

1. Einleitung

Die enorme Entwicklung der diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten im Krankenhaus, wie die antibakterielle und zytostatische Chemotherapie, sowie Fortschritte im Bereich der Therapie von bösartigen Erkrankungen und der Transplantationsmedizin führten in den letzten Jahren zu einer deutlichen Reduktion der Letalität lebensbedrohlicher Erkrankungen. Gleichzeitig führten diese Fortschritte im medizinischen Bereich aber auch zu einer Zunahme intensivpflichtiger Patienten, verbunden mit einem höheren Risiko einer bakteriellen Kontamination, Kolonisation und einer steigenden Anzahl von nosokomialen Infektionen. Wenn auch deren vorherrschende Manifestationen (Pneumonien, Harnwegsinfekte, Septikämien, chirurgische Wundinfektionen) in ihrer Häufigkeit grundsätzlich stabil blieben, änderten und vervielfältigten sich doch die dafür verantwortlichen bakteriellen Spezies (80, 46). In der präantibiotischen Ära war im Boston City Hospital als Todesursache eine Infektion durch Bakterien nur in 8% der Fälle durch gram-negative Erreger bedingt. Die weitverbreitete Verfügbarkeit von Penicillinen in den 40er Jahren und die Einführung von Erythromycin, Tetracyclinen und Aminoglycosiden in den 50er Jahren leiteten die "Goldenen Jahre" der Antibiotika ein. Bereits 1965 war im Boston City Hospital die Rate der an einer Infektion mit gram-negativen Erregern verstorbenen Patienten auf 57% angestiegen, und das Problem von multiresistenten Erregern wurde erstmals erkannt (62).

Problematisch war hierbei nicht nur die zunehmende Frequenz der Infektionen, sondern auch die oft sehr limitierten Behandlungsmöglichkeiten, bedingt durch eine wachsende Anzahl multiresistenter, das heißt gegen mehr als eine Klasse von (Breitspektrum-) Antibiotika resistenter Erreger (17).

1.1 Nosokomiale Infektionen

Nosokomiale Infektionen sind Infektionen, die in einem zeitlichen und kausalen Zusammenhang mit einem Krankenhausaufenthalt stehen. Sie gehören zu den häufigsten Komplikationen, besonders bei Intensivpatienten und erhöhen maßgeblich die Gesamtmortalität dieser Risikogruppe. Die Gründe dafür sind meist nicht mangelnde Hygiene, sondern prädisponierende Grund- und Begleiterkrankungen. Weiterhin sind zahlreiche invasive diagnostische und therapeutische Maßnahmen mit dafür verantwortlich zu

machen, da sie durch das Einbringen von Bakterien der physiologisch endogenen Flora oder der Umgebung eine Besiedlung von normalerweise sterilen Körperbereichen ermöglichen. Gerade Intensivpatienten weisen eine Reihe von Faktoren auf, die sie für eine solche Infektion empfänglicher machen. Sowohl exogene als auch endogene Faktoren wie chronische Krankheiten, eine geschwächte Immunität, Mangelernährung, Tabak- und/oder Alkoholkonsum, vorherige Infektion und deren Therapie spielen bei diesen Patienten eine wichtige Rolle (58). Die meisten Krankenhausinfektionen entstehen daher, nach Hauer et al. (32), bei Intensivpatienten nicht exogen aus der Umgebungsflora, sondern werden durch körpereigene Bakterien verursacht. Voraussetzung dafür ist eine vorausgegangene Kolonisierung mit anschließender Vermehrung dieser Bakterien und eine Störung der Barrierefunktion der Schleimhäute.

Nach Schätzungen der SENIC (Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control) traten in den USA jährlich bei rund 37,7 Millionen Krankenhausaufnahmen mindestens 2,1 Millionen nosokomiale Infektionen auf, was annähernd 5,7 Infektionen je 100 Krankenhausaufnahmen ergibt (30). Diese waren mit der beträchtlichen Anzahl von 77.000 verstorbenen Patienten assoziiert (26). Vage Schätzungen der Anzahl von Verstorbenen, die in einem direkten Zusammenhang mit nosokomialen Infektionen stehen, gehen davon aus, dass diese in der Todesursachenstatistik unter den zehn häufigsten Todesursachen zu finden seien (30).

