus der oberflächlichen Inzision
- Kultureller Nachweis eines Mikroorganismus aus einer steril entnommenen Flüssigkeitskultur oder aus dem Wundabstrich von der oberflächlichen Inzision
- Eines der folgenden Anzeichen: Schmerz oder Berührungsempfindlichkeit, lokalisierte Schwellung, Rötung oder Überwärmung, und Chirurg öffnet die oberflächliche Inzision bewusst. Dieses Kriterium gilt jedoch nicht bei Vorliegen einer negativen mikrobiologischen Kultur von der oberflächlichen Inzision
- Diagnose des behandelnden Arztes

■ Postoperative tiefe Wundinfektion

Infektion innerhalb von 30 Tagen nach der Operation (innerhalb von einem Jahr, wenn Implantat in situ belassen), und Infektion scheint mit der Operation in Verbindung zu stehen *und* erfasst Faszien-schicht und Muskelgewebe, *und* eines der folgenden Kriterien trifft zu:

- Eitrige Sekretion aus der Tiefe der Inzision, aber nicht aus dem operierten Organ bzw. Körperhöhle, da solche Infektionen dann zur Kategorie Infektionen von Organen und Körperhöhlen gehören würden.
- Spontan oder vom Chirurgen bewusst geöffnet, wenn der Patient mindestens eines der nachfolgenden Symptome hat: Fieber ($> 38^{\circ}\text{C}$), lokalisierter Schmerz oder Berührungsempfindlichkeit. Dieses Kriterium gilt jedoch nicht bei Vorliegen einer negativen mikrobiologischen Kultur aus der Tiefe der Inzision
- Abszess oder sonstige Zeichen der Infektion, die tieferen Schichten betreffend, sind bei der klinischen Untersuchung, während der erneuten Operation, bei der histopathologischen Untersuchung oder bei radiologischen Untersuchungen ersichtlich
- Diagnose des behandelnden Arztes

■ Infektion von Organen oder Körperhöhlen im Operationsgebiet

Infektion innerhalb von 30 Tagen nach der Operation (innerhalb von einem Jahr, wenn Implantat in situ belassen), *und* Infektion scheint mit der Operation in Verbindung zu stehen *und* erfasst Organe oder Körperhöhlen, die während der Operation geöffnet wurden oder an denen manipuliert wurde, *und* eines der folgenden Kriterien trifft zu:

- Eitrige Sekretion aus einer Drainage, die Zugang zu dem Organ bzw. der Körperhöhle im Operationsgebiet hat.
- Isolierung eines Mikroorganismus aus steril entnommener Flüssigkeitskultur (bzw. Wundabstrich) oder Gewebekultur aus einem Organ bzw. der Körperhöhle im Operationsgebiet.
- Abszess oder sonstiges Zeichen einer Infektion des Organs bzw. der Körperhöhle im Operationsgebiet, ist bei klinischer Untersuchung, während der erneuten Operation, bei der histopathologischen Untersuchung oder bei radiologischen Untersuchungen ersichtlich.
- Diagnose des behandelnden Arztes

Infrastruktur der Erfassung. In den USA liegt die Erfassung nosokomialer Infektionen oft in den Händen von spezialisierten »infection control nurses«, in den USA sind entsprechend ausgebildete und erfahrene Kräfte vielfach verfügbar. In Deutschland wurden in der Vergangenheit viele individuelle Wege zur Führung von Komplikations- und Infektionsstatistiken beschritten.

Mit dem KISS-Programm konnte auch die Infrastruktur der Erfassung in standardisierter und für die erfassende Klinik hinsichtlich des Arbeitsaufwandes vertretbarer Form vorgegeben werden. Hygienefachkräfte und/oder zuständige Ärzte erfassen die relevanten Daten in einem Computerprogramm. In regelmäßigen Abständen werden Daten an die KISS-Zentrale übermittelt, dort ausgewertet und die Ergebnisse den Kliniken berichtet. Bei Auffälligkeiten kann so vom Nationalen Referenzzentrum für die Surveillance von nosokomialen Infektionen eine detaillierte Aufarbeitung und Beratung vor Ort angeboten werden.

Abb. 6.9. Infektionsraten für verschiedene Wundklassen, alle Eingriffe ($n = 1279$)

Abb. 6.10. Infektionsraten für verschiedene Chirurgen (nur Operateure mit mindestens 10 Eingriffen, nur Wundklasse 1 = clean, $n = 974$)

Problemgebiete. Neben den bereits erwähnten, vorwiegend infrastrukturellen Problemen gibt es in der SWI-Erfassung ungelöste Probleme. Eine vollständige Erfassung müsste besonders in der Unfallchirurgie die späten, erst nach Entlassung auftretenden Infektionen registrieren. Hierzu gibt es keine Empfehlungen für ein hinreichend sicheres und kosteneffektives System. Im Zuge der Kostenreduktionen im Gesundheitswesen wird die Hospitalisationszeit auch in der Zukunft weiter reduziert, eine zunehmende Zahl von Eingriffen wird ambulant durchgeführt werden. Diese Entwicklungen erschweren die vollständige Infektionserfassung erheblich, obwohl gerade für diese Szenarien die Forderung nach einer Qualitätssicherung besteht.

Ergebnisse

Abschließend seien einige Beispiele für die Ergebnisse einer Infektionserfassung aus der eigenen unfallchirurgischen Klinik dargestellt, die die Abhängigkeit der Infektionsraten von einigen der vorgenannten Parameter illustrieren (Ziesing et al. 1994).

Abb. 6.9 zeigt die Infektionsraten des gesamten Kollektivs bei den verschiedenen Wundklassen, während die übrigen Abbildungen, Abb. 6.10–6.14, jeweils die Ergebnisse für die Eingriffe der Wundklasse 1 (»clean«) wiedergeben. Die Daten müssen unter Einbeziehung der multifaktoriellen Genese der Wundinfektion selbstverständlich zurückhaltend interpretiert werden. Die untersuchten Risikofaktoren stellen, wie oben beschrieben, teilweise Surrogate für andere Parameter dar.

Abb. 6.15 stellt beispielhaft die Ergebnisse der SWI-Erfassung im KISS-Programm für Totalendoprothesen der Hüfte dar.

Abb. 6.11. Vergleich der Wundinfektionsraten bei elektiven vs. dringlichen Operationen (nur Wundklasse 1 = clean, $n = 974$)

Abb. 6.13. Einfluss der Operationsdauer auf die Infektionsrate (nur Wundklasse 1 = clean, $n = 974$)

Abb. 6.12. Einfluss der Dauer des stationären Aufenthalts vor Operation auf die Infektionsrate (nur Wundklasse 1 = clean, $n = 974$)

Abb. 6.14. Infektionsraten bei Eingriffen mit und ohne antibiotische Prophylaxe (nur Wundklasse 1 = clean, $n = 974$)

Abb. 6.15. Beispiel einer Auswertung des KISS-Systems zur SWI nach Totalendoprothesen der Hüfte. Der Skala der Wundinfektionsraten auf der Abszisse ist jeweils die Zahl der chirurgischen Abteilungen, deren Infektionsrate im markierten Intervall liegt, zugeordnet. Daraus ergibt sich eine Verteilung der Infektionsraten, für die sich der markierte Median und eine 75%-Perzentile ermitteln lässt. Chirurgische Abteilungen, deren Infektionsraten

jenseits der 75%-Perzentile liegen, werden als »outlier« mit einer außergewöhnlich hohen SSI-Rate betrachtet. Diesen Abteilungen kann eine Beratung zur Reduktion der Infektionshäufigkeit angeboten werden. (Mit freundl. Genehmigung von P. Gastmeier, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Medizinische Hochschule Hannover)

6.3

Sepsis

T. BEIN, M. G. JESCHKE und M. NERLICH

6.3.1

Pathogenese und Klinik der Sepsis

Trotz unbestreitbarer Fortschritte in der Intensivtherapie ist die Mortalität von Patienten mit schweren, generalisierten Inflammationssyndromen unverändert hoch. Nach Untersuchungen in den USA (Parillo 1990) versterben 30–70 % der Patienten, die ein solches Syndrom im Gefolge eines schweren Traumas, ausgehentener Operationen oder lebensbedrohlicher Infektionen erleiden. Durch intensive Forschung sind in den vergangenen Jahren einschneidende wissenschaftliche Einsichten zum Syndrom Sepsis gewonnen worden, die nicht nur zur Klärung und Strukturierung der Begriffe Sepsis, Septikämie, Sepsissyndrom und septischer Schock beigetragen haben, sondern auch erhebliche Auswirkungen auf therapeutische Strategien hatten.

Heute wird das septische Syndrom als die *klinische Manifestation der Antwort des Organismus auf verschiedene Noxen* verstanden. Diese Antwort besteht im Wesentlichen aus einer überschießenden Immunantwort mit Freisetzung zahlreicher Mediatoren und Triggerung von Zytokinkaskaden (z. B. Tumor-Nekrose-Faktor, Interleukine, Arachidonsäuremetaboliten, high mobility group shift protein-1), die wiederum alle Organsysteme, insbesondere das kardiozirkulatorische System in typischer Weise beeinflussen (Bone 1991).

Nach internationalem Konsensus wird das septische Syndrom dann als »systemic inflammatory response syndrome« (SIRS) bezeichnet, wenn keine bakterielle oder virale Noxe vorliegt. Im Falle einer infektiösen Ursache spricht man weiterhin von Sepsis. Die klinischen Manifestationen von Sepsis und SIRS sind ähnlich (Tabelle 6.9).

