



Stefan Maier · Christian Eckmann *Hrsg.*

Infektionen in der Allgemein- und Viszeral- chirurgie

 Springer

Infektionen in der Allgemein- und Viszeralchirurgie

Stefan Maier · Christian Eckmann
(Hrsg.)

Infektionen in der Allgemein- und Viszeralchirurgie

 Springer

Hrsg.

Stefan Maier
Klinik für Allgemein-, Viszeral-
Thorax- und Gefäßchirurgie
Klinikum Kaufbeuren
Kaufbeuren, Bayern, Deutschland

Christian Eckmann
Allgemein-, Viszeral- und Thorax-
chirurgie, Klinikum Hannoversch-
Muenden
Hannoversch-Muenden, Deutschland

ISBN 978-3-662-62507-1 ISBN 978-3-662-62508-8 (eBook)
<https://doi.org/10.1007/978-3-662-62508-8>

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

© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2021

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von allgemein beschreibenden Bezeichnungen, Marken, Unternehmensnamen etc. in diesem Werk bedeutet nicht, dass diese frei durch jedermann benutzt werden dürfen. Die Berechtigung zur Benutzung unterliegt, auch ohne gesonderten Hinweis hierzu, den Regeln des Markenrechts. Die Rechte des jeweiligen Zeicheninhabers sind zu beachten.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag, noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Fotonachweis Cover © delbars/stock.adobe.com

Planung/Lektorat: Fritz Kraemer

Springer ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer-Verlag GmbH, DE und ist ein Teil von Springer Nature.

Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

Vorwort

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

Die Behandlung von allgemein- und viszeralchirurgischen Infektionen hat sich in den letzten Jahren zu einem interdisziplinären Prozess entwickelt.

Dies erfordert ein komplexes Wissen nicht nur um chirurgische Aspekte der Diagnostik, Herdsanierung und Infektionsprävention, sondern es sind auch Kompetenzen im Bereich Mikrobiologie (Erregerdiagnostik/Resistenzen), Pharmakologie (Antibiotikatherapie), Hygiene (Vermeidung von Wundinfektionen) und Intensivmedizin (Sepsis/Multiorganversagen) unverzichtbar.

Die Herausgeber leiten seit 2012 die Arbeitsgruppe „Allgemein- und Visceralchirurgische Infektionen“ der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie. Viele der Autoren sind ebenfalls Mitglieder der Arbeitsgruppe, und alle Autoren sind national und international anerkannte Experten in dem jeweiligen Spezialgebiet.

Ziel des vorliegenden Buchs war es, möglichst alle Aspekte der Diagnostik und Therapie von allgemein- und viszeralchirurgischen Infektionen zu beleuchten und praxisnahe Empfehlungen auf dem Boden aktueller Leitlinien zu vermitteln.

Wir danken allen Autorinnen und Autoren, die mit ihren gelungenen Beiträgen dazu beigetragen haben, dass Sie nun dieses Werk in Händen halten können.

Bei der Lektüre wünschen wir Ihnen viel Vergnügen!

Stefan Maier
Christian Eckmann

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	1
	Christian Eckmann, Christine Geffers, Corinna Langelotz, Stefan Maier, Beate Rau, Rosa Schmuck und Philippa Seika	
1.1	Infektionen in der Allgemein- und Viszeralchirurgie: Epidemiologie, komplexe Intervention, Immunsuppression, resistente Erreger	1
1.2	Genderspezifische Aspekte der Infektiologie.	5
	Literatur	10
2	Diagnostische Grundlagen	13
	Marianne Abele-Horn, Markus Kaufmann und Benno Stinner	
2.1	Mikrobiologie für die Allgemein- und Viszeralchirurgie. . .	13
2.2	Stellenwert von Biomarkern – klassische Marker und neuere Entwicklungen.	27
	Literatur	35
3	Hygienemaßnahmen in der Allgemein- und Viszeralchirurgie	37
	Axel Kramer und Julius Pochhammer	
3.1	Einführung	37
3.2	Bauliche Voraussetzungen	38
3.3	Hygienisches Verhalten im OP (KRINKO 2018a).	41
3.4	Übersicht über die Präventionsmaßnahmen.	42
3.5	Schutzmaßnahmen bei Auftreten übertragbarer Krankheiten	50
	Literatur	51
4	Antibiotika und Antibiotikatherapie	53
	Christian Eckmann und Hans-Jürgen Hain	
4.1	Antibiotikaklassen	53
4.2	Antibiotikatherapie bei Infektionen mit multiresistenten Erregern	61
	Literatur	64
5	Kontaminierte Wunden in der Allgemein- und Viszeralchirurgie	67
	Sebastian Schaaf, Robert Schwab und Arnulf Willms	
5.1	Einführung	67

5.2	Bissverletzungen	68
5.3	Schuss-, Stich- und Explosionsverletzungen	74
	Literatur	83
6	Postoperative Wundinfektionen	
	(Surgical Site Infections, SSI)	85
	Christian Eckmann	
6.1	Epidemiologie und Definition	85
6.2	Risikofaktoren für postoperative Wundinfektionen	86
6.3	Prävention von Wundinfektionen als interdisziplinäres Projekt inklusive lokaler Maßnahmen	88
6.4	Perioperative Antibiotikaphylaxe (PAP)	91
	Literatur	95
7	Haut- und Weichgewebsinfektionen	97
	Stefan Maier	
7.1	Einführung	97
7.2	Abszesse, Furunkel, Karbunkel	98
7.3	Erysipel	98
7.4	Schwere nekrotisierende Weichgewebsinfektionen	99
7.5	Fallbericht 1: Streptokokkenmyositis	105
7.6	Fallbericht 2: Polymikrobielle nekrotisierende Fasziiitis ...	106
	Literatur	107
8	Intraabdominelle Infektionen	109
	Christoph-Thomas Germer, Carsten Gutt, Rainer Isenmann, Katharina Jöchle, Sven A. Lang, Johan Friso Lock, Lars Ivo Partecke und Simon Schläfer	
8.1	Akute Appendizitis	109
8.2	Cholezystitis	117
8.3	Divertikulitis	125
8.4	Leberabszess	130
8.5	Akute Pankreatitis	137
8.6	<i>Clostridioides-difficile</i> -Colitis	144
	Literatur	149
9	Peritonitis und abdominelle Sepsis	155
	Christian Eckmann, Stefan Maier und Pia Menges	
9.1	Klassifikation	156
9.2	Herdsanierung	164
9.3	Spülverfahren und Lösungen	168
9.4	Laparostoma	172
9.5	Antinfektive Therapie	176
	Literatur	183
10	Infektionen in der Proktologie	187
	Johannes Jongen, Volker Kahlke und Julius Pochhammer	
10.1	Bakterielle Infektionen	188
10.2	Sexuell übertragbare Infektionen in der Proktologie (Sexual Transmitted Infection, STI)	194

10.3	Infektionen der Perianalhaut	198
	Literatur	198
11	Pilzinfektionen in der AVC	201
	Stefan Utzolino	
11.1	Einführung	201
11.2	Was machen wir bei <i>Candida</i> -Nachweis im Abdomen? . . .	201
11.3	Wenn man sich nun für die Therapie entscheidet, welches Antimykotikum soll man wählen?	205
	Literatur	206
12	Parasitäre Infektionen in der AVC – die Echinokokkose	209
	Lutz Fischer, Jun Li und Stefan Schmiedel	
12.1	Einführung	209
12.2	Symptomatik	210
12.3	Diagnostik	210
12.4	Therapie	213
12.5	Fallbeispiele	218
	Literatur	222
13	Besonderheiten bei Infektionen in der Transplantationschirurgie/Immunsuppression	223
	Bettina M. Buchholz, Uta Herden und Lutz Fischer	
13.1	Einführung	223
13.2	Immunsuppression	224
13.3	Immunsuppressive Medikamente	225
13.4	Infektionen nach Organtransplantation	226
13.5	Operationen und Sepsis bei Organtransplantierten	228
13.6	Fallvignette	231
	Literatur	232
14	Thorakale Infektionen mit Relevanz für die Allgemein- und Viszeralchirurgie	233
	Christoph Eckermann, Christof Schreyer und Robert Schwab	
14.1	Mediastinitis	233
14.2	Pleuraempyem	237
14.3	Lungenabszess	240
14.4	Aspergillom	243
	Literatur	246
	Stichwortverzeichnis	249

Autorenverzeichnis

Marianne Abele-Horn München, Deutschland

Bettina M. Buchholz Klinik und Poliklinik für Viszerale Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, e-mail: b.buchholz@uke.de

Christoph Eckermann Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz, Koblenz, Deutschland, e-mail: christoph.eckermann@gmx.de

Christian Eckmann Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Klinikum Hannoversch-Münden, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Göttingen, Hannoversch-Münden, Deutschland, e-mail: c.eckmann@khumue.de

Johan Friso Lock Klinik u. Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- Transplantations-, Gefäß- und Kinderchirurgie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland, e-mail: lock_j@ukw.de

