

5. Diskussion

5.1 Erregerspektrum auf der pneumologischen Intensivstation

Das Erregerspektrum auf medizinischen Intensivstationen unterschied sich in Abhängigkeit von den verschiedenen Studien. Oftmals ließ sich die Ätiologie einer nosokomialen Infektion gar nicht klären. Potgieter und seine Mitarbeiter fanden in nur 68% der Fälle einen ursächlichen Keim für die jeweilige nosokomiale Infektion (70). In der vorliegenden Studie waren in den bei Infektionsverdacht genommenen Proben, bei 65 von 111 erfassten Patienten Bakterien in relevanter Anzahl nachgewiesen worden. Dabei stellte *Pseudomonas aeruginosa* den häufigsten nachgewiesenen Keim dar. Dieser wurde bei fast einem Drittel der Patienten (29,2%) mit relevantem Keimnachweis isoliert. Weiterhin wurde *Staphylococcus aureus* als zweithäufigstes Bakterium isoliert. Dieses wurde in Proben von 17 Patienten (24,6%) nachgewiesen. *Stenotrophomonas maltophilia* stellte somit den dritthäufigsten nachgewiesenen Erreger dar und wurde bei 16 Patienten isoliert. Von allen auf der Intensivstation nachgewiesenen Bakterien waren 69,6% der Erreger gram-negativ.

Keine Beachtung fanden in dieser Studie diejenigen nosokomialen Infektionen, die nicht im Zusammenhang mit einem SMA-Nachweis standen. Es kann somit keine Angabe über die Art und die Häufigkeit von nosokomialen Infektionen gemacht werden, die durch andere Erreger verursacht wurden. Vergleiche mit anderen Studien können diesbezüglich somit nicht getroffen werden. Eine Aussage war hier lediglich über die absoluten Häufigkeiten einzelner Bakterien zu machen.

Diese deckten sich jedoch in größeren Bereichen mit denen anderer Studien. So ergaben die Ergebnisse einer fünfjährigen multizentrischen Studie durch das NNIS-System (71) in den Vereinigten Staaten von Amerika, dass *Pseudomonas aeruginosa* mit 21% am häufigsten für nosokomiale Pneumonien und mit 10%, an vierter Stelle, für nosokomiale Harnwegsinfektionen verantwortlich gemacht wurde.

Ebenso nahm *Staphylococcus aureus* als ursächlicher Keim für nosokomiale Infektionen eine sehr wichtige Rolle ein. Dieser war als zweithäufigster Keim für 20% aller Pneumonien und für 13% aller primären Blutinfektionen verantwortlich. In der eigenen Studie war dieser Keim bei 17 Patienten am zweithäufigsten nachgewiesen worden. Bei fünf dieser 17 Patienten war *Staphylococcus aureus* methicillin-resistent (29,4%). Damit lag die eigene

Studienpopulation mit dem MRSA-Anteil über dem von der NNIS beschriebenen Anteil von 17% im Jahre 1989 (75).

Koagulase-negative Staphylokokken, die in der eigenen Studie als vierthäufigster Erreger bei 18,5% aller Patienten mit Keimnachweis nachgewiesen worden waren, nahmen in der Studie des NNIS den ersten Platz mit 36% bei den primären Blutinfektionen ein. Sie waren in dieser Studie für 43% aller kardio-vaskulären Infektionen verantwortlich gemacht worden.

Klebsiella pneumoniae wurde in der eigenen Studie als fünft häufigster Erreger überhaupt nachgewiesen. In der NNIS-Studie war er mit 8% der vierthäufigste Erreger einer nosokomialen Pneumonie und der fünft häufigste Erreger von Harnwegsinfektionen (71). Bemerkenswert ist jedoch, dass *Stenotrophomonas maltophilia*, welcher in der vorliegenden Studie als dritthäufigster Erreger isoliert wurde, in der NNIS-Studie in keinem Fall als Erreger einer nosokomialen Infektion identifiziert wurde.

Die NIDEP-Studie (32), die die Prävalenz nosokomialer Infektionen bundesweit untersuchte und auch die EPIC-Studie (93) fanden ebenfalls in keinem Fall eine durch SMA hervorgerufene nosokomiale Infektion. Zitiert wurden diese Studien jedoch um die Quantität anderer Erreger für nosokomiale Infektion mit denen der eigenen Studie vergleichen zu können. Die sonstigen Erreger, die in diesen beiden Studien nachgewiesen wurden, waren in der Häufigkeit ihres Auftretens denen der eigenen Studie sehr ähnlich. So fanden sich als häufigste Erreger einer nosokomialen Infektion *Pseudomonas aeruginosa* (16%/ 29%), Enterokokken (14,8%), *Staphylococcus aureus* (30%/12,3%) und Koagulase-negative Staphylokokken (19%).

Die EPIC (European Prevalence of Infection in Intensive Care)-Studie, die 1992 eine 24h-Prävalenz mit 10.038 Patienten aus 14 europäischen Ländern durchführte, kam zu dem Ergebnis, dass die Rate an nosokomialen Infektionen auf Intensivstationen im Mittel 21% und damit mehr als doppelt so hoch wie auf peripheren Stationen war (92, 93). Die Bundesrepublik Deutschland lag in dieser Studie mit etwa 17% unter dem Durchschnitt. Jedoch war, mit Ausnahme der Schweiz, in allen Ländern die Rate der auf Intensivstationen erworbenen nosokomialen Infektionen höher, als die auf anderen Stationen (92, 93). Dabei spielte auch die Größe der ITS eine entscheidende Rolle. Hatte die ITS fünf oder weniger

Betten, so waren die Patienten einem geringeren Risiko für eine solche Infektion ausgesetzt als Patienten, die auf einer ITS mit elf oder mehr Betten behandelt wurden.