Innerhalb von Stunden bis Tagen kann sich aus einem septischen Syndrom das klinische Bild des septischen Schocks entwickeln, der charakterisiert ist durch das Versagen der peripheren Gefäßregulation und eine Einschränkung der myokardialen Pumpfunktion. Die Prognose des septischen Schocks wird bestimmt durch den konsekutiven Ausfall weiterer Organsysteme (Multiorganversagen). Während die Frühphase des septischen Schocks durch eine hyperdynamische Kreislaufreaktion gekennzeichnet ist (Tabelle 6.10), zeichnet sich die Spätform durch ein progredientes, häufig letal endendes myokardiales Versagen aus (hypodynamische Sepsis).

Auch bei frühzeitiger, »aggressiver« Therapie entwickelt sich in etwa 50 % aller Sepsisfälle ein Multiorganversagen, die Letalität beträgt bei einem Ausfall von drei Organsystemen bereits über 70–90 % (Fabian 1994). Ein wesentlicher Therapiefortschritt mit Senkung der Mortalität ist daher nicht von der Behandlung des bereits eingetretenen septischen Schocks zu erwarten, sondern von der frühzeitigen Identifikation gefährdeter Patienten und in der *Prävention* der Schockmanifestation.

Frühsymptome	Organmanifestationen der Sepsis	Laborbefunde
Schüttelfrost	Hyperdynamisches Kreislaufsystem	Laktatazidose
Unruhe, Verwirrtheit	Akute respiratorische Insuffizienz	Leukozytose oder Leukopenie
Trockene, warme Haut	Akutes Nierenversagen	
Fieber	Leberinsuffizienz, Gerinnungsstörung	Thrombozytopenie
Tachykardie, Hypotonie	Splanchnikusminderperfusion	Koagulopathie, Oligurie

Tabelle 6.9. Klinische Manifestation von Sepsis und SIRS

Organ	Untersuchungsbefund	Interpretation
Peripheres Gefäßsystem	Systemischer Gefäßwiderstand ↓↓ ($< 1000 \text{ dyn/s/cm}^2/\text{m}^2$), mittlerer arterieller Blutdruck ↓↓ ($< 60 \text{ mmHg}$)	Verlust des peripheren Vasotonus durch Mediatorenexpression
Myokard	Herzminutenvolumen-Index: ↑↑ ($> 3,5 \text{ l/min/m}^2$)	Kompensation zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Zirkulation
	Rechtsventrikuläre Auswurfraction ↓ ($< 40 \%$)	Septische Myokarddepression
	Herzfrequenz ↑↑ ($< 120/\text{min}$)	Kompensation der eingeschränkten Ventrikelfunktion

Tabelle 6.10. Charakteristische Hämodynamik im (frühen) septischen Schock (Redl 1993)

Sepsisbegünstigende Faktoren nach Trauma

Die Inzidenz eines infektiösen Geschehens nach schwerem Trauma beträgt etwa 20 %; bei Traumapatienten, die die ersten 2 Tage überleben, ist eine Sepsis bzw. ein SIRS die führende Ursache für schwerwiegende Komplikationen und einen letalen Ausgang.

Die wesentlichen Mechanismen, die die Inzidenz infektiöser posttraumatischer Komplikationen fördern, betreffen Muster und Umfang der Verletzungen, die Anzahl der beteiligten Organe, die Ausbildung eines akuten Schocksyndroms im Gefolge des Traumas sowie die Notwendigkeit massiver Transfusion von Blutbestandteilen (Tabelle 6.11). Generell ließ sich in mehreren Studien eine enge Korrelation zwischen der Schwere der Verletzung, z. B. erfasst durch den »Injury Severity Score«, und dem Auftreten einer Sepsis herstellen.

Weitere, die Entstehung einer Sepsis begünstigende Faktoren sind

- vorbestehende Einschränkung des Immunsystems (z. B. durch Kortikosteroiddauermedikation oder chronischen Alkoholabusus),
- posttraumatischer (hämorrhagischer) Schock,
- Massivtransfusion,
- großflächige Verbrennungen,
- offene Frakturen großer Skelettareale,
- großflächige, tiefe Weichteilverletzungen,
- Verletzungen des Gastrointestinalsystems und
- posttraumatische Beatmungsdauer > 5 Tage.

6.3.2

Therapiestrategien bei SIRS und Sepsis

Die Strategie zur Behandlung von SIRS und Sepsis beruht im Wesentlichen auf drei Säulen:

- operative Eradikation eines infektiologischen Fokus mit begleitender antibiotischer Therapie,
- invasives Monitoring und die intensivmedizinische Korrektur der Organfunktionsstörungen und der metabolischen Entgleisung und
- pharmakologische Modulation der durch massive Mediatorenfreisetzung vermittelten überschießenden Immunantwort.

Chirurgischer Behandlungsansatz, Fokuseradikation und Antibiotikatherapie

Da bei Patienten nach Trauma häufig ein lokalisierbarer Prozess als Ursache der Sepsis feststeht oder vermutet werden muss, hat die Fokuseradikation vorrangigen Stellenwert. Unter keinen Umständen darf die operative Behandlung hinausgeschoben werden, auch nicht mit der Begründung, den Patienten erst in einen besseren Zustand bringen zu wollen. Dies gilt insbesondere für die Entfernung infizierten oder nekrotischen Gewebes und für die Sanierung großer Weichteiltraumen (wiederholtes Débridement).

Die erfolgreiche Ausschaltung eines Sepsisherdes steht in der Effektivität über der der antibiotischen Therapie und der übrigen intensivtherapeutischen Maßnahmen!

Bei unklaren Situationen trägt die Radiodiagnostik mit den modernen bildgebenden Verfahren erheblich zur Klärung bei (Abb. 6.16). Ein Sonderfall ist die schwere Peritonitis nach Abdominaltrauma, die mehrfache Relaparotomien (»programmierte Lavage«) nach sich ziehen kann.

Die begleitende Antibiotikatherapie beim septischen Patienten stellt den Intensivmediziner nicht selten vor eine schwierige Entscheidung: häufig ist der Erreger zum Zeitpunkt des Sepsisbeginns nicht bekannt, so dass bei potentieller Lebensbedrohung ein breites Spektrum einkalkuliert werden muss (etwa durch die Kombination eines Breitspektrumpenicillins mit einem Aminoglykosid, z. B. Piperacillin mit Tobramycin). Zum anderen erfordern weltweit zunehmende Probleme

Abb. 6.16. Patient mit Thoraxtrauma. Computertomographische Schnittführung durch den Thorax. Zustand nach Anlage einer Thoraxdrainage, die intrapulmonal eingelegt wurde und zu einer Lungenverletzung geführt hat. Sichtbar ist der Stichkanal der inzwischen entfernten Drainage, der von massiver Abszedierung umgeben wird. Dieser Sepsisherde wurde durch atypische Lungenresektion entfernt

me mit multiresistenten Keimen die kritische Indikationsstellung und sorgfältige Wahl des Antibiotikums.

Die rasche Identifikation des pathogenen Erregers hat daher höchste Priorität, bereits bei Verdacht auf ein septisches Bild und *in jedem Fall vor Beginn der antibiotischen Therapie* müssen Blutkulturen, Endotrachealsekret oder Wunddrainagensekret gewonnen und unverzüglich mikrobiologisch analysiert werden. Nach Erhalt des Antibiotogramms soll die Therapie gezielt auf ein »schmaleres« Spektrum umgestellt werden. Vermutet man anaerobe Bakterien als Auslöser, muss die Therapie durch spezifische Wirkstoffe (z. B. Metronidazol) ergänzt werden.

Die langdauernde »Abdeckung« eines breiten Erregerspektrums verleitet zu einem falschen Gefühl von Sicherheit, fördert den Selektionsdruck und die Multiresistenzentwicklung und wirkt nicht selten schädlich auf Organsysteme (peripheres Nervensystem, Ototoxizität, Leberparenchym, Nierenfunktion). Bei kritisch kranken Intensivpatienten muss daher die Wahl und Dosierung des Antibiotikums dem individuellen Krankheitsverlauf angepasst werden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion empfiehlt sich die Bestimmung von Blutspiegeln (z. B. für Tobramycin, Vancomycin) zur Kontrolle der Ausscheidung und zur individuellen Anpassung der Dosis.

CAVE

Prinzipiell muss bei einer Aggravation des septischen Bildes unter Antibiotikatherapie nach 72 Stunden das Regime überdacht werde, evtl. müssen alternative diagnostische Maßnahmen erwogen werden.

Intensivtherapeutische Maßnahmen

Die Basisstrategien der intensivmedizinischen Behandlung von Sepsis und SIRS beziehen sich besonders auf eine spezielle Volumentherapie, den Einsatz vasoakti-

ver Substanzen, eine gezielte Ernährungstherapie und ergänzende Maßnahmen zur Prävention eines drohenden Mehrfachorganversagens.

Die effektive und individuelle Therapie in diesen Bereichen setzt ein lückenloses Monitoring der Vitalfunktionen voraus, da nur auf dem Boden kontinuierlich erfasster physiologischer Parameter eine optimale Therapiesteuerung möglich ist, die nicht nur maximalen Nutzen für den Patienten bringt, sondern auch unerwünschte Wirkungen und Risiken zu minimieren hilft.