Lutz Fischer Klinik und Poliklinik für Viszerale Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, e-mail: lfischer@uke.de

Christine Geffers Chirurgische Klinik, Charité Universitätsklinikum Berlin, Berlin, Deutschland, e-mail: christine.geffers@charite.de

Christoph-Thomas Germer Klinik u. Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-Transplantations-, Gefäß- und Kinderchirurgie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland, e-mail: germer_c@ukw.de

Carsten Gutt Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Klinikum Memmingen, Memmingen, Deutschland, e-mail: carsten.gutt@klinikum-memmingen.de

Hans-Jürgen Hain Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Groß-Umstadt, Deutschland, e-mail: h.hain@kreiskliniken-dadi.de

Uta Herden Klinik und Poliklinik für Viszerale Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, e-mail: u.herden@uke.de

Rainer Isenmann St. Anna-Virngrundklinik Ellwangen, Abteilung Chirurgie, Ellwangen, Deutschland, e-mail: Rainer.Isenmann@kliniken-ostalb.de

Johannes Jongen Proktologische Praxis Kiel, Kiel, Deutschland, e-mail: j.jongen@gmx.de

Katharina Jöchle Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland, e-mail: katharina.joechle@uni-klinik-freiburg.de

Volker Kahlke Proktologische Praxis Kiel, Kiel, Deutschland, e-mail: volker.kahlke@googlemail.com

Markus Kaufmann Elbe Klinikum Stade, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Stade, Deutschland, e-mail: markus.kaufmann@elbeklinken.de

Axel Kramer Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Deutschland, e-mail: kramer@uni-greifswald.de

Sven A. Lang Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland, e-mail: sven.lang@uniklinik-freiburg.de

Corinna Langelotz Chirurgische Klinik, Charité Universitätsklinikum Berlin, Berlin, Deutschland, e-mail: c.langelotz@gmail.com

Jun Li Klinik und Poliklinik für Viszerale Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, e-mail: j.li@uke.de

Stefan Maier Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Klinikum Hannoversch-Münden, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Göttingen, Hannoversch-Münden, Deutschland, e-mail: Stefan.Maier@kliniken-oal-kf.de

Pia Menges Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsmedizin Greifswald/MDK Bayern, Fachbereich Medizinrecht, Landshut, Deutschland, e-mail: pia.menges@mdk-bayern.de

Lars Ivo Partecke Abteilung für Allgemeine-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Helios Klinik Schleswig, Schleswig, Deutschland, e-mail: LarsIvo.Partecke@helios-gesundheit.de

Julius Pochhammer Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie, UKSH Campus Kiel, Kiel, Deutschland, e-mail: Julius.Pochhammer@uksh.de

Beate Rau Chirurgische Klinik, Charité Universitätsklinikum Berlin, Berlin, Deutschland, e-mail: beate.rau@charite.de

Sebastian Schaaf Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz, Koblenz, Deutschland, e-mail: sebastianschaaf@bundeswehr.org

Simon Schläfer Klinikum Memmingen, Memmingen, Deutschland,
e-mail: simon.schlaefer@klinikum-memmingen.de

Stefan Schmiedel Zentrum für Innere Medizin/Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Hamburg, Deutschland, e-mail: s.schmiedel@uke.de

Rosa Schmuck Chirurgische Klinik, Charité Universitätsklinikum Berlin, Berlin, Deutschland, e-mail: rosa.schmuck@charite.de

Christof Schreyer Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz, Koblenz, Deutschland, e-mail: christofschreyer@bundeswehr.org

Robert Schwab Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz, Koblenz, Deutschland, e-mail: robertschwab@bundeswehr.org

Philippa Seika Chirurgische Klinik, Charité Universitätsklinikum Berlin, Berlin, Deutschland, e-mail: philippa.seika@charite.de

Benno Stinner Elbe Klinikum Stade, Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Stade, Deutschland, e-mail: Benno.Stinner@elbcliniken.de

Stefan Utzolino Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Klinikum Kaufbeuren, Kaufbeuren, Deutschland, e-mail: Stefan.Maier@kliniken-oal-kf.de

Arnulf Willms Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz, Koblenz, Deutschland, e-mail: arnulfwillms@bundeswehr.org



Einführung

1

Christian Eckmann, Christine Geffers,
Corinna Langelotz, Stefan Maier, Beate Rau,
Rosa Schmuck und Philippa Seika

Inhaltsverzeichnis

1.1	Infektionen in der Allgemein- und Viszeralchirurgie: Epidemiologie, komplexe Intervention, Immunsuppression, resistente Erreger	1
1.1.1	Epidemiologie	2
1.1.2	Komplexe Intervention	3
1.1.3	Immunsuppression	3
1.1.4	Resistente Erreger	4
1.2	Genderspezifische Aspekte der Infektiologie	5
1.2.1	Einleitung	5
1.2.2	Genderspezifische relevante Unterschiede in der Infektiologie	5
1.2.3	Genderspezifische Rate an Infektionen	7
1.2.4	Genderspezifische nosokomiale Infektionen	8
1.2.5	Genderspezifische Infektionen auf der ICU	9
1.2.6	Genderspezifische Unterschiede beim infektiologischen Screening	10
	Literatur	10

1.1 Infektionen in der Allgemein- und Viszeralchirurgie: Epidemiologie, komplexe Intervention, Immunsuppression, resistente Erreger

Stefan Maier und Christian Eckmann

Seit Beginn der Entwicklung der Chirurgie als Teilgebiet der Medizin besteht eine enge Verbindung zwischen dem chirurgisch tätigen Arzt

und den diversen Infektionen, die uns als Menschen ereilen können. Die Eröffnung von Abszessen gehört wohl zu den ältesten chirurgischen Eingriffen überhaupt, eine Operation, die häufig lebensrettend war und zudem vor der Entwicklung von Antibiotika und Antisepsis die einzige echte Therapiemöglichkeit darstellte. „Ubi pus, ibi evacua“, so sagte schon Hippokrates, und an dieser Prämisse hat sich bis heute nichts geändert. Darüber hinaus gab es auch Infektionen, die zwar als solche erkannt wurden, die aber einer chirurgischen Therapie lange nicht zugänglich waren und dementsprechend häufig letal endeten. So war die Appendizitis eine Erkrankung, die noch vor 150 Jahren nahezu als Todesurteil anzusehen war. Kaum vorstellbar, wenn man bedenkt, wie viele Patientinnen und Patienten

S. Maier (✉)
Klinik f. Allgemein-, Viszeral-, Thorax- u.
Gefäßchirurgie, Klinikum Kaufbeuren, Kaufbeuren,
Deutschland
E-Mail: Stefan.Maier@kliniken-oal-kf.de

heutzutage mit einer Appendizitis in die Klinik kommen, operiert werden und häufig bereits nach zwei Tagen gesund wieder nach Hause entlassen werden.

Schließlich beschäftigen sich Chirurgen seit jeher mit postoperativen Wundinfektionen, einer ganz speziellen Form der Infektion, welche zum einen durch prophylaktische Maßnahmen so weit wie möglich vermieden werden muss, welche bei Auftreten aber auch ganz eigene Strategien der Diagnostik und Behandlung erfordert. Die postoperative Wundinfektion wird zu Recht als ein Surrogatmarker für die Qualität der chirurgischen Behandlung angesehen. Allerdings darf nicht der Fehler gemacht werden, den Eindruck zu erwecken, dass eine postoperative Wundinfektion in jedem Fall zu vermeiden ist. Darüber hinaus darf aus „Angst“ vor einer Infektion einem Patienten keine ansonsten sinnvolle Behandlung vorenthalten werden. So kann die Rate an Infektionskomplikationen bei kolorektalen Eingriffen theoretisch dadurch minimiert werden, dass bei jeglicher Risikokonstellation auf das Anlegen einer Anastomose verzichtet und ein künstlicher Darmausgang angelegt wird, ein Ansatz, der sicherlich nicht im Sinne der Patienten wäre.

Die Vermeidung, Erkennung und Behandlung von Infektionen in der Allgemein- und Viszeralchirurgie ist in den letzten Jahren zu einem

Thema geworden, das durch die hohe Interdisziplinarität der beteiligten Professionen häufig in die Einzelaspekte zersplittert und zu wenig in seiner komplexen Gesamtheit betrachtet wird. Betrachtet man heute die Struktur der Infektiologie in Deutschland, wird erkennbar, dass diese bestimmt wird von internistischen Infektiologen, Hygienikern, Pädiatern, Anästhesisten, Apothekern und Mikrobiologen. Chirurgen, in deren Abteilungen und demnach Verantwortungsbereich ein großer Teil der Patienten mit Infektionen betreut werden, sind hier unterrepräsentiert. Die Spezialisierung der Medizin ist in vielen Bereichen sinnvoll und auch nicht zurückzudrehen. Die Etablierung und der Aufbau von interdisziplinären Teams, die sich mit der Antibiotikatherapie beschäftigen, sind ein essenzieller Schritt zur Verbesserung der Versorgungsqualität von Antibiotika, aber auch der Infektionsbekämpfung. Hier müssen sich Chirurgen engagieren, um auf Augenhöhe mit den Partnern die geeignete Therapie einschließlich der chirurgischen Aspekte der Fokussierung zu diskutieren. Und bei aller Interdisziplinarität muss die Therapiehoheit schlussendlich in der Hand des Chirurgen bleiben. Dies lässt sich auf Dauer nur durchsetzen, wenn hier auch die größtmögliche infektiologische Kompetenz vorhanden ist. Dieses Buch soll eine Hilfestellung sein, einen Überblick über alle Aspekte der Infektionen in der Allgemein- und Viszeralchirurgie zu gewinnen.