Hanberger et al. (31) isolierten *Stenotrophomonas maltophilia* als neunthäufigsten gram-negativen Erreger überhaupt und Jones (46) konnte SMA als achthäufigsten Erreger einer Pneumonie nachweisen; in der vorliegenden Studie fand sich SMA als zweithäufigster gram-negativer Erreger.

Nach Itokazu et al. war SMA in 3,7% für nosokomiale Infektionen verantwortlich, also auch sehr viel seltener als in der vorliegenden Studie (43).

In einer anderen Studie waren als Verursacher einer nosokomialen Pneumonie mit über 60% bakterielle Erreger unter Führung von *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella species* und anderen gram-negativen Bakterien verantwortlich gemacht worden (57).

In der eigenen Studie war die Erfassung aller Bakterien für eine quantitative Aussage von SMA-Nachweisen notwendig. Jedoch war durch eine, in der eigenen Studie nicht durchgeführte Erfassung der durch andere Erreger verursachten nosokomialen Infektionen, ein Vergleich mit anderen Studien diesbezüglich nicht möglich.

Das von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) Anfang der 90iger Jahre entwickelte und in der vorliegenden Studie zur Erfassung der mikrobiologischen Daten benutzte Programm gehörte ursprünglich zu einem international angelegten Surveillance-Projekt zur Erfassung antibiotikaresistenter Bakterien. Es wird mittlerweile jedoch fast nicht mehr benutzt. Der besondere Vorteil von WHONET wäre die Erfassung von infektionsepidemiologischen Rohdaten, die einen internationalen Vergleich und dessen Auswertung zuließen.

5.2 Epidemiologie von *Stenotrophomonas maltophilia*

Stenotrophomonas maltophilia hat viele Jahre auf einen Platz mit einer eindeutigen taxonomischen Klassifizierung warten müssen (68). Die aktuelle Bezeichnung *Stenotrophomonas maltophilia* wird erst seit 1993 verwendet.

Die Kontamination von Patienten kann direkt, zum Beispiel durch die oben genannten Quellen erfolgen oder aber durch manuelle Übertragung. Dabei kann sich eine Kolonisierung der Haut (Wunde), Schleimhäute (im Tracheobronchialbereich) oder auch von Körperflüssigkeiten (zum Beispiel Blut) entwickeln. Die Arbeitsgruppe um Denton berichtete, dass Patienten Träger von SMA werden und diese mit dem Stuhl ausscheiden können. In einer kleinen Gruppe von untersuchten Patienten mit hämatologischen Neoplasien wurde eine SMA-Stuhl-Ausscheidungsrate von 33% beobachtet (17).

Gardner et al. veröffentlichten 1970 eine Arbeit, in der spekuliert wurde, dass eine SMA-Infektion nur im Synergismus mit anderen Bakterien möglich sei (25). Dieses wurde jedoch durch spätere Studien widerlegt (16, 17, 39, 56, 61, 64).

Inzwischen steht außer Zweifel, dass SMA invasive Infektionen verursachen kann (17). Obwohl SMA dabei im wesentlichen als nosokomialer Keim betrachtet wird (62, 78), sind auch ambulant erworbene Kolonisierungen oder Infektionen beschrieben worden. Heath und Currie untersuchten 18 *Stenotrophomonas*-Patienten in Bezug auf die Herkunft von SMA. Es fanden sich in 22% ambulant erworbene SMA-Infektionen. Dabei wurden diese nur als ambulant erworben gewertet, wenn die Patienten innerhalb der letzten sechs Wochen vor der Diagnosestellung nicht stationär behandelt worden waren (33). In einer Untersuchung an 63 Patienten mit *Stenotrophomonas*-Nachweis wurde von Laing und seinen Mitarbeitern ausgewertet, dass fast ein Viertel der Patienten ambulant infiziert bzw. kolonisiert wurden. (55). Morrison et al. fanden in ihrer Studie mit 99 SMA-Patienten nur zwei Patienten (2%), die den Keim ambulant erworben hatten (64). Eine ähnlich niedrige Anzahl von ambulant erworbenen SMA-Infektionen beschrieben Gardner et al. In ihrer Studie mit 36 SMA-Patienten hatten nur 3% den Keim ambulant erworben (25). Die eigenen Studienpatienten hatten mit einer Ausnahme den Keim nosokomial erworben (6,3%).

5.2.1 SMA-Häufigkeit und klinische Manifestation

SMA gehört nicht zu den führenden Erregern nosokomialer Pneumonien (93) und war 1992 nach A'Court (1) für nur 5% der nosokomialen Pneumonien verantwortlich. Dabei litten diese Patienten zum großen Teil an Erkrankungen wie Bronchopneumopathien, Bronchiektasen, endobronchialen Obstruktionen (COPD), Kyphoskoliose oder zystischer Fibrose.

In der eigenen Studie war SMA der dritthäufigste nosokomiale Erreger. Bei 16 von insgesamt 65 Patienten mit relevantem Keimnachweis wurde er identifiziert und verursachte zehn purulente Bronchitiden; davon acht bei COPD, sowie zwei Pneumonien. Vier Patienten hatten keine SMA-Infektion, sie waren nur kolonisiert. Damit lag der Anteil der SMA-Infektionen aller Patienten mit signifikantem SMA-Nachweis (mit 75%) höher, als derjenige Anteil Infizierter bei Gopalakrishnan et al. (28) mit 42,7% und der Arbeitsgruppe um Elting (21) mit 48,6%.

Ibrahim et al. (41) kamen in ihrer ITS-Studie zu anderen Ergebnissen: Sie stellten fest, dass SMA als Erreger einer "Late-Onset"-nosokomialen Pneumonie als dritthäufigster Erreger (11,4%), nach *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus* gefunden wurde.