Volumentherapie

Die für die Sepsis typische periphere Vasodilatation und die erhöhte Permeabilität in der Endstrombahn bewirken einen beträchtlichen Mangel an intravasalem Volumen, der die rasche und adäquate Substitution erforderlich macht. Die frühzeitige Volumenzufuhr ist daher die zentrale Therapiemaßnahme zu Beginn eines septischen Syndroms. Der Volumenbedarf wird häufig unterschätzt, er kann akut mehrere Liter (nicht selten bis zu 10 l) betragen. Zum Monitoring und als Kontrollinstrument für Volumen- und Vasopressorentherapie gilt der Pulmonalis-Einschwemmkatheter (Bennett 1991), über dessen abgeleitete Parameter (Herzminutenvolumen, peripherer Widerstand, zentraler Venendruck, pulmokapillärer Verschlussdruck) die aktuelle hämodynamische Situation eingeschätzt wird. Die Anwendung dieser Methode gehört allerdings in die Hand Erfahrener: zum einen kann der Einschwemmvorgang schwerwiegende Komplikationen (Pneumothorax, intrapulmonale Blutung, Herzrhythmusstörungen) hervorrufen, zum anderen kann die Interpretation der gewonnenen Daten erschwert sein durch andere therapeutische »Störvariablen« (invasive Beatmung, Lagerung).

Als alternativer hämodynamischer Leitparameter wird seit einigen Jahren das mittels Doppellindikator-

Tabelle 6.11. Volumenersatzmittel zur Sepsistherapie

Volumenersatzmittel	Vorteil	Nachteil	Bedeutung
Kristalloide Lösungen	Nahezu keine Nebenwirkungen	Kurzzeitiger Effekt	»Freies Wasser«, Nierenprotektion
Künstliche Kolloide	Guter Volumeneffekt, kolloidosmotischer Druck ↑	Interferenz mit Gerinnung, Leberbelastung	Dosisbeschränkung: 20 ml/kg/d
Humanalbumin (Indikation zur Verabreichung kontrovers diskutiert)	Guter Volumeneffekt, kolloidosmotischer Druck ↑	Ionisiertes Kalzium ↓	Substitution im septischen Schock, O ₂ -Radikalfänger (?)
Erythrozytenkonzentrat	Erhöhung des systemischen O ₂ -Angebots	Immun-komprimittierung (?)	Sorgfältige Indikation nach Hämatokrit
Fresh-frozen-Plasma (FFP)	Wie Humanalbumin, Gerinnung ↑	Immun-komprimittierung (?)	Sorgfältige Indikation nach Gerinnungslabor
Hyperonkotisch hyperosmolare Lösungen	Rascher Effekt auf die Hämodynamik durch intravasalen Flüssigkeitseinstrom	Osmotische Schwankungen (?)	Experimentelle und klinische Studien noch nicht ausreichend

methode gemessene intrathorakale Blutvolumen propagiert (Lichtwarck-Aschoff 1992). Bei diesem Verfahren wird über einen zentralen Venenkatheter ein Farb/Temperatur-Indikator (Indozyaningrün in kalter Kochsalzlösung) injiziert (COLD-System). Die Verdünnungskurven für beide Indikatoren werden durch einen über eine A.femoralis in der Aorta abdominalis platzierten Fiberoptikthermistor-Katheter erfasst. Die Interpretation der Daten erfolgt computergestützt. Derzeit liegen noch keine multizentrischen prospektiven Studien vor, welche die Überlegenheit einer Methode bei der Behandlung der Sepsis aufzeigen.

Die Volumentherapie in der Sepsis beruht immer auf der Applikation verschiedener Volumenersatzmittel, da die Verabreichung nur einer Art (z. B. kristalloide Lösungen) erhebliche nachteilige Auswirkungen hätte (Tabelle 6.11). Eine abgewogene »Mehrkomponententherapie« hat neben der Kreislaufstabilisierung das Ziel, das Sauerstoffangebot in den peripheren Geweben zu optimieren und die metabolische Dekompensation im Bereich der Mikrozirkulation zu minimieren (Boldt 1996). Im Allgemeinen gelten zwei Zeichen als Marker für effektive Volumentherapie: eine Urinproduktion von 50–100 ml/Urin/h und ein pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (Wedge-Druck) von 16–18 mm/Hg.

handlung der Sepsis ausreichende pharmakologische Kenntnisse, klinische Erfahrung und entsprechendes Monitoring zu fordern sind. Die verschiedenen Substanzen sind charakterisiert durch ein unterschiedliches hämodynamisch wirksames Profil und sollten entsprechend diesem Profil eingesetzt werden (Tabelle 6.12). Darüber hinaus bestehen für die einzelnen Substanzen unterschiedliche Effekte in Abhängigkeit von der Dosis: Prinzipiell wird die Wirkung auf α -Rezeptoren (Vasokonstriktion) von der auf β -Rezeptoren (positive Inotropie, Vasodilatation) unterschieden.

Aus Tabelle 6.12 wird ersichtlich, dass sich beim septischen Schock die Kombination von zwei Substanzen, z. B. Noradrenalin und Dobutamin als günstig erweist, durch zwei gut steuerbare Substanzen können beide therapeutischen Ziele, Besserung der myokardialen Leistung und periphere Vasokonstriktion, erreicht werden (Levy 1997).

Neuerdings wird als weiteres Ziel die Steigerung der Perfusion im Splanchnikusgebiet mit dem Effekt der Wiederherstellung der Mukosabarriere propagiert (Fink 1993). Die Erfahrungen mit der Substanz Dopexamin, einem δ -Agonisten, der die gastrointestinale Durchblutung anregen soll, sind allerdings bisher noch nicht ausreichend, um generelle Empfehlungen abzugeben.

Vasoaktive und positiv inotrope Substanzen

Der Einsatz vasoaktiver Substanzen in der Behandlung der Sepsis geht Hand in Hand mit der Volumentherapie, beides dient der raschen Wiederherstellung einer adäquaten Zirkulation. Vasokonstriktorsch und/oder positiv inotrop wirkende Substanzen, wie Noradrenalin, Dopamin und Dobutamin, können allerdings auch unerwünschte Nebenwirkungen haben, (überschießende Vasokonstriktion, Verstärkung der katabolen Stoffwechsellage), so dass für die Anwendung in der Be-

Ernährungstherapie in der Sepsis

Jedes Trauma bewirkt eine charakteristische Stoffwechselumstellung, die durch Katabolie in den Substratdepots, d. h. im Glykogen, im Fettgewebe und im Muskeleiweiß gekennzeichnet ist (Postaggressionssyndrom). Von klinischer Bedeutung ist der erhebliche Eiweißkatabolismus in Verbindung mit der gestörten Proteinsynthese und dem gleichzeitigen Überwiegen anti-insulinärer Faktoren (Kortison, Katecholamine, Glukagon) mit eingeschränkter Kohlehydratverwer-

Tabelle 6.12. Profile der klinisch wichtigen katecholaminergen Substanzen

Dosis [$\mu\text{g}/\text{min}$]	Effekt	Kommentar
Noradrenalin		
5–8	Überwiegender β -Rezeptoren-Effekt	Geeignet als Monosubstanz bei mäßiger Kreislaufinstabilität
> 10	Überwiegender α -Rezeptoren-Effekt	Beim septischen Schock effektiv vasokonstriktorsch, zumeist in Kombination mit Dobutamin
Dobutamin		
5–15	Überwiegender β -Rezeptoren-Effekt	Sinnvoll zur Therapie der »septischen Myokarddepression« in Kombination mit Noradrenalin
> 15	Reiner β -Rezeptoren-Effekt	Hyperdynamik $\uparrow$; Gefahr der myokardialen Überlastung! Kreislaufinstabilität!
Dopamin		
		Heute strenge Indikationsstellung zur Verwendung beim septischen Schock

tung, es ergibt sich für die Ernährungstherapie ein Paradoxon: Einem gesteigerten Energiebedarf des Intensivpatienten nach Trauma oder im generalisierten Inflammationssyndrom stehen die erheblich eingeschränkten Möglichkeiten gegenüber, das angebotene Substrat zu verwerten (Kudsk 1994). Dieses Dilemma lässt sich nach modernen Erkenntnissen nur durch das Konzept der *hyperkalorischen Ernährung* lösen, da zum einen eine »Fastentherapie« den Katabolismus erheblich verstärken würde; zum anderen könnte eine normokalorische Ernährung schädliche, u.U. lebensbedrohliche Nebenwirkungen (Fettleber, Leberversagen, therapieresistente Azidose) provozieren, denn ein Großteil des angebotenen Substrats ist nicht verwertbar. Die Zufuhr geringer Energiemengen hingegen vermag durch mäßige Steigerung der (Protein-)Syntheserate die Katabolie günstig zu beeinflussen.

Die Wahl des Ernährungsweges (parenteral vs. enteral) ist in den letzten Jahren ausführlich diskutiert worden. Während bis vor kurzem die parenterale Route über einen zentralen Venenkatheter für die Frühphase nach Trauma und Sepsis einstimmig favorisiert wurde, präferiert man heute die enterale Ernährung zum frühestmöglichen Zeitpunkt. Die Argumentation für diese Strategie bezieht sich im Wesentlichen auf die Wiederherstellung und Erhaltung einer ausreichenden Integrität und Durchblutung der Mukosa durch physiologische Ernährung, um durch diese Barriere die Translokation von Bakterien oder Endotoxinen durch die Darmwand ins Gefäßsystem zu verhindern. Mehrere Studien belegen, dass das Phänomen der bakteriellen Translokation erheblich zur Ausbildung von Sepsis und Multiorganversagen beiträgt und dass eine frühe enterale Ernährung diesen Pathomechanismus zu durchbrechen vermag (zusammengefasst in Lipman 1998).