Große Kliniken weisen etwa einen Anteil von 10% Intensivbetten auf, auf die mehr als 25% aller nosokomialen Infektionen entfallen (7). Je nach Studie liegt die Rate der nosokomialen Infektionen auf Intensivstationen zwischen 7,8 und 38% (7, 18, 27, 30, 32, 56, 71, 93).

Nach Ergebnissen einer Studie der EPIC (European Prevalence of Infection in Intensive Care) lag der Anteil aller nosokomialen Infektionen in Europa bei 9,7%. Wurden die Patienten auf einer Intensivstation (ITS) behandelt, so lag die Infektionsrate mit durchschnittlich 20,6% mehr als doppelt so hoch. In dieser Studie, in der Daten von mehr als 10.000 Patienten aus 1417 Intensivstationen zusammengetragen wurden, war die Pneumonie mit 47% die häufigste nosokomiale Infektion. An zweiter Stelle folgte eine Infektion der tiefen Atemwege mit 18%. Harnwegsinfektionen und andere Infektionen lagen in dieser Studie in ihrer Häufigkeit hinter den Atemwegsinfektionen (93).

Des weiteren wurde herausgefunden, dass die Mortalität in Ländern mit höheren Raten an nosokomialen Infektionen auf Intensivstationen ebenfalls höher war (92). Intensivmedizinisch überwachte Patienten waren demnach einem größeren Risiko für eine solche Infektion ausgesetzt und sind bei diesen meist schwerkranken Patienten, sehr viel häufiger beobachtet worden als bei Patienten, die in anderen medizinischen Abteilungen stationär behandelt wurden. Durch die höchste Mortalitätsrate auf Intensivstationen ist diese Patientengruppe, die einer intensivmedizinischen Behandlung bedarf, einem doppelten Risiko ausgesetzt: Eine nosokomiale Infektion zu bekommen und zu sterben (7, 18, 26, 92, 93).

Daten des "National Nosocomial Infections Surveillance" (NNIS) Systems in den USA mit 181.993 ITS-Patienten von 112 Intensivstationen ergaben eine Anzahl an nosokomialen Infektionen von 14.177 (7,8%). Dabei nahmen die Harnwegsinfekte mit 31% den ersten Platz in der Häufigkeitsverteilung, vor den Pneumonien mit 27% und den primären Blutinfektionen mit 19%, ein. Auf Infektionen anderer Organe entfielen demnach nur 23% aller nosokomialen Infektionen dieser Studie (71).

Die im Auftrag des Bundesgesundheitsministeriums durchgeführte NIDEP-Studie (NIDEP: Nosokomiale Infektion in Deutschland - Erfassung und Prävention) ergab für die Bundesrepublik Deutschland im Jahre 1994 eine mehr als doppelt so hohe Anzahl an nosokomialen Infektionen, im Vergleich zu den Daten des NNIS. Auf 89 Intensivstationen hatten 78 von 515 Patienten (15,3%) mindestens eine nosokomiale Infektion. Die Pneumonie war die am häufigsten in Erscheinung getretene nosokomiale Infektion (5,8% aller Intensivpatienten und 38,5% aller nosokomialen Infektionen auf der ITS), danach folgte die Tracheobronchitis. Damit stellten in dieser Studie die Atemwegsinfektionen über 50% der nosokomialen Infektionen dar (32). Infektionen der Atemwege sind im Allgemeinen sicher eines der größten Probleme im Krankenhaus (76). Die Pneumonie ist die häufigste zum Tode führende Infektion in den westlichen Industrieländern und steht in der Todesursachenstatistik an fünfter bzw. sechster Stelle. Weltweit sterben laut WHO etwa drei bis vier Millionen Menschen pro Jahr an einer tiefen Atemwegsinfektion.