Eine ähnliche Studie von Kollef et al. (53) identifizierte SMA als Erreger an achter Stelle der beatmungsassoziierten "Late-Onset" Pneumonien. Eine andere amerikanische Arbeitsgruppe untersuchte mehr als 15000 Isolate von Patienten mit nosokomialer Pneumonie. Sie zeigte, dass SMA für 3% dieser Infektionen verantwortlich war (34).

Die durch SMA hervorgerufenen nosokomialen Infektionen haben seit den 80er Jahren quantitativ eine zunehmende Bedeutung erlangt. Mehrere Studien konnten belegen, dass die Inzidenz von SMA-Infektionen und SMA-Kolonisationen angestiegen ist (20, 62, 64, 90). So verdoppelte sich die Inzidenz von infektiösen SMA-Episoden von 7,1 auf 14,1 Episoden pro 10.000 Patienten zwischen 1981 und 1984 in der Universitätsklinik von Virginia (64). In der Mayo-Klinik stieg sie von 12,8 im Jahr 1984 auf 37,7 pro 10.000 Patienten im Jahr 1987 an (62). Am M.D. Anderson Cancer Center in Houston, Texas stieg die Inzidenz der von SMA verursachten Infektionen von zwei Episoden pro 10.000 Krankenhausaufnahmen im Jahre 1972 auf acht im Jahre 1984. Im Jahre 1993 war SMA der vierthäufigste gram-negative Erreger, der im Labor dieser Institution isoliert wurde (20, 90). Eine statistisch signifikant erhöhte mittlere monatliche Rate an SMA-Infektionen und/oder Kolonisationen fand sich auch in einem 470 Betten umfassenden Krankenhaus in Salt Lake City, Utah. Hier stieg die mittlere monatliche Rate der Infektionen/Kolonisationen von 7,4 pro 1000 Patiententage (von Januar bis Dezember 1987) auf 18,3 (von Januar 1988 bis Februar 1989) an (91).

Die klinischen Manifestationen von SMA-Infektion scheinen ein immer breiteres Spektrum anzunehmen. Bislang wurden die folgenden klinischen Manifestationen beschrieben:

Bronchiale Superinfektion, Pneumonie (16, 25, 42, 77, 89), Bakteriämie, Hautinfektionen, Wundinfektion, Harnwegsinfektion (90), Peritonitis, Meningitis (65, 69), Mastoiditis, Endokarditis, Perikarditis, Epididymitis (81), Bursitis, gastrointestinale Infektionen sowie Knocheninfektionen (16, 25, 81). Weiterhin wurde über okuläre Infektionen wie Konjunktivitis und Entzündungen der Nasennebenhöhlen berichtet (81).

Dabei zeigten bei hospitalisierten Patienten am häufigsten die tracheobronchialen Luftwege positive SMA-Kulturen (50- 93% der SMA-Kulturen) (28, 33, 55, 64, 88, 91). Zumeist handelte es sich um eine Kolonisierung (33, 55, 91); die Infektionen der Luftwege gehörten damit sicherlich zu den häufigsten Infektionen, waren jedoch im allgemeinen eine Komplikation einer vorausgegangenen Kolonisierung (91). In einer Studie von Kaul et al. stellte die respiratorische Kolonisation mit SMA sogar einen signifikanten Risikofaktor für den späteren Erwerb und eine durch *Acinetobacter baumannii* hervorgerufene Infektion dar (48).

Eine Studie mit 45 SMA Patienten von Villarino et al. zeigte bei 93% der Infizierten zumindest eine Mitbeteiligung des Respirationstraktes (91).

In der eigenen Studie wurde SMA mit 63,9% am häufigsten aus Bronchialsekret isoliert, zusätzlich in 16,4% aus Sputum und in 5% aus bronchoalveolären Lavagen. Somit war in dieser Studie der Respirationstrakt, wie auch in anderen Studien, der häufigste Nachweisort von SMA. Ein Grund hierfür dürfte das spezielle Patientengut in der Lungenklinik sein.

Schaumann et al. (77) fanden in nur 7,1% aller seiner SMA-Fälle eine Kolonisierung, die übrigen Patienten hatten eine Infektion. Hier zeigte sich, dass die klinischen Manifestationen einer solchen Infektion in fast der Hälfte der Fälle den Respirationstrakt betrafen. Allerdings waren in der eigenen Studie prozentual mehr Patienten (25%) kolonisiert als in dieser Studie.

Blot et al. kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass die Prävalenz einer Kolonisierung mit gram-negativen Bakterien mit der Länge des intensivstationären Aufenthaltes anstieg. Die Wahrscheinlichkeit einer Kolonisierung lag nach einem dreitägigen ITS-Aufenthalt bei 24% (6).

Es war nicht adäquat möglich, einen detaillierten Vergleich der bisherigen Studien über Häufigkeiten von *Stenotrophomonas* vorzunehmen. Die unterschiedlichen Arten von Krankenstationen, verbunden mit einer unterschiedlichen Zusammensetzung des

Patientengutes, aber auch unterschiedlich verwendete Kriterien, eine SMA-Infektion zu definieren und unterschiedliche statistische Methoden der Datenauswertung sind nur einige der Schwierigkeiten einen einheitlichen Vergleich durchzuführen.