Patienten nach Trauma oder im septischen Zustandsbild leiden allerdings regelmäßig an einer gastrointestinalen Motilitätsstörung mit Reflux, so dass die Ernährung über nasogastrale Sonde selten zufriedenstellend möglich ist. Hier gilt als Ausweg zum einen der Versuch, eine Ernährungssonde duodenal zu platzieren (u.U. unter Durchleuchtung), zum anderen wird empfohlen, gelegentlich abdominaler Revisionen einen jejunalen Katheter (Feinnadelkatheterjejunostomie) zu platzieren, über den in der Regel eine problemlose, kontinuierliche Sondenkosternährung möglich ist.

Die Zusammensetzung der Ernährung soll gleichfalls eine wichtige Rolle spielen: ω -3-Fettsäuren, Glutamin und ein hoher Proteinanteil sollen immunmodulatorisch wirken und das Überleben verbessern. Klinische Studien werden derzeit dazu durchgeführt und es gilt, die Ergebnisse abzuwarten (Jauch 2001).

Ergänzende Maßnahmen zur Prävention des Multiorganversagens

Patienten im septischen Syndrom bedürfen in der Regel der maschinellen Beatmung. Die Erhöhung der inspiratorischen O_2 -Konzentration mittels O_2 -Insufflation über Maske allein reicht selten aus, um die notwendige und entscheidende Verbesserung des O_2 -Angebotes im peripheren Gewebe sicherzustellen. Da in der Sepsis oft eine akute respiratorische Insuffizienz entsteht mit der Komplikation der Ausbildung eines »acute respiratory distress syndrome« (ARDS), ist die Anwendung einer differenzierten Beatmungsform indiziert, die durch die Begrenzung inspiratorischer Spitzendrücke und durch die Vermeidung hoher Atemzugvolumina charakterisiert ist. Dieses Konzept der minimalen Ventilation hat zum Ziel, eine zusätzliche beatmungsinduzierte Lungenschädigung zu vermeiden und den pulmonalen Gasaustausch zu optimieren.

Ergänzend zur Beatmungstherapie gehören die diagnostische fiberoptische bronchoalveoläre Lavage und die Lagerungstherapie (intermittierend Beatmung in Bauchlage oder kontinuierlicher axialer Lagerungswechsel), die durch systematischen Wechsel der Patientenlagerung zur Reduktion von Atelektasen und damit zur Vergrößerung der Gasaustauschfläche (»recruitment«) beiträgt (Bein 1998).

Grundsätzlich lässt die Aktivierung des Gerinnungssystems in der Sepsis eine Therapie mit niedrig dosiertem, kontinuierlich verabreichtem Heparin (100–300 E/h i.v.) sinnvoll erscheinen. Hierbei ist sorgfältig auf eine mögliche Blutungsneigung zu achten. Wegen der schlechteren Steuerbarkeit der anderen Antikoagulantien (z.B. niedermolekulares Heparin subkutan) ist der Therapie mit unfractioniertem Heparin der Vorzug zu geben.

Die übrigen Prinzipien der Intensivtherapie haben in der Sepsistherapie einen besonderen Stellenwert. Dazu gehören neben der täglichen klinischen Untersuchung regelmäßige mikrobiologische (Blutkulturen!), laborchemische und bildgebende Untersuchungen sowie die disziplinierte Einhaltung von Hygienevorschriften.

6.3.3

Neuere Ansätze zur Immunmodulation in der Sepsis

Neue Erkenntnisse der Zytokinforschung der letzten Jahre haben zu einer Flut von experimentellen Studien und Therapieansätzen geführt, die das Ziel haben, durch pharmakologische Immunmodulation die negativen Auswirkungen der überschießenden Immunant-

Tabelle 6.13. Neuere Ansätze der pharmakologischen Immunmodulation in der Behandlung der Sepsis

Mediator/Agens	Wirkung	Autor	Kommentar
Polyklonale Immunglobuline	Antikörper gegen Endotoxin	Übersicht in Lynn 1998	Multizentrische Daten fehlen
Antikörper gegen Tumor-Nekrose-Faktor	TNF-Elimination	Cohen u. Carlet 1996	Keine Senkung der Mortalität, aber weniger Organversagen
Zyklooxygenase-Inhibitoren (Pentoxifyllin)	Reduktion der Aktivität der polymorphkernigen Granulozyten	Staubach 1998	Reduktion des Organversagens Mortalität nicht erfasst
Stickoxid-Inhibitoren (L-NMMA, L-NAME)	Unterdrückung der durch Stickstoffmonoxid vermittelten Vasodilatation	Booke 1996; Traber 1999, 2002	Eindrucksvolle Stabilisierung der Hämodynamik, Outcome?
Supraphysiologische Kortison-substitution (Hydrokortison)	Antagonisierung der Phospholipase A ₂		Verbesserung der Hämodynamik, multizentrische Daten fehlen

Tabelle 6.14. Experimentelle Ansätze der pharmakologischen Immunmodulation in der Behandlung der Sepsis

1. Verabreichung von Wachstumsfaktoren rhGH IGF-I	Erhöhung der Mortalität (Takala et al. 1999) Experimentell, verbesserte Proteinsynthese (Svanberg 2000; Herndon 1999), verminderte Akute-Phase-Reaktion (Jeschke 2000)
2. HMG-1	Prädiktor der Mortalität, verbessertes Überleben? (Wang 2000)
3. Acetylcholin	Anti-inflammatorisch (Borovikova 2000)
4. Insulin	Anti-inflammatorisch (Berghe 2001)

GH growth hormone; IGF insuline like growth factor; HMG high mobility protein group

wort des Organismus zu dämpfen. Das Fazit ist derzeit ernüchternd, das Mediatorengeschehen und die Ausbildung von konsekutiven Kaskaden ist offensichtlich so komplex, dass der »Angriff« mittels einer einzigen Substanz nicht ausreichend ist. Darüber hinaus hat sich die Erkenntnis durchgesetzt, dass die Expression von Zytokinen (z.B. Interleukine oder Tumor-Nekrose-Faktor) durchaus eine schützende und lebenserhaltende Maßnahme des Organismus darstellt, so dass die Antagonisierung solcher Zytokine u.U. die Überlebenschance noch verschlechtert. Obwohl daher derzeit das richtige Konzept noch fehlt (»bei welchem Patienten, in welchem Stadium der Erkrankung, welche Substanz, in welcher Dosierung«), gibt es interessante Ansätze, die aber noch weitgehend der klinischen Validierung bedürfen (Tabelle 6.13).

Als derzeit einziger klinisch etablierter immunmodulatorischer Ansatz dürfte das Konzept der supraphysiologischen Kortisonsubstitution gelten (Briegleb 1994): 100 mg Hydrokortison als Bolus, danach 10 mg/h über einen Perfusor. Der Wirkmechanismus ist die Antagonisierung von Phospholipase A₂, einem potenten Mediator aus dem Arachidonsäuremetabolismus mit vasodilatierender Eigenschaft, dem eine erhebliche Rolle beim Versagen des peripheren Vasotonus zugesprochen wird.

Zusätzlich wurden im Experiment und in der Klinik neue Ansätze getestet, die nicht unmittelbar in die Kaskade und Komplexität der SIRS eingreifen. Diese neuen teils erfolgversprechenden, teils erfolglosen Substanzen sind in Tabelle 6.14 aufgeführt.

6.4

Wundheilung

M. G. JESCHKE und M. NERLICH

6.4.1

Grundlagen

Die wichtigste Funktion der Haut ist die schützende Barriere gegen äußere Einflüsse. Der Verlust der dermalen Integrität durch Unfall (z. B. Verbrennung) oder eine Krankheit (z. B. Diabetes mellitus) kann zu einer großen Behinderung, zu einer Hypermetabolie und sogar zum Tode führen (Singer et al. 1999). In den Vereinigten Staaten von Amerika erleiden ca. jährlich 1,3 Mio. Menschen eine Verbrennung, und 6,5 Mio. Menschen haben chronische Hautulzerationen durch ein druckvenöses Leiden oder Diabetes (Brigham et al. 1996). In Deutschland gibt es ca. 2,2 Mio. akute oberflächliche Verletzungen (einschließlich Verbrennungen), und 2,3 Mio. Patienten mit den drei häufigsten Arten chronischer Wunden (Ulcus cruris, arterieller Gangrän, Dekubitus [Schwämme u. Linda 1995]). Der Verlust der Hautbarriere führt zu Verlust von Flüssigkeit und Energie sowie zu einer Erhöhung der Permeabilität und damit zu einer Erhöhung des Risikos für eine bakterielle Translokation bzw. Infektion. Daraus kann abgeleitet werden, dass die Wundheilung kritischen Einfluss auf Morbidität und Mortalität hat (Scharfetter-Kochanek et al. 1999; Singer et al. 1999).

Deshalb zielt die Behandlung bei Wunddefekten auf einen schnellen Wundverschluss bei gleichzeitig funktionell und ästhetisch guter Narbenbildung. Dieses Ziel zu erreichen gelingt nicht immer, insbesondere bei infizierten und chronischen Wunden bestehen große Komplikationen, die Wunden zu verschließen. Allerdings haben Untersuchungen der molekularen und zellulären Mechanismen der Wundheilung unser Wissen bezüglich der biologischen Prozesse, die in Wundreparation und Geweberegeneration involviert sind, drastisch erhöht und neue therapeutische Möglichkeiten eröffnet (Singer et al. 1999). Um diese zu verständlich zu machen, muss näher auf die Physiologie der Wundheilung eingegangen werden.