Schätzungen über Frequenzen von nosokomialen Infektionen in der Bundesrepublik Deutschland beliefen sich auf etwa 800.000 Fälle pro Jahr. Davon entfielen im Mittel 15% (120.000) auf nosokomiale Pneumonien. Von diesen verstarben mindestens 25%, was etwa 30.000 Todesfällen entsprach (57). Weiterhin stellt deren Diagnostik den behandelnden Arzt

oft vor eine große Herausforderung. Patienten im Krankenhaus und vor allem auf Intensivstationen haben in ihrem Oropharynx ein überwiegend gram-negatives Keimspektrum in hoher Dichte. Erreger von nosokomialen Infektionen rekrutieren sich oft eben aus diesem Keimspektrum. Das Hauptproblem liegt also häufig nicht im Nachweis von Bakterien überhaupt, sondern vielmehr darin, die für nosokomiale Pneumonien tatsächlich ätiologisch relevanten Erreger zu isolieren (76). Eng korreliert mit dem Auftreten von nosokomialen Infektionen war die Liegezeit auf der Intensivstation. Weiterhin war eine signifikante Korrelation zwischen der Prävalenzrate von ITS-assoziierten Infektionen und der Mortalitätsrate zu beobachten (71). Nosokomiale Infektionen, die v.a. durch multiresistente Erreger verursacht werden, sind aber nicht nur für die betroffenen Patienten wegen des oft tödlichen Ausgangs von großer Bedeutung. Zu beachten sind auch die enormen Kosten, die sich durch die Behandlung einer solchen Infektion ergeben. Neben einer längeren Krankenhausaufenthaltsdauer, die an sich schon hohe Kosten verursacht, sind die erforderlichen Lohnfortzahlungen, Pflegekosten sowie die im privaten Bereich der Patienten zusätzlich anfallenden Kosten bemerkenswert.

Die weltweiten Kosten für Kontrolle und Behandlung von Infektionen, die durch antibiotikaresistente Erreger verursacht werden, beliefen sich nach Schätzungen zwischen 100 Millionen und 30 Billionen US \$ jährlich. Eingeschlossen waren hierbei auch die Kosten für die Entwicklung neuer Antibiotika (46, 50).

1.2 *Stenotrophomonas maltophilia* (SMA)

Stenotrophomonas maltophilia (Stenos, griech.: Schmal, eng; trophos, griech.: Der Nährende; monas, griech.: Eine Einheit; malt, alt-engl.: Malz; philos, griech.: Freund).

Stenotrophomonas: Die sich von wenig Substraten ernährende Einheit und ***maltophilia***: Ein Freund von Malz.

Stenotrophomonas maltophilia ist ein gram-negatives, obligat aerobes, 0,5-1,5 µm langes Stäbchen-Bakterium, dessen Bedeutung als opportunistischer Keim vor allem bei nosokomialen Infektionen eine zunehmende Bedeutung erfährt. Betroffen sind besonders multi-morbide und immunsupprimierte schwerkranke Patienten im intensivmedizinischen Bereich.

Stenotrophomonas maltophilia findet sich aber keinesfalls ausschließlich im Krankenhaus. Vielmehr handelt es sich um einen ubiquitär in der Natur, vorzugsweise im feuchten Milieu (Gewässer, Boden, Tiere, Pflanzen), sowie häufig in der kommensalen Flora des Menschen vorkommenden Keim (2, 16, 80, 91). Als Kontaminationskeim wurde er auch in der Nahrung, in Softeis-Maschinen, in Luftbefeuchtern, in Hämodialyseflüssigkeit, in Infusionslösungen zur parenteralen Ernährung, in Aerosollösungen, in antiseptischen Lösungen, wie Chlorhexidin oder quaternären Ammoniumbasen, identifiziert (17, 80). Die Mehrheit der *Stenotrophomonas*-Stämme sind charakterisiert durch ihre Resistenz gegen viele der modernen Breitspektrum-Antibiotika, inklusive der der Carbapenem-Klasse (35).

Das Spektrum an Nährsubstraten ist beschränkt. Von 145 geprüften Substanzen können nur 23 zum Wachstum verwendet werden (17, 80).

Lange Jahre bestand Uneinigkeit im taxonomischen Status dieses Bakteriums. Die jetzige Klassifikation als *Stenotrophomonas maltophilia* wurde 1993 von Palleroni und Bradbury (68) vorgeschlagen. Erstmals dokumentiert wurde diese Art von Abstammung 1943 von J.L. Edwards, die er aus Pleuraflüssigkeit isoliert hatte und als „Bakterium bookeri“ beschrieb (36).