5.2.2 Disponierende Faktoren

Die SMA-Patienten der eigenen Studie waren mit durchschnittlich 60,9 Jahren älter als die in einigen anderen Studien; diese wiesen ein mittleres Alter von 42-52 Jahren auf (21, 61, 88, 91). Lediglich bei den Arbeitsgruppen um Gopalakrishnan und Schaumann fanden sich mit im Mittel 62,4 und 60 Jahren noch ältere Patienten (28, 77). Der mittlere APACHE II Wert der eigenen Patienten, lag mit 16,3 über dem in anderen Studien mit einem Punktwert von neun bis 15 beschriebenen Punktwert (88, 91). Wie von Hurr et al. (40) aufgezeigt, eignete sich dieser Wert jedoch nicht, um eine Voraussage über die Wahrscheinlichkeit für eine nosokomiale Infektion vorzunehmen. Ein erhöhter APACHE II-Score war in seiner Studie nicht mit einem signifikant höheren Risiko für eine Infektion bzw. Kolonisation mit SMA verbunden.

Ebenfalls häufiger als in anderen Untersuchungen waren in der vorliegenden Studie männliche Patienten mit 87,5% wesentlich öfter betroffen als weibliche Patienten. Jedoch gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen. Andere Studien wiesen einen prozentualen Anteil von 38,6- 55% männlicher SMA-Patienten auf (21, 28, 61, 88, 89, 91).

Die Dauer des Aufenthaltes auf der ITS unmittelbar vor der positiven SMA-Kultur war in der eigenen Studie mit durchschnittlich 11,8 Tagen kürzer, als die von anderen Autoren mit 13,6-22,6 Tagen beschriebene Liegedauer (28, 91).

5.2.2.1 Grunderkrankungen als Risikofaktor

Begünstigende schwerwiegende Grunderkrankungen für eine nosokomiale SMA-Infektion sind oft hämatologische, aber auch nicht-hämatologische maligne Erkrankungen, chronische pulmonale Leiden, wie COPD, Bronchiektasen, endobronchiale Obstruktionen und zystische Fibrose, sowie kardiovaskuläre Leiden (2, 55, 88, 89).

Weiterhin wurden eine immunsuppressive Therapie nach Organtransplantationen, Dialysepflichtigkeit, i.v. -Drogenabhängigkeit und eine HIV-Infektion als prädisponierende Faktoren beschrieben (16, 55, 64, 65).

Einige Autoren stuften die Behandlung mit Glukokortikoiden ebenfalls als Risikofaktor ein (64, 65, 88). Elting et al. beschrieben als wichtigsten einzelnen Risikofaktor ein kompromittiertes Immunsystem (21).

Die eigenen Ergebnisse bestätigten im wesentlichen dieses Risikoprofil für eine SMA-Infektion. Eine COPD trat als statistisch signifikanteste Grunderkrankung für eine SMA-Infektion in Erscheinung und stellte in der vorliegenden Studie für das Erlangen einer SMA-Infektion/Kolonisation somit die risikoreichste Grunderkrankung dar. Es wiesen 14, der insgesamt 16 (87,5%) SMA-Patienten eine COPD auf. Sowohl in der univariaten Analyse, als auch in dem multivariaten Verfahren zur Identifikation unabhängiger Risikofaktoren, stellte sich eine COPD als statistisch signifikant heraus. Andere Studien wiesen eine Rate an COPD-Patienten von 19,7- 48% auf (28, 55, 64). Der hohe Anteil an COPD-Patienten der vorliegenden Studie -im Vergleich zu anderen Studien- war unter anderem mit dem dominierenden speziellen Patientengut der untersuchten ITS zu erklären. Weiterhin stellte sich die Existenz eines Lungenemphysems als signifikant heraus. Ein Lungenemphysem wurde in anderen Studien als einzelner Risikofaktor nicht aufgeführt; jedoch wurden pulmonale Leiden allgemein als Risikofaktor identifiziert (55,88). Es ist als Endstadium vieler pulmonaler Erkrankungen anzusehen und sollte als einzelner Risikofaktor nicht überbewertet werden, zumal die COPD schon als Risikofaktor identifiziert wurde.

Aus diesem Grunde sollten präventive Maßnahmen bei diesen Patienten besonders konsequent erfolgen.

5.2.2.2 Aufnahme auf eine Intensivstation als Risikofaktor

Die Aufnahme auf eine Intensivstation wurde von Laing et al. als ein besonderer Risikofaktor für eine SMA-Infektion hervorgehoben (55). Auch andere Studien konnten die Aufnahme auf eine Intensivstation als einen, mit einem signifikant höheren Risiko verbundenen Faktor, assoziieren (33, 91).

Die eigene Studie wurde nur mit Intensivpatienten durchgeführt, deshalb muss sie offen lassen, ob Patienten von anderen Stationen eventuell einem gleich hohen Risiko speziell für eine SMA-Infektion ausgesetzt sind. Jedoch wurde die Studie 1997 ins Leben gerufen, weil man feststellte, dass in Proben von Patienten auf der Intensivstation seit 1994 zunehmend häufiger *Stenotrophomonas maltophilia* nachgewiesen wurde. Zusätzlich waren in diesen Jahren aber auch andere Stationen des Studienkrankenhauses von einer steigenden Anzahl an *Stenotrophomonas*-Nachweisen betroffen.

5.2.2.3 Dauer des Krankenhausaufenthaltes als Risikofaktor

Die Rate der nosokomialen Infektionen korreliert eng mit der Dauer des intensivstationären Aufenthaltes (13, 18, 23, 85, 93). Nach einer großen fünfjährigen Studie mit Daten, die durch das NNIS-System zusammengetragen wurden, stieg die Rate von nosokomialen Infektionen signifikant mit der Länge der Liegedauer auf der Intensivstation an (71). Nach Vincent et al. waren Patienten der EPIC-Studie auf Intensivstationen nach 21 Tagen einem 33-fach höheren Risiko für eine nosokomiale Infektion ausgesetzt als Patienten, die eine vergleichsweise kurze Aufenthaltsdauer von 1-2 Tagen aufwiesen (93). Andererseits wurde der stationäre Krankenhausaufenthalt durch eine nosokomiale Infektion, gleich welcher Art, verlängert (12).