C. Eckmann

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Klinikum Hannoversch-Münden, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Göttingen, Hannoversch-Münden, Deutschland
E-Mail: c.eckmann@khmue.de

C. Geffers · C. Langelotz · B. Rau · R. Schmuck · P. Seika

Chirurgische Klinik, Charité Universitätsklinikum Berlin, Berlin, Deutschland
E-Mail: christine.geffers@charite.de

B. Rau

E-Mail: beate.rau@charite.de

R. Schmuck

E-Mail: rosa.schmuck@charite.de

P. Seika

E-Mail: philippa.seika@charite.de

1.1.1 Epidemiologie

Unterschieden werden müssen die nosokomialen Infektionen von allen anderen Infektionsarten. Bei nosokomialen Infektionen kommt der Epidemiologie neben der reinen Erfassung der Infektionsraten eine wichtige Bedeutung im Rahmen der Qualitätsmessung und der Qualitätssicherung zu. Demgegenüber sind epidemiologische Zahlen zu anderen Infektionsarten eher deskriptiv. Diese können aber durchaus Aussagen zulassen, z. B. zu demografischen Veränderungen wie der Zunahme des Anteils geriat-

rischer Patienten im Patientengut mit den damit verbundenen Problemen und Risikofaktoren.

In einer schwedischen populationsbasierten Studie konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz der akuten Appendizitis aktuell bei etwa 100/100.000 Patientenjahren liegt, was auch der Inzidenz in Deutschland entspricht (Almström et al. 2018). Innerhalb von 25 Jahren ist es hier zu einer deutlichen Reduktion gekommen, die aber vor allem durch eine Reduktion der negativen Appendektomien zustande kam. Es wird interessant sein zu beobachten, wie sich die Zahl der Appendektomien künftig entwickeln wird. Schließlich konnte inzwischen gezeigt werden, dass eine unkomplizierte Appendizitis auch grundsätzlich mit Antibiotikatherapie allein ausgeheilt werden kann. In der Standardtherapie hat sich diese Strategie allerdings bisher noch nicht durchgesetzt. In Abschn. 8.1 wird näher auf diese Problematik eingegangen.

Bei den nosokomialen Infektionen sehen wir seit etwa 25 Jahren ein relativ konstantes Bild mit einer Prävalenz von etwa 5 % bei stationären Patienten (Behnke et al. 2013). Dies ist deutlich weniger als in den meisten anderen europäischen Ländern, die im selben Zeitraum mit analogen Studien untersucht wurden. Was sich doch deutlich verändert hat in den letzten Jahren ist die Verteilung der einzelnen Infektionen. Waren die „großen Drei“ Atemwegsinfektionen, Harnwegsinfektionen und Wundinfektionen bisher jeweils mit etwa 25 % vertreten, hat sich deren Anteil in der neuesten Analyse des Nationalen Referenzzentrums von 2016 etwas vermindert (zwischen 20 % und 23 %). Dies liegt an der deutlichen Zunahme von *Clostridium-difficile*-Infektionen, die aktuell für ca. 10 % der nosokomialen Infektionen verantwortlich sind. In der ersten Punktprävalenzstudie von 1994 waren diese Infektionen kaum nachweisbar. Betrachtet man die hohe Letalität der schweren *Clostridium-difficile*-Colitis mit Letalitätsraten von teilweise über 80 % trotz Notfallkolektomie, wird klar, dass wir uns als Chirurgen noch mehr mit diesem Thema beschäftigen müssen. Insbesondere die Fragen: Operieren wir zu spät? Muss es immer eine Kolektomie sein? werden im Abschn. 8.6 des vorliegenden Buchs behandelt.

1.1.2 Komplexe Intervention

Eine Infektion bedeutet immer eine „kriegerische“ Auseinandersetzung des Patienten mit „feindlichen“ Pathogenen. Beide Parteien haben unterschiedlichste Waffensysteme und kämpfen auf allen möglichen Schlachtfeldern. Um Patienten bei der Bekämpfung der sie bedrohenden Infektion zu unterstützen, gibt es unzählige Fragen, die zu beantworten sind: Handelt es sich um eine lokale oder eine systemische Infektion? Handelt es sich um eine leichte oder eine schwere Infektion, ggf. sogar mit Multiorganversagen? Welche Pathogene könnten ursächlich sein? Welche Antiinfektiva kann ich (wann? wie hoch dosiert? auf welchem Weg? in welchem Intervall? wie lang?) zielgerichtet einsetzen? Muss ich Reserveantibiotika einsetzen? Kann ich Resistenzentstehung vermeiden? Gibt es Möglichkeiten der Fokussanierung? Mit welcher Möglichkeit der Fokussanierung erreiche ich den bestmöglichen Therapieeffekt bei geringstmöglicher Invasivität?

Diese und viele weitere Fragen stellen wir uns im Rahmen der Therapieentscheidung bei der Behandlung von Infektionen Tag für Tag. Leitlinien und hausinterne Handlungsempfehlungen sind hier eine große Hilfe. Entscheidend für den Ausgang einer „chirurgischen“ Infektion sind Timing und Strategie der Fokussanierung. Werden hier Fehler gemacht, können diese durch das beste Antibiotikum und die beste Intensivmedizin nicht kompensiert werden. Umso unverständlicher, dass dieser Aspekt der Infektobekämpfung bei der Ausbildung zum Infektiologen (oder auch zum ABS-Experten) kaum berücksichtigt wird.

1.1.3 Immunsuppression

Wie sich eine Infektion auf das Individuum auswirkt, hängt nicht zuletzt von der Immunkompetenz des Wirts ab. Problematisch ist hierbei, dass wir keinen „Sinn“ für die Funktionstüchtigkeit des Immunsystems haben. In klinischen Studien konnten zwar mehrere Surrogatmarker für die Immunkompetenz (wie HLA-DR-Expression auf

Monozyten) etabliert werden, in der klinischen Praxis hat sich aber aufgrund der aufwendigen und lang dauernden Untersuchungen bisher keiner dieser Tests durchgesetzt. Im Allgemeinen werden z. B. Patienten mit Diabetes mellitus, mit Tumorerkrankungen, mit immunsuppressiver Medikation (z. B. Kortikosteroide) oder mit Malnutrition als immunsupprimiert angesehen. Vernachlässigt werden dabei häufig Konstellationen, die zu einer viel dramatischeren Immundysfunktion führen mit entsprechender Risikokonstellation beim Auftreten von Infektionen.

Für chirurgische Patienten ist die Operation der mit Abstand größte Störfaktor für die Immunfunktion. Es konnte gezeigt werden, dass selbst kleine Eingriffe wie die Leistenbruchoperation zu einer mehrtägigen und ausgeprägten Immundysfunktion führen. Entsprechend sind Infektionen, die bei Patienten postoperativ auftreten, immer als schwerwiegend einzuschätzen, da man davon ausgehen muss, dass der Patient bereits am Beginn der Infektion eine massive Immundysfunktion aufweist. Daher sollte bei Infektionen zwischen „spontan akquiriert“ (Typ A) und postoperativ akquiriert (Typ B) unterschieden werden (Maier et al. 2005). Im amerikanischen Sprachgebrauch entspricht dies der „Community-acquired Infection“ (CAI) bzw. der „Healthcare-associated Infection“ (HAI).

Eine weitere Konstellation, die eine massive Störung der Immunfunktion darstellt, ist die Infektion selbst. Daher ist es umso wichtiger, Patienten möglichst zeitnah durch Fokussanierung, rasche und aggressive Antibiotikatherapie sowie Unterstützung der Organfunktionen in eine stabile Situation zurückzuführen. Gelingt dies nicht, wird es im Verlauf immer schwieriger, die systemische Infektion zurückzudrängen, und opportunistische oder persistierende Infektionen können den weiteren und leider oft letalen Verlauf bestimmen.