6.4.2

Physiologie der Wundheilung, Wundheilungsphasen

Die Wundheilung wird generell in drei Phasen eingeteilt:

- 1. Entzündung
- 2. Gewebeformation
 - Bildung von Granulationsgewebe
 - neovaskuläre Resertion
 - Epitelialisierung
- 3. Geweberemodellierung
 - Wundkontraktion
 - Reorganisation der extrazellulären Matrix

Die Entzündungsphase als erste Phase der Reaktion auf eine Verletzung führt aufgrund des sauren pH-Wertes im Gewebe zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität, in der Folge kommt es zur Freisetzung von Blutplättchen und zur Bildung eines Thrombin-Fibrin-Clot führt. Dieser Clot dient als Gerüst für einwandernde Zellen. Anschließend werden chemotaktisch neutrophile Granulozyten, Makrophagen und Lymphozyten in das Entzündungsgebiet angezogen und wandern dort ein. Reize für das Einwandern dieser Zellen sind Zytokine wie Interleukin-1, Tumor-Nekrose-Faktor und TGF- β . Es sind wahrscheinlich mehrere Signale involviert, die bisher jedoch nicht identifiziert werden konnten. Nach dem Einwandern dieser Zellen kommt es zu einer lokalen Freisetzung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren, von Letzteren sind inzwischen über 400 identifiziert (s. Tabelle 6.15; Jeschke et al. 2001).

Anschließend erfolgt die Aktivierung migrierender Zellen, da nur aktivierte Zellen im Wundgebiet funktionell wirksam sein und zu einer Modulation der Wundheilungskaskade führen können. Die Funktion der Zellen, die in das Wundgebiet migrieren, ist unterschiedlich. Makrophagen sind für Phagozytose, Débridement, Matrixsynthese, Zellaktivierung und Angiogenese zuständig. Fibroblasten sind verantwortlich für die Kollagensynthese, Lymphozyten für die humorale Abwehr und neutrophile Granulozyten zur Abwehr bei bakteriellen Kontamination (Abb. 6.17). Es muss jedoch betont werden, dass von allen beteiligten Zellen die Makrophagen die wichtigste Funktion erfüllen (s. Abb. 6.18).

Fibroblasten wandern aus dem umgebenden Gewebe ein und Endothelien werden von intakten venösen Kapillaren zur Neoangiogenese indiziert und sprießen gleichfalls in das Wundgebiet ein. Anschließend wandern epitheliale Zellen auf die Wundoberfläche und verschließen sie.

Bei der Geweberemodellierung wrd Kollagen in der Wunde deponiert. Dabei bestimmt die Rate, die Quali-

Tabelle 6.15. Wachstumsfaktoren

Wachstumsfaktor	Ursprung	Ziel	Effekt
EGF-Familie			
EGF	Thrombozyten	Epidermal, mesenchymal	Pleiotrophisch, Motilität/Proliferation
TGF- α	Makrophagen, epidermale Zellen	Epidermal, mesenchymal	Pleiotrophisch, Motilität/Proliferation
HB-EGF	Makrophagen	Epidermal, mesenchymal	Pleiotrophisch, Motilität/Proliferation
FGF-Familie			
β -FGF	Makrophagen, endotheliale Zellen	Fibroblasten	Wundgefäßbildung
KGF	Fibroblasten	Epidermal	»Anti-Narbenbildung«
TGF-β-Familie			
TGF- β_1 - β_2	Thrombozyten, Makrophagen	Keratinocyten, Fibroblasten	Fibrosierung, Reißfestigkeit
TGF- β_3	Makrophagen	Epidermal	»Anti-Narbenbildung«
Andere			
PDGF	Thrombozyten, Makrophagen, epidermale Zellen	Fibroblasten, Makrophagen	Chemotaktisch, Matrixproduktion
IGF-I	Plasma, Thrombozyten	Endothelial, Fibroblasten	Mitogen, Aktivierung
VEGF	Makrophagen, epidermale Zellen		Angiogenese
IL-1 α / β	Neutrophile	Makrophagen, epidermal	Pleiotropische Wachstumsexpression
CSF	Multiple Zellen	Makrophagen	Aktivierung, Granulation, Formation
HGF	Multiple Zellen	Nicht bekannt	Aktivierung Fibroblasten, Matrixproduktion
Aktivin	Fibroblasten, epidermale Zellen	Nicht bekannt	Nicht bekannt

EGF epidermal growth factor; TGF transforming growth factor; HB-EGF heparin binding epidermal growth factor; FGF fibroblast growth factor; KGF keratinocyte growth factor; TGF transforming growth factor; PDGF platelet derived growth factor; IGF insuline like growth factor; VEGF vascular endothelial growth factor; CSF colony stimulating factor; HGF hepatocyte growth factor

tät und die Gesamtmenge der Matrixdepositionen die Stärke und Reißfestigkeit der Narbe. In der Phase der Inflammation, die vom 0. bis zum 4. Tag reicht, dominieren Fibronectin und Kollagen Typ III (Abb. 6.19), Kollagen Typ I gewinnt an Wichtigkeit in der Proliferationsphase und in der Maturationsphase. Ab dem 8. bis 10. Tag nimmt die Reißfestigkeit der Wunde immer mehr zu und erreicht höhere Werte. Während des gesamten Komplexes spielen Wachstumsfaktoren eine außerordentlich wichtige Rolle.

Abb. 6.17. Aktivierung migrierender Zellen in das Wundgebiet, relative Zellanzahl im zeitlichen Verlauf der Heilung

Abb. 6.18. Schlüsselfunktion der Makrophagen in den einzelnen Phasen der Wundheilung

Abb. 6.19. An der Geweberemodellierung beteiligte Substanzen und relative Anzahl an Matrixsynthesen im zeitlichen Verlauf der Heilung

6.4.3

Klassifikation von Wunden

Bei den Wunden müssen akute Wunden von chronischen und aseptischen von kontaminierten und infizierten Wunden unterschieden werden. Akute Wunden können primär heilen, akute wie chronische Wunden können aber auch primär verzögert oder sekundär heilen.

Lückenlos adaptierte Wundränder können sich unter minimaler Gewebsneubildung rasch verschließen. Die sekundäre Wundheilung hingegen ist ein langsames Auffüllen eines Gewebedefektes und ist bei allen chronischen Wunden zu beobachten. Zur primären Wundheilung kommt es in der Regel, bei sauberen, gut durchbluteten Wunden, deren Ränder liegen direkt aneinanderliegen, eine solche Wunde heilt in ca. 5 bis 10 Tagen vollständig ab. Bei der verzögerten Primärheilung besteht der Verdacht auf eine Infektion, die Wunde wird offen versorgt. Wenn keine Infektion auftritt, kann auch der primäre Wundverschluss erfolgen. Sonst wird bei der verzögerten Primärheilung mit dem Verdacht auf eine Infektion eine offene Sekundär-

heilung angestrebt. Die sekundäre Wundheilung beinhaltet folgende Charakteristika: die Ränder klaffen weit auseinander, die Wunde wird offen behandelt, die Heilung erfolgt durch Granulation aus der Tiefe und die Wunden sind meist bakteriell kontaminiert bzw. infiziert.

Aseptische Wunden entstehen zumeist durch aseptische Eingriffe, können durch Naht primär verschlossen werden und heilen zumeist primär. Weiterhin kann eine aseptische Wunde eine Wunde nach einer Verletzung sein, die durch den Wundausschnitt zu einer aseptischen Wunde wird. Auch sie weist die Charakteristika der primären Wundheilung auf, zeigt also keinerlei Zeichen einer Wundheilungsstörung.

Kontaminierte Wunden sind solche, die bakteriell besiedelt sind, jedoch keine Infektionszeichen aufweisen. Sie werden offen behandelt und gehen in nicht wenigen Fällen in chronische Wunden über, sind dann also sekundär heilende Wunden.

Infizierte Wunden entstehen durch Erreger, die über die Wunde in das umgebende gesunde Gewebe eindringen und dadurch eine Entzündungsreaktion hervorrufen. Wichtiges Kriterium für infizierte Wunden sind Infektionszeichen. Eiterherde, Abszesse oder Ähnliches sollten eröffnet werden und offen ausheilen.

Eine akute Wunde ist eine durch eine Noxe, durch Erkrankung, Trauma oder Verletzung entstandene akute Zerstörung der Haut mit Verlust der Barrierefunktion. Wie bereits erwähnt heilt sie in der Regel durch primäre, verzögerte oder sekundäre Wundheilung gut ab. Chronische Wunden hingegen bestehen über einen langen Zeitraum. Die Definition der Deutschen Gesellschaft für Wundheilung besagt, dass eine chronische Wunde mindestens über einen Zeitraum von 4 bis 12 Monaten besteht und es zu keiner Heilungstendenz kommt. Pathophysiologisch liegt kein Granulationsgewebe vor, so dass es nicht zu einer Reepithelisation kommen kann, zu chronischen Wunden gehören beispielsweise Dekubitus und Druckkulkus. Mehrere Arbeitsgruppen haben versucht, die pathophysiologische Kaskade der chronischen Wunden zu analysieren. Es stellte sich heraus, dass die Konzentration an VEGF

(»vascular endothelial growth factor«) in chronischen Wunden vermindert ist (Scharfetter-Kochanek et al. 1999). Die Arbeitsgruppen von Coerper et al. zeigten, dass Wachstumsfaktoren generell vermindert sind und interessanterweise auch die Rezeptoren für diese Wachstumsfaktoren in vermindertem Maße exprimiert werden. Dies bedeutet, dass eine exogene Zufuhr von Wachstumsfaktoren zu keinem oder nur zu einem mäßigen Erfolg führt, denn die exogen applizierten Wachstumsfaktoren können nicht bzw. nur in unzureichendem Maße an ihre Rezeptoren binden können (s. auch Abschn. 6.4.5; Coerper S, persönliche Mitteilung 2002).