Eine lange Verweildauer wurde von mehreren Autoren auch als einer der wichtigsten Risikofaktoren für eine Infektion mit SMA beschrieben (21, 55, 89). Legras et al. leiteten daraus die Hypothese ab, dass die Dauer des ITS-Aufenthaltes möglicherweise ein indirekter Indikator für den Schweregrad der Erkrankung (intrinsic riskfactor) und einem vermehrten Risiko für invasive Maßnahmen (extrinsic riskfactor) darstellt (56). Sowohl die Existenz schwerer Grunderkrankungen als auch eine damit oftmals verbundene verlängerte Krankenhausaufenthaltsdauer galten als unabhängige Risikofaktoren für eine nosokomiale Infektion bzw. Kolonisation mit *Stenotrophomonas maltophilia*.

Auch in der eigenen Studie war die Aufenthaltsdauer bei den *Stenotrophomonas*-Patienten in der univariaten Analyse signifikant länger als bei den Kontroll-Patienten. Die Patienten mit SMA-Nachweis lagen im Mittel mehr als viermal so lange auf der ITS wie die Kontrollen (50,9±28,1 Tage, Median: 49 Tage vs. 12,1±11,7 Tage, Median: 8,0 Tage). Die Länge des Aufenthaltes wurde zusätzlich in einem multivariaten Verfahren als signifikant errechnet und

wurde damit zusammen mit einer COPD als Grunderkrankung und einer Vortherapie mit Carbapenemen als unabhängiger Risikofaktor bestimmt.

Einerseits muss natürlich beachtet werden, dass eine nosokomiale Infektion den intensivstationären Aufenthalt verlängert (13, 18, 23, 93). Andererseits erfolgte der Nachweis von SMA im Mittel erst nach 11,4 Tagen, so dass die längere Liegedauer der SMA-Patienten nicht ausschließlich auf diese Infektion zurückgeführt werden konnte. Es war vielmehr anzunehmen, dass die verlängerte Liegedauer von mehreren Faktoren abhängig ist; dabei ist die Schwere der Grunderkrankung ein sicher mit daran beteiligter Faktor.

Weiterhin muss erwähnt werden, dass bei 3 der SMA-Patienten der Keimnachweis bereits am ersten Tag erfolgte, weil diese den Keim auf anderen Stationen nosokomial erworben hatten. Es ließ sich bei diesen 3 Patienten der exakte Nachweistag nicht feststellen, jedoch lagen sie vor der Aufnahme auf die Intensivstation im Mittel bereits 14 Tage auf einer anderen Station, so dass auch bei ihnen eine längere Liegedauer vor dem SMA-Nachweis festgestellt werden konnte. Auszuschließen war jedoch nach den Ergebnissen der Studie nicht, dass vor allem bei schweren Grunderkrankungen und antibiotischer Vorbehandlung auch früher mit einer SMA-Infektion zu rechnen ist.

5.2.2.4 Invasive Maßnahmen als Risikofaktor

Die invasive Beatmung stellt den größten Risikofaktor für eine Kolonisierung des Respirationstraktes, vor allem des Oropharynx und der Trachea mit der daraus resultierenden Gefahr einer Infektion dar (44, 45). Bei beatmeten Patienten spielte das intensiv kolonisierte Keimreservoir oberhalb des Tubus-Cuffs im Hypopharynx eine wichtige Rolle. Aus diesem Reservoir gelangten kontinuierlich Bakterien in die tiefen Atemwege. In Abhängigkeit der Dauer des Krankenhausaufenthaltes veränderte sich die Mundflora von einem überwiegenden Spektrum gram-positiver zu einem Spektrum gram-negativer Bakterien (45). Johanson et al. (44) beschrieben bei Patienten einer medizinischen Intensivstation mit respiratorischen Erkrankungen in 76% eine Kolonisation mit gram-negativen Bakterien.

Betroffen waren vor allem Patienten mit Koma, trachealer Intubation, Azidose, Hypotension, Azotämie und entweder Leukozytose oder Leukopenie.

Diese gram-negative Kolonisierung war signifikant höher als bei Patienten mit anderen Diagnosen (40%). Etwa 50% der kolonisierten Patienten war bereits nach dem ersten Tag besiedelt. Drei Viertel dieser früh kolonisierten Patienten blieb auch auf Dauer kolonisiert. Dies führte der Autor auf einen Pool von Patienten zurück, die in besonderem Maße für eine Kolonisierung empfänglich sind. In dieser Studie war die Kolonisation offenbar ein wesentlicher pathogenetischer Faktor für die nosokomiale respiratorische Infektion; 23% der kolonisierten Patienten entwickelten eine solche Infektion, von den nicht-kolonisierten Patienten waren es dagegen nur 3,3% (44).

Als gut belegte Risikofaktoren für eine SMA-Infektion sind unter anderem eine invasive maschinelle Beatmung und eine Tracheotomie beschrieben worden (17, 21, 33, 53, 55, 64, 85, 88, 91).

Blot und seine Mitarbeiter haben in ihrer Studie den Zusammenhang zwischen mechanischer Beatmung und der Kolonisation mit gram-negativen Bakterien untersucht. Dabei war eine mechanische Beatmung mit einer signifikanten Steigerung der Wahrscheinlichkeit einer Kolonisation assoziiert. Vor allem die orale und die anale Kolonisation stellten sich als signifikant heraus. Die Anzahl an kolonisierten Patienten korrelierte dabei mit der Anzahl an Beatmungstagen. Nach einer Dauer von fünf Beatmungstagen lag die Wahrscheinlichkeit, einen nicht-kolonisierten Trachealabstrich entnehmen zu können bei 78%. Nach 15 Beatmungstagen war die Wahrscheinlichkeit, einen negativen, d.h. nicht-kolonisierten Trachealabstrich zu bekommen, bereits auf unter 50% gesunken (6).