1.1.4 Resistente Erreger

Resistente Erreger sind zweifelsohne eine der zentralen Herausforderungen der aktuellen und

künftigen Behandlung von Infektionen. Auch wenn sich das oft heraufbeschworene Horrorszenario der neuen „Pestwellen“ durch multi-resistente „Killerkeime“ bisher (noch) nicht bewahrheitet hat, gibt es doch teilweise besorgniserregende Entwicklungen. Während es beim MRSA sogar rückläufige Nachweiszahlen gibt, sind insbesondere die gramnegativen Erreger mit 3 oder 4 Resistenzen gegen die Standardantibiotikaklassen (3MRGN bzw. 4MRGN, international: ESBL) sowie die vancomycinresistenten Enterokokkenstämme (VRE) auf dem Vormarsch (Maechler et al. 2017). Dies ist insofern relevant, da es keine Sanierungsstrategien gibt und diese Erreger schwere und schwerste Infektionen verursachen können. Insbesondere die Verbreitung von 4MRGN muss mit allen Mitteln vermieden werden.

Hier kommt neben der Infektionsbehandlung, die sich bis auf das zu verwendende Antifektivum nicht im Wesentlichen von der klassischen Therapie unterscheidet, vor allem der Verhinderung der Weiterverbreitung multiresistenter Keime durch geeignete Hygienemaßnahmen eine zentrale Bedeutung zu. Dabei ist zu bedenken, dass der Schutz der Bevölkerung und des medizinischen Personals vor resistenten Keimen hier im Widerspruch zum individuellen Nutzen des Patienten steht. Es ist gut belegt, dass die Isolierung von Patienten einen signifikanten und unabhängigen Risikofaktor für das Outcome darstellt. Das heißt, es muss nicht nur dafür gesorgt werden, dass sinnvolle und wichtige Hygienemaßnahmen unbedingt eingehalten und umgesetzt werden, es muss auch dafür gesorgt werden, dass unnötige Isolierungsmaßnahmen unterbleiben.

Diese und mehr sind Gründe genug, ein eigenes Buch zum Thema Infektionen in der Allgemein- und Viszeralchirurgie aufzulegen. Wir konnten für die Erstellung der einzelnen Kapitel Experten gewinnen, die auf dem jeweiligen Gebiet als Meinungsführer anzusehen sind. Wir wünschen Ihnen Spaß und Wissensgewinn bei der Lektüre.

1.2 Genderspezifische Aspekte der Infektiologie

Philippa Seika, Rosa Schmuck, Corinna Langelotz, Christine Geffers und Beate Rau

1.2.1 Einleitung

Postoperative Wundinfektionen (WI) zählen zu den am häufigsten vorkommenden Komplikationen in der Chirurgie, gefolgt von Infektionen der ableitenden Harnwege und pulmonalen Infektionen. Infektionsbedingte Komplikationen sind mit häufigen operativen Revisionen und verlängertem stationärem Aufenthalt verbunden. Die Ursachen hierfür sind vielschichtig. Hierzu zählen, wie in anderen Kapiteln besprochen, patienteneigene Faktoren wie Grunderkrankung, Allgemeinzustand und Ernährungszustand des Patienten, aber auch exogene Faktoren wie das Vorhandensein eines klinischen Managements mit strukturierten Abläufen.

Zu den bekannten Einflussfaktoren zählt unter anderem auch das Geschlecht.

- ▶ In einer Analyse von 113.824 operativen Eingriffen zeigte sich, dass signifikant weniger Frauen als Männer eine WI entwickelten (Gibbons et al. 2011).

Auch in Deutschland werden flächendeckend mit dem Krankenhausinfektions-Surveillance-System (KISS) Orientierungsdaten für das Qualitätsmanagement der teilnehmenden Krankenhäuser zur Krankenhaushygiene geliefert. Inzwischen liefern 631 Krankenhäuser (Stand 2017) nach einheitlichen Definitionen Daten zu ihren postoperativen Wundinfektionen.

1.2.2 Genderspezifische relevante Unterschiede in der Infektiologie

Geschlechtsspezifische Hormone und anatomische Gegebenheiten spielen bei der Häufigkeit

von Infektionen bei Männern und Frauen eine Rolle.

- ▶ Das männliche Geschlecht zeigt bei schweren Infektionskrankheiten und nach erlittenen Traumata nachgewiesenermaßen eine höhere Mortalitätsrate.

Wichtige Gründe hierfür sind neben physiologischen sowie anatomischen Unterschieden auch genderspezifische Faktoren, die sich durch soziale und wirtschaftliche Einflüsse erklären lassen.

1.2.2.1 Hormoneller Einfluss

Frauen reagieren bekanntermaßen auf mikrobielle Infektionen mit einer höheren und länger andauernden humoralen und zellvermittelten Immunantwort (Wichmann et al. 2000) und zeigen im Allgemeinen stärkere angeborene Immunantworten (Aghdassi et al. 2019; Schroder et al. 1998) als Männer. Die erhöhte Immunantwort, die Frauen widerstandsfähiger gegen Infektionen macht, hat auch zur Folge, dass sie anfälliger für immunvermittelte Krankheiten wie Autoimmunerkrankungen sind. Hier wird ein Einfluss von Östrogenen auf die Immunantwort vermutet: Östrogene stimulieren die Th-2-Antwort, was letztlich die Antikörperbildung fördert (Gleicher und Barad 2007). Weiterhin modulieren die Gonadenhormone die Wundheilung der Haut auf unterschiedliche Art und Weise, wobei Androgene zu einer stressbedingten Beeinträchtigung der Heilung beitragen, Östrogene dagegen nicht. Es wurde gezeigt, dass Androgene proinflammatorisch auf Wunden wirken und die Reepithelialisierung beeinträchtigen, während Östrogene entzündungshemmend wirken.

Die Identifizierung der biologischen Mechanismen, die den Geschlechtsunterschieden bei den Manifestationen von Infektionskrankheiten zugrunde liegen, wird nicht nur ein besseres Verständnis der Pathogenese und Pathologie ermöglichen, sondern auch die Entwicklung von Interventionen und Therapien, die diese Geschlechtsunterschiede berücksichtigen. Neue Erkenntnisse zu geschlechtsspezifischen

Unterschieden werden daher eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung individuellerer Behandlungskonzepte für Infektionskrankheiten spielen, die nicht nur die Vielfalt und Anfälligkeit von Krankheitserregern berücksichtigen, sondern auch Faktoren, insbesondere beim Geschlecht, berücksichtigen (Klein et al. 2010).

1.2.2.2 Geschlechtsabhängige Morphologie

- ▶ Genderspezifische relevante Unterschiede bei Infektionskrankheiten lassen sich gelegentlich durch die Anatomie des weiblichen und männlichen Geschlechts erklären.

Anschauliche Beispiele hierfür sind Geschlechtskrankheiten oder auch Harnwegsinfektionen, die einen klar erkennbaren Unterschied in ihrer Häufigkeit und Erscheinungsform aufweisen (Gupta et al. 2011). So können Frauen auch einen unkomplizierten Harnwegsinfekt erleiden, wohingegen Männer nach einer Harnwegsinfektdiagnose häufiger von einem langwierigeren Krankheitsverlauf und entsprechender Behandlungsdauer ausgehen müssen.

1.2.2.3 Arzneimittelverordnung

In der Literatur sind verschiedene Aspekte bezüglich der verordneten Mengen, der eingesetzten Wirkstoffgruppen und Verordnungsunterschiede nach Patientengeschlecht beschrieben.

- ▶ Die Anwendungsprävalenz von Arzneimitteln und spezifisch insbesondere von Antibiotika bei erwachsenen Patienten ist bei Frauen deutlich höher als bei Männern.

Eine aktuelle Metaanalyse zeigt bei Frauen eine um 27 % höhere Wahrscheinlichkeit, ein Antibiotikum im ambulanten Bereich verschrieben zu bekommen, als bei Männern. Die Verordnungen erfolgten teilweise ohne medizinische Indikation. Die Autoren zeigten, dass Frauen doppelt so viele ambulante medizinische Behandlungen bei

Atemwegsinfektionen wie Männer erhielten, obwohl epidemiologische Studien keine erhöhte Inzidenz von Atemwegsinfektionen bei Frauen zeigten. Frauen sind allerdings häufiger von Infektionen der oberen Atemwege betroffen, insbesondere von Sinusitis und Otitis externa, wohingegen Männer häufiger von Mittelohrentzündungen und vor allem von Infektionen der tiefen Atemwege betroffen sind. Der Verlauf dieser Entzündungen unterscheidet sich ebenfalls, es besteht eine höhere Mortalität bei Männern nach Atemwegsinfektion, insbesondere bei ambulant erworbener Lungenentzündung. Darüber hinaus wurde das weibliche Geschlecht mit einer unangemesseneren Verschreibung von Cephalosporin- und Makrolid-Antibiotika in Verbindung gebracht, die vor allem bei bakteriellen Atemwegsinfektionen helfen. Doch Frauen leiden viel häufiger an Blasenentzündungen, gegen die andere Antibiotika besser wirken (Schroder et al. 2016).