6.4.4

Posttraumatische Wundinfektionen

Traumatische und posttraumatische Wundinfektionen sind in der Regel Infektionen, die im vermindert durchbluteten, traumatisch geschädigten anergen Gewebe bzw. Totraum auftreten. Dabei sind drei Faktoren von wichtiger Bedeutung: der pathogene Keim, der abgeschlossene, nicht perfundierte Totraum und die Infektanfälligkeit. Bei chirurgischen posttraumatischen Infektion sind nur wenige Organismen beschrieben, die eine Infektion hervorrufen. Unter den aeroben Keimen sind die Streptokokken und Staphylokokken die am häufigsten auftretenden Bakterien, Pneumokokken befallen bevorzugt die Lunge, E.coli-Arten und Enterokokken finden sich im Gastrointestinaltrakt. In Einzelfällen führen auch Pilze (z.B. Histoplasmen, Candida albicans) zu Infektionen (s. Abschn. 6.2).

Der nicht perfundierte Totraum spielt in der Initiierung der Infektionskaskade eine wichtige Rolle. Charakteristisch für den Totraum sind schlechte Perfusion, lokale Hypoxie und Hyperkapnionazidose. Chrotisches Gewebe und Verletzungen mit einer anergen katabolen Stoffwechsellaage begünstigen eine Infektion. Fibrin spielt eine essentielle Rolle in der Wundheilungskaskade, indem es Bakterien einschließt, sie sind dann von Abwehrzellen nicht mehr erreichbar.

Die Infektanfälligkeit entsteht postoperativ durch den hypermetabolen Stress, der zu einer Immunsuppression führt. Perturbatoren für Ausbreitung und Begünstigung der Infektion sind immunsupprimierte Patienten (z.B. bei HIV, Hepatitis, nach ausgedehnten Traumata, bei Leberinsuffizienz und Diabetes mellitus).

! Die Diagnostik einer posttraumatischen Wundinfektion sollte grundsätzlich immer den Abstrich, die Entnahme von Blutkulturen, ggf. radiologische Zusatzuntersuchungen (Röntgen, Computer-, Magnetresonanztomographie) beinhalten, um die Infektionsquelle zu orten und eine Identifizierung und Charakterisierung der Erreger zu ermöglichen.

6.4.5

Ansätze zur Therapie chronischer und infizierter Wunden

Inzision und Drainage

Abszesse müssen eröffnet und Bakterien bzw. nekrotisches Gewebe sowie Toxine drainiert werden. Dadurch wird der Druck und die Anzahl der Bakterien reduziert und die Gefahr der Ausbreitung von Toxinen bzw. Bakterien vermindert. Der Abszess mit systemischer Beteiligung ist ein chirurgischer Notfall, er bedarf der sofortigen chirurgischen Behandlung. Falls eine chirurgische Abszessdrainage nicht durchführbar ist, sollte der Abszess über eine CT- oder ultraschallgesteuerte Punktion entlastet werden, ggf. auch über einen perkutan eingelegten Katheter.

Einige chirurgische Infektherde können vollständig exzidiert werden, in diesen Fällen ist eine Drainage selten erforderlich. Unterstützend zu diesen lokalen Maßnahmen soll eine Ruhigstellung erfolgen, eine Verabreichung von Antiphlogistika (Arthotec, Voltaren) und Antibiotika, möglichst entsprechend dem Antibiotogramm. Bei schweren Infektionen, wie z.B. beim septischen Schock, muss jedoch sofort eine empirische Antibiotikatherapie einsetzen, die Anpassung erfolgt später nach dem Ergebnis des Antibiotogramms.

Bei chronisch infizierten Wunden sollte ein Débridement und – falls möglich – ein Meshgraft erfolgen. Die Exzision des nicht heilenden Gewebes induziert eine akute Wundneovaskulation, die möglichst mit einem autologen Hauttransplantat verschlossen werden sollte, meist in Form eines Spalthauttransplantats. Dabei wird eine Decke von 2 bis 4/10 mm und eine Mesh von 1:1,5 bis zu 1:12 transplantiert (Herndon et al. 2001).

Falls eine Spalthauttransplantation nicht zum Erfolg führt, wie z.B. bei einer schlechten Granulation oder bei einer hohen bakteriellen Kontamination, kann die Vakuumtherapie indiziert sein, bei der subatmosphärische Drücke mittels Schwamm auf die Wunde gebracht werden, was zu einem Abführen des infizierten Wundsekretes führen soll, die Neoangiogenese induzieren und Wachstumsfaktoren stimulieren soll. So soll es zur Granulation und zur Verkleinerung der Wunde kommen. Um die Keimzahl zu reduzieren, können über den Vakuumverband lokale Antiseptika (z.B. Betaisadona, Lavasept) gespült werden.

Eine weitere Therapiealternative ist die Behandlung mit feuchten Wundkammern, den sog. Hydrokolloiden. Die Okklusion der Wunde erfolgt mittels Verbänden aus natürlichen Bestandteilen, z.B. aus Gelatine, Pektin, Zellulose. Es entsteht so ein feuchtes Wundheilungsmilieu, das vor Kontamination schützt, und der Verband verklebt nicht mit der Wunde. Durch die

feuchte Kammer werden alle Wundheilungsphasen und Selbstreinigungsmechanismen unterstützt, außerdem wird die Gefäßneubildung angeregt und das Granulationsgewebe stimuliert. Durch Förderung der Zellteilung und Zellwanderung wird die Schmerzsymptomatik vermindert. Inzwischen sind auch antibakteriell beschichtete Hydrokolloidverbände erhältlich.

Ein weiterer Ansatz, infizierte bzw. kontaminierte Wunden, die nicht der chirurgischen Sanierung bedürfen, zu behandeln, ist der Einsatz von Hyaluronsäure. Hyaluronsäure ist ein lineares, hoch hydrophiles Makromolekül, das bis zu 3000fach seines Eigengewichtes an Wasser bindet. Hyaluronsäure kommt universell in der extrazellulären Matrix vor, im Glaskörper des Auges, in der Synovialflüssigkeit und in der Nabelschnur. Sie ist bei verschiedenen Spezies identisch und damit biokompatibel und führt zu keiner immunologischen Reaktion. Die Bedeutung von Hyaluronsäure wurde in Untersuchungen an Tierfeten demonstriert, denn Wunden von Feten heilen ohne Narben. Es konnte gezeigt werden, dass Hyaluron den Hauptteil der dermalen Proteinmatrix ausmacht. Hyaluron arbeitet eng mit Kollagenfibrin und anderen Matrixmolekülen zusammen und ist ein Träger biologisch aktiver Proteine. Zusätzlich unterstützt es die Selbstreinigungsmechanismen der Wunde über Bindung an die CD4-Rezeptoren der Zelloberfläche von Keratinozyten sowie Immunzellen. Hyaluronsäure ist also eine Therapiealternative, mit der auch größere kontaminierte oder infizierte Wunden behandelt werden können.

Wie bereits erwähnt, spielen Wachstumsfaktoren während der Wundheilungskaskade eine essentielle Rolle. Es wurde nachgewiesen, dass sowohl die Konzentration der Wachstumsfaktoren als auch die Expression der Rezeptoren in chronischen, infizierten Wunden vermindert ist. Aus diesem Grund führen exogen applizierte Wachstumsfaktoren nicht bzw. nur zu unzureichendem Erfolg.

Die Arbeitsgruppe um Jeschke et al. hat gezeigt, dass der liposomale non-virale Gentransfer eine Möglichkeit ist, die Wundheilung um 170 bis 200 % zu beschleunigen, Infektionen vorzubeugen, den Hypermetabolismus und die epidermale/dermale Regeneration zu fördern (IGF-I/IGFBP-3, GH und KGF). Allerdings befindet sich diese Therapiemodalität noch im Versuchsstadium, man muss abwarten, wie sich der weitere experimentelle und klinische Verlauf dieses Liefersystems darstellt (Jeschke et al. 2001).

Eine andere neue Strategie besteht im Einsatz autologer »outer root sheet cells« (ORS-Zellen). ORS-Zellen sind Zellen, die aus Haarfollikeln isoliert werden und aus undifferenzierten zylindrischen Keratinozyten bestehen. In Monokultur ähneln diese Keratinozyten morphologisch und biochemisch interfollikulären epidermalen Keratinozyten. In Kokultur mit humanen und dermalen Fibroblasten bilden sie ein stratifizier-

tes, hochdifferenziertes Epithel. Diese Eigenschaften können in der Behandlung akuter wie chronischer Wunden nutzbringend eingesetzt werden, wie von O'Connor et al. (1981) und Limat (1991) beschrieben wurde. Der Vorteil der autologen ORS-Zellen ist, dass keine Operation notwendig ist, d.h. die Methode ist nicht invasiv, und es können wiederholt große Hautmengen produziert werden. Funktionell entspricht die ORS-Haut intakter Haut; sie schüttet Zytokine und Wachstumsfaktoren aus und kann deshalb als effektives Hautsubstrat genutzt werden (Jeschke et al. 2001).

Ein weiterer Ansatz, der Beachtung verdient, ist die Ernährungstherapie. Bei septischen oder schwer traumatisierten Patienten mit einer ausgeprägten Hypermetabolie ist es von größter Bedeutung, eine adäquate Ernährungstherapie durchzuführen. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass eine Ernährung, die reich an Proteinen, ω -3-Fettsäuren, Vitaminen und Spurenelementen ist, die Proteinsynthese in verschiedenen Organen, u.a. in der Haut verbessert (s. Abschn. 6.3.2; Jeschke et al. 2001). Für diesen Ansatz sei auf andere Lehrbücher verwiesen (Jauch et al. 2002).