1958 wurde von Hugh und Ryschenkow das Bakterium aus einem oropharyngealen Abstrich eines Patienten mit einem oralen Karzinom isoliert und *Pseudomonas maltophilia* genannt (36, 37, 38).

Durch Hugh und Ryschenkow wurden auch *Pseudomonas melanogena*, 1963 aus japanischen Reishülsen isoliert (54) und Stämme von *Alcaligenes faecalis*, die von Ulrich und Needham (86) beschrieben wurden, als *Pseudomonas maltophilia* reklassifiziert.

Die später eingesetzte Technik der DNA-rRNA-Hybridisierung enthüllte die Anwesenheit von fünf rRNA-homologen Gruppen der Spezies *Pseudomonas*, wie sie damals klassifiziert wurden. Es zeigte sich, dass die rRNA-Cistrons der *Pseudomonas maltophilia*-Stämme ähnlicher dem von drei *Xanthomonas*-Stämmen waren, als denen der Gattung *Pseudomonas*.

Diese Informationen nutzten Swings (82) und seine Mitarbeiter, um eine Reklassifizierung in die Spezies *Xanthomonas maltophilia* vorzuschlagen. Sie benutzten eine Reihe weiterer Untersuchungen um ihre Vermutung zu stützen. Aber auch diese vorgeschlagene

Reklassifizierung traf nicht auf internationalen Zuspruch. Es waren unter anderem unterschiedliche Schmelztemperaturen für verschiedene Stämme der *Xanthomonas* von Swings und seinen Mitarbeitern genutzt worden. Erst mit Hilfe einer *Xanthomonas*-spezifischen PCR-Technik mit einer 16 SrDNA-Sequenz als Primer konnte festgestellt werden, dass *Xanthomonaden* in Anwesenheit eines einzelnen 480-bp PCR Fragments wiedererkannt wurden, *Xanthomonas maltophilia*-Stämme jedoch zusätzliche PCR-Fragmente produzieren (59).

Die Klassifizierung von *Pseudomonas maltophilia* und *Xanthomonas* Spezies waren also zeitweise irrtümlich unter demselben Gattungsnamen *Xanthomonas* erfolgt, obwohl sich die beiden Gattungen grundsätzlich unterschieden. Abschließend wurde 1993 eine neue Art geschaffen: *Stenotrophomonas maltophilia* (68). *Stenotrophomonas maltophilia* ist das einzige Mitglied der Spezies *Stenotrophomonas*. Ein zweiter Stamm *Stenotrophomonas africana*, der 1997 von Drancourt und seinen Mitarbeitern beschrieben wurde, ist biochemisch praktisch identisch mit *Stenotrophomonas maltophilia*, assimiliert jedoch *cis*-Aconitat nicht (19).

Wurde *Stenotrophomonas maltophilia* noch vor einigen Jahren als ein wenig virulentes, fakultativ selten Infektionen hervorrufendes Bakterium beschrieben, hat es sich heute zu einem gefürchteten Krankenhauskeim entwickelt. Das Spektrum der klinischen Manifestationen, welches mit ihm assoziiert sind, scheint immer größer zu werden. Dennoch sind die Risikofaktoren für eine Kolonisierung oder Infektion, die Mechanismen des Erwerbs von Antibiotikaresistenzen, sowie die Übertragungswege des Bakteriums selbst erst sehr unvollständig geklärt.

Weiterhin besteht derzeit noch immer Unklarheit über die Virulenzfaktoren; ebenso ist die Grenze zwischen Kolonisation und Infektion schwer zu definieren. Dies ist sicherlich mit dadurch bedingt, dass in älteren Studien Infektionen mit SMA nicht mit einer bedeutenden Mortalität oder Letalität assoziiert waren (25, 45, 80, 81, 91). So konnten Villarino et al. in ihrer Studie mit 106 Patienten, die auf der Intensivstation behandelt wurden und mit *Stenotrophomonas* infiziert oder kolonisiert waren, in keinem Fall den Tod von Patienten auf einen direkten Zusammenhang mit der SMA-Infektion zurückführen (91).