1.2.2.4 Impfungen und Immunantwort

Das erworbene und angeborene Immunsystem des Menschen wird durch die auf dem X-Chromosom lokalisierten Gene, durch autosomale Gene sowie die jeweiligen Geschlechtshormone beeinflusst. Aus diesem Grund können bei Jugendlichen und Erwachsenen genderspezifische Unterschiede hinsichtlich der Reaktion des Immunsystems auf Impfungen beobachtet werden – die hierfür verantwortlichen Abläufe konnten bisher jedoch nicht mit Sicherheit bestimmt werden, wobei davon ausgegangen werden kann, dass der eingesetzte Impfstoff ein wichtiger Faktor ist (Gonzalez und Diaz 2010).

- ▶ Geimpfte Frauen zeigen bei Impfungen im Durchschnitt eine bessere immunologische Reaktion, leiden allerdings auch in größerer Zahl an Nebenwirkungen (Gleicher und Barad 2007). Dies kann als Hinweis darauf gewertet werden, dass Frauen im Vergleich zu Männern eine verstärkt ausgeprägte angeborene Immunantwort aufweisen (Klein et al. 2010) (Klein und Huber 2010).

1.2.2.5 Soziokulturelle Faktoren

- ▶ Neben genderspezifischen Unterschieden hinsichtlich der Anatomie des weiblichen und männlichen Körpers haben auch Faktoren wie beispielsweise die unterschiedlich wahrgenommenen gesellschaftlichen Rollenbilder Auswirkungen auf die Häufigkeit und Ausprägung von Infektionskrankheiten.

In dieser Hinsicht sind Frauen anfälliger für Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1), insbesondere in speziellen soziokulturell geprägten Gegenden wie Subsahara-Afrika (Addo et al. 2007). Darüber hinaus erleichtert der heterosexuelle Geschlechtsverkehr die Übertragung von HIV-1 von Männern auf Frauen mehr als von Frauen auf Männer. Im Gegensatz dazu treten Tuberkulose und parasitäre Erkrankungen bei Männern häufiger als bei Frauen auf, was höchstwahrscheinlich auf Unterschiede in der Exposition gegenüber dem Erreger sowie auf die Anfälligkeit für Infektionen zurückzuführen ist (Guerra-Silveira und Abad-Franch 2013; Bernin und Lotter 2014).

1.2.3 Genderspezifische Rate an Infektionen

Gender beeinflusst die Immunantwort eines Menschen weitgehend. Männliche Patienten sowie männliche Versuchstiere weisen im Allgemeinen eine höhere Anfälligkeit, Prävalenz und Schwere einer Infektion auf als weibliche Patienten und Versuchstiere. Dies kann bei einer Vielzahl von Krankheitserregern wie Parasiten, Pilzen, Bakterien und Viren beobachtet werden (Eckenrode et al. 2014). Es existieren allerdings auch Ausnahmen, bei denen beispielsweise die Infektionsanfälligkeit oder -schwere bei Frauen ausgeprägter ist. Die Ursachen dieser Unterschiede sind noch immer weitgehend unbekannt. Eine Übersicht der meldepflichtigen Krankheiten

des Robert Koch-Instituts (Abb. 1.1) verdeutlicht, dass die Inzidenz bei Männern im Allgemeinen höher ist als bei Frauen. Die Abbildung zeigt die Erkrankungen mit statistisch signifikanten ($p < 0,05$) Inzidenzunterschieden zwischen Männern und Frauen. Dies gilt insbesondere für sexuell und durch Blut übertragene Krankheiten wie Syphilis, Hepatitis C und Hepatitis B, aber auch für Leptospirose, *Hantavirus*-Krankheit, Malaria, Legionellose und Tuberkulose. Im Gegensatz dazu ist die Inzidenz von Pertussis, EHEC, *Norovirus*-Gastroenteritis, *Clostridium-difficile*-Krankheit, Cryptosporidiose und *Rotavirus*-Gastroenteritis bei Frauen höher als bei Männern.

Wundinfektionen gehören zu den Infektionen, die weltweit am häufigsten im Zusammenhang mit dem Gesundheitswesen auftreten. In den USA erkranken jedes Jahr schätzungsweise 300.000 Patienten an chirurgischen Infektionen, die zu mehr als 10.000 Todesfällen führen und das Gesundheitssystem Milliarden von US-Dollar kosten (Owens und Stoessel 2008). Zu den Risikofaktoren zählt unter anderem auch das Geschlecht. In einer Analyse von 113.824 operativen Eingriffen zeigte sich, dass im Vergleich zu Männern signifikant weniger Frauen eine WI entwickelten (Aghdassi et al. 2019). Abb. 1.1 zeigt, dass die Inzidenz bei Männern im Allgemeinen höher ist als bei Frauen. Männer und Frauen sind je nach Art der Operation unterschiedlich gefährdet, Wundheilungsstörungen zu entwickeln.

- ▶ Es wurde bislang angenommen, dass bei Männern ein höheres Risiko für postoperative Komplikationen besteht. Wenn man sich jedoch auf bestimmte Verfahren konzentriert, scheint dies nicht immer der Fall zu sein.

Neue Studien deuten darauf hin, dass Frauen nach einer Bypass-Operation, einer erneuten Vaskularisierung eines arteriellen Verschlusses oder einer Hernienreparatur ein höheres Risiko für WI haben als Männer. Im Gegenzug haben

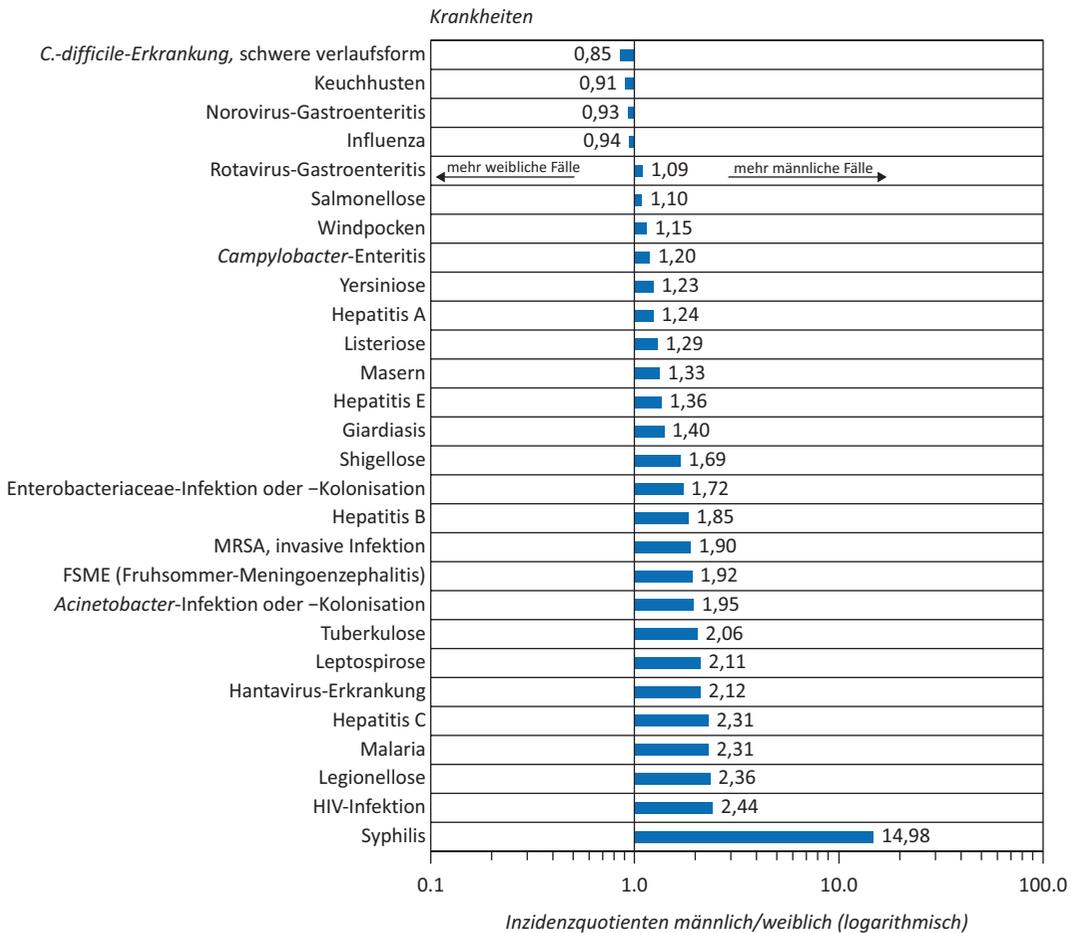


Abb. 1.1 Verhältnis der Inzidenzen männlicher und weiblicher Fälle (Inzidenzquotient logarithmisch) für Krankheiten mit statistisch signifikanten Geschlechtsunterschieden und mindestens 100 Fällen, Deutschland, 2018 (Robert Koch-Institut 2017)

Männer nach orthopädischen und traumatischen Eingriffen wie Hüftprothesen nach Arthrose und minimalinvasiven arthroskopischen Knieeingriffen sowie nach Dickdarm- und Schilddrüsenoperationen ein erhöhtes Infektionsrisiko (Eckenrode et al. 2014). Diese unterschiedlichen Risiken lassen darauf schließen, dass Männer und Frauen möglicherweise unterschiedlich auf bestimmte chirurgische Eingriffe reagieren und diese Reaktionen besser verstanden werden müssen, um schmerzhafte, kostspielige und möglicherweise tödliche Infektionen an der Operationsstelle noch effektiver zu vermeiden.