Prognose

Die Prognose von akuten und chronischen Wunden ist per se gut. Nach eingehender Diagnostik und Therapie der Ursachen sollten diese abheilen. In wenigen Fällen ist keine Heilung möglich und Amputation die einzige Möglichkeit.

Als Beispiel für die effektive Therapie akuter Wunden sei die Verbrennungsverletzung angeführt. Es ist heutzutage möglich, dass Patienten (Kinder) mit einer 100 %-igen oder drittgradigen Verbrennungen von 5 % überleben. Bei Erwachsenen besteht bei Verbrennungen von 100 % der Körperoberfläche eine höhere Letalität vor (Herndon et al. 2001). Falls Patienten rechtzeitig in spezialisierte Kliniken verlegt werden können, können diese massiven Traumata gut therapiert werden. Wichtig ist, dass bei Patienten mit dem Verdacht auf Wunden eine systemische Ausbreitung verhindert werden muss. Beim Patienten mit manifestem septischem Schock oder SIRS mit Multiorganversagen erhöht sich mit zunehmender Zeit die Mortalität, das Outcome verschlechtert sich. Bei Patienten mit subfebrilen Temperaturen, erhöhten Leukozyten, mit ein oder zwei Organversagen ist die Letalität bei 60 bis 80 % anzusiedeln, mit fortschreitender Dauer steigt sie weiter an.

Literatur

- Baquero F (1995) Pneumococcal resistance to beta-lactam antibiotics: a global geographic overview. *Microb Drug Resist* 1 (2): 115–120
- Beck W, Weckbach A (1993) Nekrotisierende Faszitis nach geschlossener Beckenringfraktur. Fallbeschreibung und Literaturübersicht. *Unfallchirurgie* 19 (4): 234–239
- Bein T (1998) Patientenlagerung – Kinetische Therapie in der Intensivmedizin. *Anaesthesist* 47: 74–80
- Bennett D, Boldt J, Vincent JL (1991) Expert Panel: The use of the pulmonary artery catheter. *Intensive Care Med* 17: I–VIII
- Berghe van den G et al. (2001) Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345: 1359–1367
- Bischoff W (1997) Antibiotikaprophylaxe. In: Tscherne H, Regel G (Hrsg) *Tscherne Unfallchirurgie: Trauma-Management*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 375ff.
- Bisno AL, Cockerill III FR, Bermudez CT (2000) The initial outpatient-physician encounter in group A streptococcal necrotizing fasciitis. *Clin Infect Dis* 31: 607–608
- Boldt J, Müller M, Menges T et al. (1996) Influence of different volume therapy regimens on regulators of the circulation in the critically ill. *Br J Anaesth* 77: 480–487
- Bone RC (1991) The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 115: 457–469
- Booke M, Hinder F, McGuire R et al. (1996) Nitric oxide synthase inhibition versus norepinephrine for the treatment of hyperdynamic sepsis in sheep. *Crit Care Med* 24: 835–844
- Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, Wang H, Abumrad N, Eaton JW, Tracey KJ (2000) Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 405 (6785): 458–462
- Brandis H, Köhler W, Eggers HJ, Pulverer G (1994) *Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie*, Gustav Fischer, Stuttgart Jena New York
- Briegleb J, Kellermann W, Forst H et al. (1994) Low-dose hydrocortisone perfusion attenuates the systemic inflammatory response syndrome. *Clin Invest* 72: 782–787
- Brigham PA, McLoughlin E (1996) Burn incidence and medical care use in the United States: estimate, trends, and data sources. *J Burn Care Rehab* 17: 95–107
- BGA, Bundesgesundheitsamt (Hrsg) (1991) Richtlinie für die Erkennung, Verhütung und Bekämpfung von Krankenhausinfektionen: 5.3.4 Der Krankenhaushygieniker und 5.3.7 Hygienefachkraft. Gustav Fischer, Stuttgart Jena New York
- CDC, Centers for Disease Control (1987) Recommendations for prevention of HIV transmission in health-care settings. *MMWR* 36 (suppl no. 2 S): 1S–18 S
- CDC, Centers for Disease Control (2001) Updated U.S. public health service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR* 50: 1–42
- CDC, Centers for Disease Control (2002) *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin – United States 2002. *MMWR* 51: 565–567
- Clark RAF (ed) (1996) *The molecular and cellular biology of wound repair*. 2nd edn, Plenum Press, New York
- Cohen J, Carlet J (1996) INTERSEPT: an international, multicenter, placebo-controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis. *Crit Care Med* 24: 1431–1440
- Cruse PJE, Foord R (1973) A five-year prospective study of 23,649 wounds. *Arch Surg* 107: 206–210
- Cruse PJE, Foord R (1980) The epidemiology of wound infection. *Surg Clin N Amer* 60 (1): 27–40
- Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG, Banerjee S, Edwards JR, Tolson JS, Henderson TS, Hughes JM, and the National Nosocomial Surveillance System (1991) Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. *Am J Med* 91 (Suppl. 3B): 152S–157 S
- Daschner F (1989) Cost-effectiveness in hospital infection control – lessons for the 1990 s. *J Hospital Infection* 13: 325–336
- Daschner F (1997) *Antibiotika am Krankenbett*, 9. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
- Elliot D, Kufera JA, Myers RA (2000) The microbiology of necrotizing soft tissue infections. *Amer J Surg* 179: 361–366
- Elsner HA, Dührsen U, Hollwitz B, Kaulfers PM, Hossfeld DK (1997) Fatal pulmonary hemorrhage in patients with acute leukemia and fulminant pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. *Ann Hematol* 74: 155–161
- Emori TG, Culver DH, Horan TC (1991) National Nosocomial Infection Surveillance System (NNIS): description of surveillance methods. *Am J Infect Control* 19: 19–35
- Fabian TC, Minard G (1994) Sepsis
- Fink M (1993) Adequacy of gut oxygenation in endotoxemia and sepsis. *Crit Care Med* 21: S4–S8
- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM (1988) CDC definitions for nosocomial infections. *Journal of Infection Control* 16: 128–140
- Gastmeier P, Bräuer H, Forster D, Dietz E, Daschner F, Rüden H (2002) A quality management project in 8 selected hospitals to reduce nosocomial infections: A prospective controlled study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 23: 91–97
- Glenister HM, Taylor LJ, Bartlett CLR, Cooke EM, Sedgwick JA, Mackintosh CA (1993) An valuation of surveillance methods for detecting infections in hospital inpatients. *J Hosp Infect* 23: 229–242
- Goldstein FW, Acar JF and The Alexander Project Collaborative Group (1996) Antimicrobial resistance among lower respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae*: results of a 1992–93 Western Europe and USA collaborative surveillance study. *J Antimicrobial Chemother* 38 Suppl A: 71–84
- Haaker R, Willburger R, Wiese M (2000) Endoskopische Bursektomie und Traktopexie am Trochanter major. *Operative Orthopäed Traumatol* 12: 247–255
- Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, Hooton TM (1985) The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in U.S. hospitals. *Am J Epidemiol* 121: 182–205
- Henderson D (1995) Human immunodeficiency virus in the health-care setting. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R (eds) *Principles and practice of infectious diseases*, 4th edn. Wiley & Sons, New York, pp 2632–2656
- Herndon DN (ed) (2002) *Total burn care*, 2nd edn. Saunders, London
- Herndon DN, Ramzy PI, DeRoy MA, Zheng M, Ferrando AA, Chinkes DL, Barret JP, Wolfe RR, Wolf SE (1999) Muscle protein catabolism after severe burn: effects of IGF-1/IGFBP-3 treatment. *Ann Surg* 229 (5): 713–720; discussion 720–722
- Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC (1997) Methicillin-resistant *staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemotherapy* 40: 135–139
- Holtz TH, Wenzel RP (1992) Postdischarge surveillance for nosocomial wound infection: a brief review and commentary. *Am J Infect Control* 20: 206–213
- Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG (1992) CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: A modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hospital Epidemiol* 13 (10): 606–608
- HICPAC, Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (1995) Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. *Infection Control Hospital Epidemiol* 16 (2): 105–113
- IFSG (2000) *Infektionsschutzgesetz (Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen)*. BGBl I. S 1045
- Jauch KW (Hrsg) (2002) *Ernährungsmedizin*. Thieme, Stuttgart New York
- Jeppsen OB, Mortenson N (1980) Prevalence of nosocomial infection control in Denmark. *J Hospital Infection* 1: 237–244
- Jeschke MG, Herndon DN, Baer W, Barrow RE, Jauch KW (2001) Possibilities of gene transfer to improve dermal and epidermal regeneration. *Current Gene Ther* 1: 267–278