Von den eigenen 16 SMA-Patienten mussten 14 maschinell beatmet werden, elf von ihnen hatten ein Tracheostoma. In der univariaten Analyse erhielten die Fälle signifikant häufiger eine invasive Beatmung. Es waren zum Zeitpunkt des Nachweises alle elf Patienten bereits tracheotomiert bzw. maschinell beatmet, so dass keiner dieser Patienten erst aufgrund der Infektion beatmet werden musste. Durch die signifikante Häufung konnten daher die invasive Beatmung und die Tracheotomie als Risikofaktor angesehen werden, und die Ergebnisse anderer Autoren konnten durch die eigene Studie bestätigt werden. Da die invasive maschinelle Beatmung zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung einer nosokomialen Pneumonie gehört, sollte eine möglichst kurze Beatmungsdauer angestrebt werden (13). Eine Methode dieses Ziel zu erreichen ist es, die Intubation nach Möglichkeit überhaupt zu vermeiden und eine nicht-invasive Beatmung durchzuführen. Eine Reduktion

der Rate an nosokomialen Pneumonien durch nicht-invasive Beatmung wurde in mehreren Studien eindrucksvoll belegt (4, 23, 51, 67). Die nicht-invasive Beatmung ist möglicherweise ein Ansatz zur Reduktion von Infektionen, allerdings kommen für diese Form der Beatmung nur wenige Patienten in Betracht (27).

Girou et al. (27), Fagon et al. (22) und auch Antonelli et al. (4) fanden eine signifikante Reduktion von nosokomialen Infektionen, wenn die Patienten nicht-invasiv beatmet wurden, im Vergleich zu invasiv beatmeten Patienten.

In einem Vergleich mit anderen Untersuchungen bezüglich der Beatmungsdauer sind die eigenen SMA-Studienpatienten mit durchschnittlich 43 Beatmungstagen (vs. 22,7 Tagen bei den Kontrollen) sehr viel länger beatmet worden, als die SMA-Patienten bei Gopalakrishnan et al. (28) mit 11,8 Tagen, VanCouwenberghe et al. (88) mit 12,5 Tagen, Villarino et al. (91) mit 11,5 Tagen und Maningo und Watanakunakorn mit 19 Tagen (61). Die vorliegende Studie konnte nicht ausschließen, dass die längere Beatmungsdauer auch auf die Infektion zurückzuführen war. Daher konnte die Länge der Beatmung nicht bedingungslos als Risikofaktor angesehen werden.

Weitere potentielle Auslöser waren invasive Maßnahmen, wie kontaminierte zentrale Venenkatheter (10), nasogastrale Sonden und Harnblasenkatheter, Vernebler und Inhalationsgeräte, Wasserreservoir für die Sauerstoffanfeuchtung und Beatmungsschläuche (20, 21, 27, 65, 71).

Bei den eigenen Ergebnissen erwiesen sich das Vorhandensein eines zentralen Venenkatheters und einer nasogastralen Sonde in der univariaten Analyse als potentielle Risikofaktoren. Weiterhin ergab die univariate Analyse die Anwesenheit eines Harnblasenkatheters als signifikanten Faktor. Es muss jedoch angemerkt werden, dass eine SMA-Infektion in keinem Fall zu einem Harnwegsinfekt geführt hat. Daher konnte zumindest in dieser Studie, das Vorhandensein eines Harnblasenkatheters nur als indirekter Hinweis auf die Stärke der Erkrankung der Patienten gewertet werden. Von anderen Autoren durchgeführte Studien beinhalteten zumindest einen Teil von SMA-bedingten Harnwegsinfektionen (90).

Die Tatsache, dass SMA die Tendenz zur Adhäsion an Kunststoffe, Glas und sogar Teflon hat (47, 49), könnte zumindest teilweise erklären, warum sich der Keim häufig bei Patienten mit invasiven, medizinischen Instrumenten findet.

Ferner galten kontaminierte Hände des medizinischen Personals als relevante Gefahr für die horizontale Übertragung des Erregers zwischen den Patienten (88, 91).

5.2.2.5 Antibiotika als Risikofaktor

Die Erfassung der antibiotischen Therapie diente in der vorliegenden Studie der Identifikation eines potentiellen Risikofaktors für eine Kolonisation oder Infektion mit SMA. Dazu wurden die Antibiotika in ihren Gruppen erfasst und auch in diesen ausgewertet. Eine Auflistung der einzelnen Antibiotika in ihrer jeweiligen Gruppe wurde zur Quantifizierung erfasst. In der Studie wurden 68 von 111 Patienten (61,3%) antibiotisch behandelt. Ergebnisse der EPIC-Studie zeigten, dass 62,3% aller Patienten am Studientag mindestens mit einem Antibiotikum behandelt wurden. Somit sind die Zahlen der eigenen Studie der EPIC-Studie sehr ähnlich. Allerdings handelte es sich um eine Prävalenzstudie mit einer Eintages- Prävalenz und die eigene Studie gibt absolute Zahlen über den Zeitraum von einem Jahr wieder.

Eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien bezüglich der generellen antibiotischen Therapie auf der Intensivstation erschien in diesem Fall wenig sinnvoll und auch nicht möglich, da in anderen Krankenhäusern, ebenso wie im Studien-Krankenhaus nach jeweiliger Resistenztestung antibiotisch behandelt wird.

Bei der Identifizierung einzelner Antibiotikagruppen - als mögliche Risikofaktoren für eine SMA-Kolonisation oder -Infektion- wurde der antibiotische Verbrauch zwischen Fällen und Kontrollen unterschieden und statistisch ausgewertet.