1.2.4 Genderspezifische nosokomiale Infektionen

Geschlechtsspezifische Unterschiede sind bei vielen Infektionen komplex. Ob Männer oder Frauen jedoch anfälliger sind, hängt letztendlich davon ab, welcher Erreger die Infektion verursacht und welche Auswirkungen dieser auf infektiologische Strategien (Screening, Isolation, Verweildauer) haben kann.

- In der Literatur über die Demografie von invasiven Infektionen durch methicillinresistente *Staphylococcus-aureus*-

Stämme (MRSA) lassen sich höhere Infektionsraten bei Männern als bei Frauen finden.

Über den Einfluss des Geschlechts auf das Auftreten von Wundheilungsstörungen (Aghdassi et al. 2019) liegen nur sehr wenige Daten vor. Im umfangreichen Health Technology Assessment von Gibbons et al. zur Ermittlung der Risikofaktoren für SSI wurde auch das Geschlecht angesprochen (Gibbons et al. 2011). Sie kamen in ihrer Analyse von 113.824 chirurgischen Eingriffen des britischen National Surgical Site Infection Surveillance Service zu der Schlussfolgerung, dass Männer generell ein höheres SSI-Risiko haben. Bei weiblichen Patienten zeigte sich ein geringeres SSI-Risiko nach Knieprothesen-Eingriffen und Eingriffen an offenen Frakturen, während Frauen nach einer Bypass-Operation der Koronararterien ein höheres SSI-Risiko aufwiesen. Das SSI-Risiko nach Darmoperationen war bei Männern nur geringfügig höher.

Ebenso wurde in einer Studie von Brandt et al. (2006) festgestellt, dass die Odds Ratio (OR) für das männliche Geschlecht für SSI bei Appendektomien 1,4, bei Dickdarmoperationen 1,3, bei Hüftprothesenarthroplastik 1,2, bei Nephrektomien 1,7 und bei Thyreoidektomien sogar 2,7 beträgt. Im Gegensatz dazu zeigte sich das männliche Geschlecht als protektiv für SSI nach Bypass-OP der Koronararterien (OR 0,6) und nach Herniorrhaphie (OR 0,4).

Auch Bakteriämie und Septikämie zeigen geschlechtsspezifische Unterschiede. Beispielsweise tritt die Bakteriämie von *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* bei Männern häufiger auf als bei Frauen. In einer Studie zu regional in Australien, Schweden und Dänemark erhobenen Daten wurden Informationen zu nosokomialen Infektionen erhoben (Laupland et al. 2013). Die jährliche Gesamtfektionsrate für *S.-aureus*-Blutbahninfektionen (BSI) betrug 26,1/100.000 und speziell für MRSA-BSI 1,9/100.000. Im Vergleich zu Frauen waren Männer insgesamt einem erhöhten Risiko für MSSA und MRSA BSI ausgesetzt, die

relativen Risiken betragen 1,63 und 1,72 (Humphreys et al. 2015). Umgekehrt treten 60 % der *Escherichia-coli*-Bakteriämien bei Frauen auf, möglicherweise aufgrund vermehrter Infektionen der Harnwege von *E. coli* bei Frauen.

1.2.5 Genderspezifische Infektionen auf der ICU

► Die Häufigkeit von schwerer Sepsis und septischem Schock hat in den letzten Jahren zugenommen, obwohl gleichzeitig die Sterberaten signifikant zurückgingen (Annane et al. 2003).

Studien befassten sich zudem häufig mit geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Sepsis-Epidemiologie, wobei die meisten Studien zu dem Ergebnis kamen, dass die Sepsis- und Hospitalisierungsraten bei Männern höher waren (Gannon et al. 2004).

► Aktuelle Studien zeigen, dass das weibliche Geschlecht mit einer höheren Sterblichkeit auf der Intensivstation assoziiert ist (Cohen et al. 2013).

Zu den Faktoren, die möglicherweise das Ergebnis dieser Infektionen beeinflussen, gehören unterschiedliche Geschlechtshormonspiegel und -wirkungen bei Männern und Frauen, unterschiedliche Immunantworten sowie Unterschiede bei der medizinischen und pflegerischen Versorgung dieser Patienten (Cohen et al. 2013). Obwohl experimentelle Daten an Nagetieren einen konstanten Überlebensvorteil nach einer polymikrobiellen Sepsis für Frauen zeigten, der möglicherweise durch eine verstärkte proinflammatorische Zytokinproduktion bei Proöstrus-Mäusen (Zhu et al. 2017) erklärt werden kann, gab es deutliche Unterschiede bei den Daten zu proinflammatorischen Zytokinreaktionen bei Frauen mit Sepsis (Frink et al. 2007). Die

klinischen Daten der Patienten ergaben auch widersprüchliche Ergebnisse zu den Auswirkungen des Geschlechts auf die sepsisbedingte Mortalität. Wahrscheinliche Gründe für die abweichenden Ergebnisse sind Unterschiede in den untersuchten Populationen und Fallmischungen sowie die suboptimale Kontrolle der Störfaktoren. Die Sterblichkeit war nicht eindeutig geschlechtsabhängig, sondern korrelierte mit dem Sex-Steroid-Profil der älteren Patienten, die Infektionen aufwiesen (Spratt et al. 2006), und der kritisch kranken chirurgischen Patienten.

Der Infektfokus bei einer Sepsis unterscheidet sich auch wesentlich bei Männern und Frauen. Bei Männern geht eine Sepsis meist auf Infektionen der Atemwege zurück, wohingegen sie bei Frauen häufiger auf Infektionen im Urogenitaltrakt zurückzuführen ist. Entsprechend findet man auch in dem Erregerspektrum bei der Sepsis Geschlechtsunterschiede: Mikrobiologisch findet man bei Männern eher grampositive Infektionserreger und bei Frauen eher gramnegative Erreger.

1.2.6 Genderspezifische Unterschiede beim infektiologischen Screening

Bis zu 30 % der Allgemeinbevölkerung sind asymptomatisch mit *Staphylococcus aureus* nasal besiedelt. Wertheim et al. untersuchten die Rolle der Besiedelung bei *S.-aureus*-Infektionen und die Prädisposition dieser Patienten für eine nosokomiale Infektion (Wertheim et al. 2005). Unter den Risikofaktoren für die Besiedelung zählten sie Alter, ethnische Herkunft, die Anzahl apokriner Schweißdrüsen in der Nase sowie auch das Geschlecht.

Eine Querschnittsstudie von mehr als 32.000 nicht in Krankenhäusern untergebrachten Patienten aus neun europäischen Ländern ergab eine durchschnittliche *S.-aureus*-Besiedlungsrate von 21,6 % (Heijer et al. 2013). Insgesamt waren unter den Trägern eher Männer mit einer Odds Ratio (OR) von 1,38 (1,31–1,46) als Frauen. In anderen Studien wurde eine höhere Prävalenz sowohl von *S. aureus* wie auch von

MRSA bei Männern dokumentiert, die Ergebnisse waren jedoch statistisch nicht in allen Fällen signifikant. In einer Studie, in der Patienten bei der Aufnahme in ein Schweizer Krankenhaus auf MRSA untersucht wurde, zeigte sich bei 399/12.072 (3,3 %) Patienten ein positiver nasaler Abstrich für MRSA (Harbarth et al. 2006). Es wurden neun unabhängige Risikofaktoren gefunden, einschließlich des männlichen Geschlechts. Eine weitere Studie mit 23.314 Patienten, die bei der Aufnahme in ein US-amerikanisches Krankenhaus untersucht wurden, ergab, dass 520 (2,2 %) Patienten MRSA-positiv waren und dass das männliche Geschlecht ein signifikantes Risiko in der multivariaten Analyse darstellte (Robicsek et al. 2011).