- Jeschke MG, Barrow RE, Herndon DN (2000) IGF-I/IGFBP-3 attenuates the pro-inflammatory acute phase response in severely burned children. *Ann Surg* 231 (2): 246–252
- Jeschke MG, Herndon DN, Ebener C, Baer W, Jauch KW (2001) A high vitamin, protein and amino acid nutrition improves protein metabolism during the hypermetabolic state after a burn injury. *Arch Surg* 136: 1301–1306
- Jeschke MG, Richter G, Geissler EK, Perez-Polo JR, Herndon DN, Hofstätter F, Jauch KW (2001) Therapeutic success and efficacy of non-viral liposomal cDNA gene transfer to the skin is dose dependent. *Gene Therapy* 8: 1777–1784
- Jeschke MG, Richter W, Ruf SG (2001) Cultured autologous outer root sheath cells: a new therapeutic alternative for chronic decubital ulcers. *Plastic Reconstr Surg* 107: 1803–1806
- Kampf G, Gastmeier P, Wischnewski N et al. (1997) Analysis of risk factors for nosocomial infections – results from the first national prevalence survey in Germany (NIDEP study, part 1). *J Hosp Infect* 37: 103–112
- Kaul R, McGeer A, Low DE, Green K, Schwartz B (1997) Population-based surveillance for group A streptococcal necrotizing fasciitis: Clinical features, prognostic indicators, and microbiologic analysis of seventy-seven cases. Ontario Group A Streptococcal Study. *Am J Med* 103 (1): 18–24
- Kaul R, McGeer A, Loe DE, Green K, Schwartz A, Ontario Group A Streptococcal Study, Simor AE (1997) Population based surveillance for Group A Streptococcal necrotizing fasciitis: clinical features, prognostic indicators, and microbiological analysis of seventy seven cases. *Am J Med* 103: 18–24
- Krankenhaushygiene-Verordnung vom 23. November 1989 (1989) §4, §5 und §8. Gesetz- und Verordnungsblatt für das Land Nordrhein-Westfalen; Nr.63 vom 19. Dezember 1989; S 652
- Kresken M, Hafner D (1996) Prävalenz der Antibiotikaresistenz bei klinisch wichtigen Infektionserregern in Mitteleuropa – Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft »Resistenz« in der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 1995, 3. Aufl (2.12.1996), erhältlich bei: M. Kresken, c/o Rhône-Poulenc Rorer GmbH, Nattermannallee 1, 50829 Köln
- Kudsk KA, Minard G, Wojtyciak SL (1994) Visceral protein response to enteral versus parenteral nutrition and sepsis in patients with trauma. *Surgery* 116: 516–523
- Levy B, Pollaert PE, Charpentier C et al. (1997) Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective randomized study. *Intensive Care Med* 23: 282–287
- Lichtwarck-Aschoff M, Zeravik J, Pfeiffer UJ (1992) Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 18: 142–147
- Limat A, Breitzkreuz D, Hunziker T, Boillat C, Wiesmann U, Klein E, Noser F, Fusenig NE (1991) Restoration of the epidermal phenotype by follicular outer root sheath cells in recombinant culture with dermal fibroblasts. *Exp Cell Res* 194: 218–227
- Lipman OL (1998) Grains or veins: Is enteral nutrition really better than parenteral nutrition? A look at the evidence. *JPEN* 22: 167–182
- Lynn WA (1998) Anti-endotoxin therapeutic options for the treatment of sepsis. *J Antimicrob Chemother* 41 Suppl A: 71–80
- Kaiser MM et al. (1997) Behandlungsstrategie von Spritzenabszessen. *Chirurg* 68: 1029–1034
- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) (1995) Principles and practice of infectious diseases, 4th edn. Churchill Livingstone, New York Edinburgh London Madrid Melbourne Milan Tokyo
- Mayhall CG (ed) (1996) Hospital epidemiology and infection control. Williams & Wilkins, Baltimore Philadelphia Hong Kong London Munich Sydney Tokyo
- McCormick JB (1998) Epidemiology of emerging/re-emerging antimicrobial-resistant bacterial pathogens. *Current Opinion in Microbiology* 1: 125–129
- Milatovic D, Braveny I (1997) Infektionen – Praktische Hinweise zur antimikrobiellen Therapie und Diagnostik. MMV, München
- NNIS, National Nosocomial Infections Surveillance Report (1997) data summary from october 1986 – April 1997, issued may 1997. *Am J Infect Control* 25: 477–487
- Norrby SR, Norrby Teglund A (1997) Infections due to group A streptococcus, new concepts and potential treatment strategies. *Ann Acad Med Singapore* 26: 691–693
- Nyström B (1992) The role of hospital infection control in the quality system of hospitals. *J Hospital Infect* 21: 169–177
- O'Connor NE, Mulliken JB, Banks-Schlegel S, Kehinde O, Green H (1981) Grafting of burns with cultured epithelium prepared from autologous epidermal cells. *Lancet*. 1: 75–78
- Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL (1978) ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology* 49: 239–243
- Parrillo JE, Parker MM, Natanson C et al. (1990) Septic shock in humans: advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med* 113: 227–242
- Rangaswamy M (2001) Necrotising fasciitis: a 10 year retrospective study of cases in a single university hospital in Oman. *Acta tropica* 80: 169–175
- Redl G, Germann P, Platner H, Hammerle A (1993) Right ventricular function in early septic shock states. *Intensive Care Med* 19: 3–7
- Sanford JP, Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA (1997) The Sanford guide to HIV/AIDS therapy, 6th edn. Antimicrobial Therapy Inc., 8000 Towers Crescent Drive, Suite 270, Vienna, VA 22182 USA, Tel. 703-846-4441, Fax 703-847-4447
- Scharfetter-Kochanek K, Meewes C, Eming S, Brenneisen P (1999) Chronic wounds and growth factors. *H.G.* 11: 664–672
- Schumpelick V, Blease NM, Mommsen U (2000) Chirurgie, 5. Aufl. Enke, Stuttgart
- Semmelweis IP (1861) Die Aetiologie, der Begriff und die Prophylaxis des Kindbettfiebers. C. A. Hartleben's Verlags-Expedition, Pest Wien Leipzig
- Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, Huovinen P (1997) The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *N Engl J Med* 337: 441–446
- Shay DK, Maloney SA, Montecalvo M, Banerjee S, Wormser GP, Arduino MJ, Bland LA, Jarvis WR (1995) Epidemiology and mortality risk of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections. *J Infect Dis* 172: 993–1000
- SHEA, The Society for Hospital Epidemiology of America (1992) Consensus paper on the surveillance of surgical wound infections. *Infection Control Hospital Epidemiology* 13: 599–605
- Simon C, Stille W (1997) Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis, 9. Aufl. Schattauer, Stuttgart New York
- Singer AJ, Clark RAF (1999) Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 341: 738–745
- STIKO, Ständige Impfkommision am Robert-Koch-Institut (2001) Impfempfehlungen. Epidemiologisches Bulletin des RKI oder www.rki.de
- Staubach KH, Schröder J, Stuber F et al. (1998) Effect of pentoxifylline in severe sepsis: results of a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Arch Surg* 133: 94–100
- Stevens DL (2000) Streptococcal toxic shock syndrome associated with necrotizing fasciitis. *Annu Rev Med* 51: 271–288
- Svanberg E, Frost RA, Lang CH, Isgaard J, Jefferson LS, Kimball SR, Vary TC (2000) IGF-I/IGFBP-3 binary complex modulates sepsis-induced inhibition of protein synthesis in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 279 (5): E1145–E1158
- Takala L, Ruokonen E, Webster NR, Nielsen MS, Zandstra DE, Vundelinckx G, Hinds CJ (1999) Increase in mortality associated with growth hormone treatment in critically ill patients. *N Engl J Med* 341: 785–792
- Thomas C (1993) Makropathologie, 8. Aufl. Schattauer, Stuttgart, S 319
- Traber DL (1999) Expired nitric oxide and shock in higher order species. *Crit Care Med (US)* 27: 255–256
- Traber DL (2002) Nitric oxide and cationic acid transport in sepsis. *Clin Sci (Lond)* 102: 651–652

- Towner KJ (1995) The genetics of resistance. In: Greenwood D (ed) Antimicrobial chemotherapy, 3rd edn. Oxford University Press, Oxford New York Tokyo, pp 159–167
- Towner KJ (1995) The problem of resistance. In: Greenwood D (ed) Antimicrobial chemotherapy, 3rd edn. Oxford University Press, Oxford New York Tokyo, pp 139–146
- Tscherne H, Regel G (Hrsg) (1997) Tscherne Unfallchirurgie Bd. 1: Trauma-Management. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 375
- U.S. markets for wound management products. Irvine/CAL: Medical Data International, August 1997
- Vilmar K, Bachmann KD (1996) Bekanntmachungen: Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer Richtlinien zum Führen einer Knochenbank. Dtsch Ärztebl 93 (34–35): 2166
- Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M (1995) The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. JAMA 274: 639–644
- Wang T, Tracey KJ (1999) HMG-1 a late mediator of endotoxin lethality. Science 285: 248–250
- Wenzel RP (ed) (1997) Prevention and control of nosocomial infections, 3rd edn. Williams & Wilkins, Baltimore Philadelphia Hong Kong London Munich Sydney Tokyo
- Witte W, Klare I, Fock R (1996) Chemotherapeutikaresistenz bei bakteriellen Infektionserregern und infektiöser Hospitalismus. Infektionsepidemiologische Forschung II/96: 1–13
- Witte W, Kresken M, Bräulke C, Cuny C (1997) Increasing incidence and widespread dissemination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in hospitals in central Europe, with special reference to German hospitals. Clin Microbiol Infect 3 (4): 414–422
- Zerr DM, Alexander ER, Duchin JS, Koutsky LA, Rubens CE (1999) A case study of necrotizing fasciitis during primary varicella. Pediatrics 103(Pt.4 1): 783–790
- Ziesing S, Weber S, Will S, Stieler I, Bitter-Suermann D (1994) Einführung eines Infektionserfassungsprogramms für chirurgische Wundinfektionen auf der Basis der WHOCARE-Software der WHO. Zentralbl Hygiene Umweltmed 195: 288–298