Als Quelle von Infektionen im Krankenhaus ist zunächst die endogene Entstehung durch den Selektionsdruck von Antibiotika zu nennen (88). Nach einer Therapie mit Carbapenemen, gegen die SMA in der Regel resistent sind, aber auch nach einer länger andauernden Therapie mit Aminoglykosiden, Fluorchinolonen und Breitspektrum-Cephalosporinen kann eine SMA-Infektion folgen (9, 25, 55, 74, 85, 88).

Die Arbeitsgruppe um Trouillet (85) untersuchte 135 Episoden einer beatmungsassoziierten Pneumonie. 77 (57%) waren verursacht durch potentiell antibiotikaresistente Bakterien (methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* und SMA). Eine mindestens siebentägige Beatmung, eine vorherige Antibiotikatherapie, hierbei insbesondere der Gebrauch von Breitspektrum-Antibiotika, wie Drittgenerationscephalosporinen, Fluorchinolonen, Carbapenemen oder deren Kombinationen waren die wichtigsten Risikofaktoren für die endogene Entwicklung einer beatmungsassoziierten Pneumonie durch antibiotikaresistente Bakterien.

Nahezu alle Studien, die sich mit dem Risiko für eine Infektion bzw. Kolonisation beschäftigt haben kamen zu dem Ergebnis, dass eine vorherige antibiotische Therapie eng mit dem Auftreten von SMA verbunden war (20, 21, 55, 61, 65, 88, 91). Villarino et al. stellten in ihrer Studie fest, dass neben Imipenem auch Vancomycin ganz besonders das Auftreten von SMA begünstigte (91). In der eigenen Studie wurde eine, auf der Intensivstation in einem nur kurzen Zeitintervall vor dem Auftreten von *Stenotrophomonas* durchgeführte antibiotische Therapie, als signifikanter Faktor identifiziert. Jedoch war eine für den Zeitraum von vier Wochen vor der Aufnahme auf die ITS allgemeine antibiotische Vorbehandlung nicht bedeutsam.

Eine Studie von Elting et al. ergab, dass lediglich eine vorausgegangene Therapie mit Carbapenemen das Risiko für eine Infektion mit SMA erhöhte. Für alle anderen Breit-spektrum-Antibiotika konnte eine signifikante Erhöhung dieses Risikos jedoch nicht bestätigt werden. Bemerkenswert ist jedoch die in derselben Studie festgestellte, offensichtlich pro-tektive Wirkung von Trimethoprim/Sulfamethoxazol (TMP-SMX). In einer Kontrollgruppe erhielten 19% der Patienten TMP-SMX bei Beginn der Infektion, während nur 6% der Fälle mit TMP-SMX behandelt wurden. (21). Allerdings ist bisher keine Vergleichsstudie mit TMP-SMX in prophylaktischer Form veröffentlicht worden, die diese Ergebnisse bestätigen würden. Möglicherweise kann eine prophylaktische Anwendung dieses Antibiotikums das Risiko einer Kolonisierung durch SMA verringern, was auf die sehr gute Empfindlichkeit dieses Bakteriums gegenüber der Substanz zurückzuführen wäre. Es muss jedoch auch das hohe Risiko einer Resistenzentwicklung gegen TMP-SMX in Betracht gezogen werden, welche enorme therapeutische Probleme im Falle einer Infektion heraufbeschwören würde.

Wenn auch eine vorherige Therapie mit Präparaten aus der Carbapenem-Gruppe als Risikofaktor für eine Infektion/Kolonisation mit *Stenotrophomonas* beschrieben wurde, konnte dies jedoch nicht generell bestätigt werden (21). Maningo und Watanakunakorn konnten in der Veröffentlichung ihrer Studie mit 27 SMA-Patienten eine vorherige antibiotische Therapie als signifikanten Risikofaktor identifizieren: 25 von 27 Patienten waren antibiotisch vorbehandelt. Allerdings wurden von diesen 25 Patienten nur zwei mit einem Antibiotikum aus der Carbapenem-Klasse vorbehandelt (61). Ähnliche Ergebnisse sind von Hulisz et al. und auch von Gopalakrishnan et al. veröffentlicht worden. Zwar waren bei Hulisz et al. von den neun mit SMA infizierten Patienten alle mit mindestens einem Antibiotikum vorbehandelt worden, jedoch nur in einem Fall mit Imipenem. Bei der Arbeitsgruppe um Gopalakrishnan waren es 6,6% der SMA-Patienten (28, 39). Ebenfalls nicht signifikante Unterschiede einer vorherigen Carbapenem-Therapie fanden VanCouwenberghe et al. heraus. Mit Imipenem wurden zwar mehr Patienten der Fälle behandelt (odds ratio OR von 8.0), diese erreichten jedoch keine Signifikanz gegenüber den Kontrollen (88).

In der eigenen Studie waren Antibiotika der Carbapenem-Gruppe die einzigen, die sich als genereller Risikofaktor erwiesen. Sowohl eine Therapie vier Wochen vor, als auch auf der Intensivstation mit Carbapenemen, -zu einem potentiellen Risikofaktor zusammengefasst- war bei den Fällen signifikant häufiger als bei den Kontrollen. Allerdings erreichte der alleinige Einsatz von Carbapenemen -auf der Intensivstation- nach strengen Kriterien ($p < 0.05$) dieses Signifikanzniveau -im Vergleich zu der Carbapenem-Therapie vor Aufnahme auf die ITS- nicht. Die hier nur grenzwertig signifikante Assoziation mit dem Auftreten von SMA kam im wesentlichen durch die geringe Fallzahl zustande. Aufgrund des explorativen Charakters des multivariaten Modells bedarf es einer Bestätigung der Ergebnisse durch andere Zentren. Zusammenfassend kann jedoch gesagt werden, dass sowohl die Ergebnisse der eigenen Studie als auch die Ergebnisse anderer Studien bezüglich der Carbapenem-Therapie nur die Schlußfolgerung zulassen, den Carbapenem-Gebrauch soweit wie möglich einzuschränken.