Zusammenfassung

Genderspezifische Unterschiede zeigen sich aus infektiologischer Sicht in vielfacher Hinsicht. Infektionen ganz allgemein, aber auch Infektionen bezogen auf einzelne Erreger, bei unterschiedlichen Eingriffen oder in verschiedenen Risikobereichen zeigen zum Teil deutliche Unterschiede in der Häufigkeit bei Männern und Frauen. Auch die Ausprägung von Infektionen zeigt solche geschlechterspezifischen Unterschiede und beeinflusst auch die Unterschiede bei der Letalität. Inwieweit diese Unterschiede auf soziokulturelle, hormonelle und morphologische Faktoren zurückzuführen sind, ist noch wenig untersucht und kaum verstanden. Um aber bereits bei der Prävention, der Diagnostik und auch bei der adäquaten Therapie optimal agieren zu können, müssen bereits jetzt die genderspezifischen Unterschiede wahrgenommen und berücksichtigt werden. ◀

Literatur

- Addo J, Smeeth L, Leon DA (2007) Hypertension in sub-saharan Africa: a systematic review. *Hypertension* 50(6):1012–1018
- Aghdassi SJS, Schroder C, Gastmeier P (2019) Gender-related risk factors for surgical site infections

- Results from 10 years of surveillance in Germany. *Antimicrob Resist Infect Control* 8:95
- Almström M, Svensson JF, Svenningsson A, Hagel E, Wester T (2018) Population-based cohort study on the epidemiology of acute appendicitis in children in Sweden in 1987–2013. *BJS Open* 2(3):142–150. <https://doi.org/10.1002/bjs.5.52> (eCollection 2018 Jun)
- Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B (2003) Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med* 168(2):165–172
- Behnke M, Hansen S, Leistner R, Diaz LA, Gropmann A, Sohr D, Gastmeier P, Piening B (2013) Nosocomial infection and antibiotic use: a second national prevalence study in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 110(38):627–633. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0627> (Epub Sep 20 PMID: 24133543)
- Bernin H, Lotter H (2014) Sex bias in the outcome of human tropical infectious diseases: influence of steroid hormones. *J Infect Dis* 209(Suppl 3):S107–S113
- Brandt C, Sohr D, Behnke M, Daschner F, Ruden H, Gastmeier P (2006) Reduction of surgical site infection rates associated with active surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 27(12):1347–1351
- Cohen B, Choi YJ, Hyman S, Furuya EY, Neidell M, Larson E (2013) Gender differences in risk of bloodstream and surgical site infections. *J Gen Intern Med* 28(10):1318–1325
- den Heijer CDJ, van Bijnen EME, Paget WJ, Pringle M, Goossens H, Bruggeman CA et al (2013) Prevalence and resistance of commensal *Staphylococcus aureus*, including methicillin-resistant *S aureus*, in nine European countries: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 13(5):409–415
- Eckenrode S, Bakullari A, Metersky ML, Wang Y, Pandolfi MM, Galusha D et al (2014) The association between age, sex, and hospital-acquired infection rates: results from the 2009–2011 National Medicare Patient Safety Monitoring System. *Infect Control Hosp Epidemiol* 35(Suppl 3):S3-9
- Frink M, Pape HC, van Griensven M, Krettek C, Chaudry IH, Hildebrand F (2007) Influence of sex and age on mods and cytokines after multiple injuries. *Shock* 27(2):151–156
- Gannon CJ, Pasquale M, Tracy JK, McCarter RJ, Napolitano LM (2004) Male gender is associated with increased risk for postinjury pneumonia. *Shock* 21(5):410–414
- Gibbons C, Bruce J, Carpenter J, Wilson AP, Wilson J, Pearson A et al (2011) Identification of risk factors by systematic review and development of risk-adjusted models for surgical site infection. *Health Technol Assess* 15(30):1–156, iii–iv
- Gleicher N, Barad DH (2007) Gender as risk factor for autoimmune diseases. *J Autoimmun* 28(1):1–6
- Gonzalez DA, Diaz BB (2010) Rodriguez Perez Mdel C. Sex hormones and autoimmunity. *Immunol Lett* 133:6–13
- Guerra-Silveira F, Abad-Franch F (2013) Sex bias in infectious disease epidemiology: patterns and processes. *PLoS ONE* 8(4):e62390
- Gupta K, Hooton TM, Naber KG (2011) International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the infectious diseases society of America and the European society for microbiology and infectious diseases. *Clin Infect Dis* 52:e103–e120
- Harbarth S, Sax H, Fankhauser-Rodriguez C, Schrenzel J, Agostinho A, Pittet D (2006) Evaluating the probability of previously unknown carriage of MRSA at hospital admission. *Am J Med* 119(3):275.e15-275.23
- Humphreys H, Fitzpatrick F, Harvey BJ (2015) Gender differences in rates of carriage and bloodstream infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: are they real, do they matter and why? *Clin Infect Dis* 61(11):1708–1714
- Klein SL, Huber S (2010) Sex differences in susceptibility to viral infection. In: Klein SL, Roberts C (Hrsg) Sex hormones and immunity to infection. Berlin, Springer, S 93–122
- Klein SL, Jedlicka A, Pekosz A (2010) The Xs and Y of immune responses to viral vaccines. *Lancet Infect Dis* 10(5):338–349
- Laupland KB, Lyytikäinen O, Sogaard M, Kennedy KJ, Knudsen JD, Ostergaard C et al (2013) The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a multinational population-based surveillance study. *Clin Microbiol Infect* 19(5):465–471
- Maechler F, Geffers C, Schwab F, Peña Diaz LA, Behnke M, Gastmeier P (2017) Development of antimicrobial resistance in Germany: What is the current situation? *Med Klin Intensivmed Notfmed* 112(3):186–191. <https://doi.org/10.1007/s00063-017-0272-2> (Epub 2017 Apr 4)
- Maier S, Traeger T, Westerholt A, Heidecke CD (2005) Special aspects of abdominal sepsis. *Chirurg* 76(9):829–836
- Owens CD, Stoessel K (2008) Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention. *J Hosp Infect* 70(Suppl 2):3–10
- Robert Koch-Institut (2018) Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2017. Berlin.
- Robicsek A, Beaumont JL, Wright M-O, Thomson RB, Kaul KL, Peterson LR (2011) Electronic prediction rules for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. *Infect Control Hosp Epidemiol* 32(1):9–19
- Schroder J, Kahlke V, Staubach KH (1998) Gender differences in human sepsis. *Arch Surg* 133:1200–1205
- Schroder W, Sommer H, Gladstone BP, Foschi F, Hellman J, Evengard B et al (2016) Gender differences in antibiotic prescribing in the community: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 71(7):1800–1806
- Spratt DI, Morton JR, Kramer RS, Mayo SW, Longcope C, Vary CP (2006) Increases in serum estrogen levels during major illness are caused by increased peripheral aromatization. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 291(3):E631–E638

- Wertheim HFL, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA et al (2005) The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis* 5(12):751–762
- Wichmann MW, Inthorn D, Andress HJ (2000) Incidence and mortality of severe sepsis in surgical intensive care patients: the influence of patient gender on disease process and outcome. *Intensive Care Med* 26:167–172
- Zhu Z, Shang X, Qi P, Ma S (2017) Sex-based differences in outcomes after severe injury: an analysis of blunt trauma patients in China. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 25(1):47



Diagnostische Grundlagen

2

Marianne Abele-Horn, Markus Kaufmann und Benno Stinner

Inhaltsverzeichnis

2.1	Mikrobiologie für die Allgemein- und Viszeralchirurgie	13
2.1.1	Diagnostische Grundlagen	13
2.1.2	Mikrobiologische Diagnostik	16
2.2	Stellenwert von Biomarkern – klassische Marker und neuere Entwicklungen	27
2.2.1	Das „Biomarker“-Konzept	27
2.2.2	Grundkonzept von Infektion, Sepsis und Inflammation	29
2.2.3	Sepsis und Modelle der Immunantwort	29
2.2.4	Klinisch etablierte Biomarker in Infektion und Sepsis	31
2.2.5	Genetische und biochemische Personalisierung	35
	Literatur	35

2.1 Mikrobiologie für die Allgemein- und Viszeralchirurgie

Marianne Abele-Horn

2.1.1 Diagnostische Grundlagen

Die fachgerechte mikrobiologische Infektionsdiagnostik ist nicht nur die Grundlage für eine

M. Abele-Horn (✉)
München, Deutschland

M. Kaufmann
Elbe Klinikum Stade, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Stade, Deutschland
E-Mail: markus.kaufmann@elbeklinken.de

B. Stinner
Elbe Klinikum Stade, Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Stade, Deutschland
E-Mail: Benno.Stinner@elbeklinken.de

zielgerichtete individuelle antimikrobielle Therapie, sondern auch die Basis für die Infektionsüberwachung und -statistik. Sie ist ein unverzichtbares Instrument für die Prävention von Krankenhausinfektionen und ermöglicht gezielte Maßnahmen zur Unterbrechung von Infektionsketten.

Ziel des mikrobiologischen Laboratoriums ist es, bei Patienten mit Verdacht auf eine Infektionserkrankung oder Infektion möglichst schnell den relevanten Erreger (Bakterien, Pilze, Parasiten oder Viren) und dessen Empfindlichkeit gegenüber Antiinfektiva zu diagnostizieren, um eine individuell auf den Patienten abgestimmte antimikrobielle Therapie durchzuführen. Ohne angemessene Diagnostik ist es häufig schwierig, Antiinfektiva adäquat einzusetzen.

Der Verdacht auf eine Infektion soll durch mikrobiologische Untersuchungen erhärtet bzw.

bestätigt werden. Dafür stehen zahlreiche Methoden zur Verfügung.

2.1.1.1 Mikroskopie

Durch die Färbung von speziell vorbereiteten Untersuchungsmaterialien ergeben sich v. a. bei hohen Keimzahlen rasch erste Hinweise auf eine Infektion. Auch wenn bei geringen Keimzahlen die Sensitivität begrenzt ist (Nachweisgrenze ca. 10^4 koloniebildende Einheiten/ml [KbE/ml]), hat die Mikroskopie trotz molekularer Verfahren eine zentrale diagnostische Bedeutung. So kann durch ein mikroskopisches Präparat schnell (innerhalb von 30 min) beurteilt werden, ob Bakterien in einem Untersuchungsmaterial (z. B. Liquor) vorhanden sind und wenn ja, welche (grampositive oder gramnegative) und wie viele.

2.1.1.2 Kulturelle Anzucht (Goldstandard)

Kulturelle Anzucht ermöglicht die Isolierung von Krankheitserregern, die speziesspezifische Identifizierung von Bakterien und Pilzen sowie vor allem die Empfindlichkeitsbestimmung der Isolate gegenüber Antiinfektiva, was die Voraussetzung für eine erregerspezifische antiinfektive Therapie ist. Die auf Stoffwechselreaktionen beruhenden Verfahren zur Identifizierung von Bakterien und mancher Pilze wurden weitgehend durch eine massenspektrometrische Analyse der Erregereiweiße abgelöst (matrixassistierte Laser-Desorption/Ionisation [MALDI] und Flugzeitanalyse [Time off Light, TOF], sog. MALDI-TOF-Verfahren). Dieses Verfahren hat die Zeit bis zur Erregerdiagnose um mindestens 24 h verkürzt.

2.1.1.3 Molekularbiologische Verfahren

Molekularbiologische Verfahren gelten als weitere Möglichkeit des Erregernachweises, die vor allem auf der Vermehrung von Nukleinsäuren basieren (Nukleinsäure-Amplifikationstechniken [NAT], Polymerase-Kettenreaktion [PCR]). Sie haben in den letzten Jahren sehr an Bedeutung gewonnen. Die eingesetzten PCR-Methoden dienen (a) dem spezifischen Nachweis eines Erregers (z. B. Nachweis von MRSA aus Screeningproben), (b) dem Nachweis von Genen

für Virulenzfaktoren wie z. B. Panton-Valentin-Leukozidin (PVL)-Toxin von *S. aureus* oder (c) zur Überprüfung, ob überhaupt eine bakterielle Infektion vorliegt (z. B. universelle PCR aus Liquor bei Meningitis). Molekularbiologische Identifizierungsverfahren sind auch dann noch möglich, wenn der Erreger durch die antibiotische Therapie bereits abgetötet und somit nicht mehr kultivierbar ist.

Zur Verfügung stehen die konventionelle PCR, einschließlich quantitative Real-Time PCR (RT-PCR) und Multiplex-PCR. Die Multiplex-PCR weist in einem Reaktionsatz verschiedene Erreger nach (Einsatz mehrerer Primerpaare); sie ist aber weniger sensitiv als die RT-PCR oder die konventionelle PCR.

2.1.1.4 Sequenzierung

PCR-Amplifikate lassen sich bis zur Speziesebene sequenzieren. Bei der 16 S-rDNA-Sequenzierung wird z. B. der 16 S-rDNA-Bereich von Bakterien sequenziert. Die 16 S-Untereinheit bakterieller Ribosomen beinhaltet hochkonservierte (bei fast allen Bakterien identische Sequenzen) und variable speziesspezifische Bereiche. Mit verschiedenen Verfahren ermittelt man die Abfolge der Basen im DNA-Amplifikat; nach Vergleich mit den Datenbanken führt dies zur Erregeridentifikation. Die Sequenzdaten können auch zur genotypischen Resistenzbestimmung in der Virologie (HSV, HIV) oder in der Bakteriologie (*vanA*-, *vanB*-Resistenzgene bei vancomycinresistenten Enterokokken [VRE]) eingesetzt oder zum Nachweis von Infektketten (Typisierung von MRSA-Stämmen) herangezogen werden, z. B. mittels MLST (Multilocus Sequence Typing).

2.1.1.5 Serologische Verfahren

Bei manchen Infektionen (z. B. Borreliose oder Syphilis) lassen sich die Erreger nicht oder nicht zeitnah anzüchten. Die Infektion kann hier zum einen indirekt über den Nachweis der spezifischen vom Patienten gebildeten Antikörper geführt werden. Zur Sicherung der Diagnose ist immer eine zweite Untersuchung im Abstand von 10–14 Tagen obligat. In manchen Fällen, wie z. B. bei Verdacht auf Infektionen mit

Aspergillus spp. oder darmpathogenen Erregern, ist auch der hochsensitive Nachweis von Erregerbestandteilen (Antigenen) im Serum oder Stuhl wegweisend.

2.1.1.6 Empfindlichkeitsbestimmung gegenüber Bakterien

Zur Therapie von Bakterieninfektionen muss die Empfindlichkeit der Erreger gegen Antibiotika bekannt sein oder im Labor ermittelt werden.

Dafür stehen in der Routinediagnostik die MHK-Bestimmung mittels Bouillonverdünnung (Goldstandard) oder der Agardiffusionstest zur Verfügung. Alle Methoden sind zeitaufwendig. Die Wachstumsdauer der zu testenden Bakterien liegt etwa bei 18–24 h; die Bestimmung der MHK dauert mind. 6 h, die Agardiffusion mind. 12–16 h.

Die Empfindlichkeitsprüfung und die Interpretation der Messgrößen (MHK-Werte oder Hemmhofgrößen bei Agardiffusion) erfolgen in Deutschland vorwiegend nach dem Regelwerk des EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) oder seltener nach dem Regelwerk des CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). In Deutschland müssen bei der Testung nach EUCAST auch die Empfehlungen des Nationalen Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitees (NAK) berücksichtigt werden. Je nach Hemmhofgröße oder MHK-Werten ist das Ergebnis der Resistenzbestimmung sensibel (S), sensibel bei erhöhter Exposition (I) (früher intermediär) oder resistent (R).

Die Kategorie „I“ wurde über lange Zeit in der Klinik als „halbresistent“ oder resistent bewertet. In der Interpretation von Hygienebefunden, bei der Meldepflicht gegenüber dem Gesundheitsamt zu bestimmten Erregern sowie in vielen Resistenzstatistiken wurde „I“ bisher gleichfalls wie „R“ bewertet. Daher hat die EUCAST die Kategorien „S“ und „I“ zur Bewertung der Ergebnisse von Resistenztestungen neu definiert. Hiermit wird eine gezieltere Therapiesteuerung möglich, da zur Therapie bestimmter Erreger eine erhöhte Antibiotikadosierung erforderlich ist, auf die nun direkt im Antibiogramm mit dem Buchstaben „I“ hingewiesen wird. „I“ ist somit als „S“ mit Dosierungsempfehlung

zu verstehen und kann helfen, insbesondere Unterdosierungen zu vermeiden. Bei einigen Spezies wird darüber hinaus – bei unveränderter Empfindlichkeit – ein wirksames Antibiotikum in Zukunft nicht mehr als „S“, sondern als „I“ gekennzeichnet, um die Notwendigkeit einer hohen Dosis hervorzuheben (z. B. Ciprofloxacin bei *Pseudomonas aeruginosa*, d. h. nur Therapie mit Hochdosis 3 × 400 mg Ciprofloxacin i.v. oder 2 × 750 mg p.o.). „S“ und „I“ auf einem Befund bedeuten also: beide sind sensibel; der Unterschied besteht nur darin, dass bei „I“ eine höhere Dosierung, ein verkürztes Dosierungsintervall oder eine veränderte Verabreichungsform erreicht werden, z. B. von oraler zu intravenöser Gabe oder von intravenöser Kurzinfusion zu prolongierter Infusion.

Übersicht

Die neuen Definitionen nach EUCAST lauten wie folgt (EUCAST 2020):

- **Sensibel (S)**
Sensibel bei Standardexposition: Ein Mikroorganismus wird als sensibel bei Standardexposition* eingestuft, wenn eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen therapeutischen Erfolg bei Standarddosierung der Substanz besteht.
- **Sensibel bei erhöhter Exposition (I)**
Ein Mikroorganismus wird als sensibel bei erhöhter Exposition* kategorisiert, wenn eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen therapeutischen Erfolg gegen einen Infektionserreger besteht, sofern dieser einer höheren oder intensiveren Antibiotikaeinwirkung ausgesetzt wird, z. B. durch Erhöhung der Dosierung/geänderte Verabreichungsform oder durch Konzentrierung am Infektionsort.
- **Resistent (R)**
Ein Mikroorganismus wird als resistent eingestuft, wenn auch bei erhöhter Exposition eine hohe Wahrscheinlichkeit für ein therapeutisches Versagen besteht.