Zusätzlich erwies sich die Therapie mit Chinolonen vor der ITS, jedoch nur in der Univarianzanalyse als statistisch signifikant. Ähnliche Ergebnisse fand auch die Arbeitsgruppe um VanCouwenberghe für Ciprofloxacin heraus (88). In dieser Studie wurden auch

die folgenden Chemotherapeutika im Zeitraum von 30 Tagen vor der SMA-Infektion signifikant häufiger bei den Fällen appliziert als bei den Kontrollen: Ampicillin, Gentamicin, Vancomycin, Metronidazol, Piperacillin, Cefotaxim, Ceftazidime und Tobramycin.

Die statistische Aussagekraft über die zu untersuchenden Risikofaktoren wurde in der vorliegenden Studie durch die ermittelte Fallzahl (16 Patienten mit relevantem SMA-Nachweis) nicht unerheblich beschränkt. Um die Aussagekraft einer solchen Studie auf ein größeres Patientenkontinuum anwenden zu können, bedarf es weiterer Studien.

Auch könnten Interventionsstudien zur Verminderung der Kolonisation bei Intensivpatienten, sowie die Überwachung von Risikopatienten hinsichtlich der prognostischen Wertigkeit von Kolonisation und Infektion mit dazu beitragen, Risikofaktoren zu minimieren und eine Infektion mit einem Risikokeim frühzeitig zu entdecken und zu behandeln.

In der univariaten Analyse fanden sich invasive Techniken auf der ITS und eine maschinelle Beatmung signifikant häufiger bei Patienten in der SMA-Gruppe. Nach Berechnungen durch das multivariate Verfahren traten jedoch die antibiotische Vortherapie, insbesondere mit Carbapenemen, die COPD als schwere Grunderkrankung und die Behandlungsdauer auf der ITS als wesentliche Risikofaktoren für eine SMA-Infektion hervor.

Wenn es auch in den meisten Kliniken Restriktionen bei der Therapie mit Antibiotika (v.a. mit Breitspektrum-Antibiotika) gibt und weiterhin landesweite Programme zur verantwortungsvollen Therapie mit eben diesen Medikamenten eingehalten werden, so ist jedoch festzustellen, dass Patienten auf Intensivstationen häufig mit verschiedenen Antibiotika vorbehandelt wurden. Das bedeutet, dass diese Patienten durch den Selektionsdruck häufiger mit Antibiotika-resistenten Bakterien infiziert werden (41). Allein ein verantwortungsvoller Gebrauch von Chemotherapeutika im Klinikbereich und vor allem auf Intensivstationen wird jedoch kaum in der Lage sein, die Verbreitung von multiresistenten Erregern zu verhindern und Infektionen zu minimieren. Auch im ambulanten Bereich sollten Antibiotikagaben eingeschränkt werden. Hier wurde nach Kollef et al. (52) häufig initial mit Breitspektrum-Antibiotika therapiert, diese waren aber nach Resistenztestungen des verantwortlichen Bakteriums selten abgesetzt und durch eine Therapie mit einem anderen, weniger Resistenzen erzeugenden Antibiotikum ersetzt worden. So ergaben sich auch im

ambulanten Bereich resistente Bakterien, die, wenn sie in die Klinik gelangten, eine Therapie zusätzlich erschwerten.

In ihrer Studie kam die Arbeitsgruppe um Kollef et al. (52) weiterhin zu dem Ergebnis, dass 169 (8,5%) ihrer 2000 Studien-Patienten initial eine inadäquate antibiotische Therapie während ihres intensivstationären Aufenthaltes erhielten. Geht man in dieser Studie nur von den 644 Patienten aus, deren entweder ambulant oder nosokomial erworbene Infektion antibiotisch behandelt wurde, stieg die Rate der antibiotisch inadäquat behandelten Patienten auf 25,8% an. Am häufigsten war diese falsche Behandlung bei denjenigen Patienten nachgewiesen worden, die im Anschluss an die Behandlung einer ambulant erworbenen Infektion, eine nosokomiale Infektion entwickelten. Der wichtigste unabhängige Risikofaktor für die Krankenhaus-Mortalität war die inadäquate antibiotische Behandlung. Von diesen Patienten starben 52,1%, wohingegen die Todesrate der Patienten ohne diesen Risikofaktor 23,3% betrug.

5.2.3 SMA-Therapie

Infektionen mit SMA stellen ein reales therapeutisches Problem dar. Die Antibiotikaresistenz dieses Bakteriums ist eine wichtige Determinante für das Überleben der Patienten auf einer Intensivstation. Sie führt im Falle einer inadäquaten antibiotischen Therapie, die definiert ist als Therapie mit geringer oder fehlender Aktivität gegen die identifizierten Krankheitserreger, zu erhöhten Kosten durch verlängerten ITS-Aufenthalt, verzögerter Besserung des Krankheitsbildes und zu erhöhter Letalität (50).

Bis auf zwei von Denton und Kerr (16) zitierte Artikel von Garcia-Rodriguez et al. und Vartivarian et al., fanden alle Autoren heraus, dass Trimethoprim-Sulfamethoxazol gegenüber den meisten SMA-Stämmen wirksam war (16, 24, 55, 65).

In der vorliegenden Studie konnte bei den 71 untersuchten Isolate eine Empfindlichkeit gegenüber diesem Antibiotikum von 72,9% festgestellt werden; behandelt wurden drei Patienten mit diesem Antibiotikum. Trotz der limitierten Behandlungsmöglichkeiten einer *Stenotrophomonas*-Infektion ließen sich doch aufgrund zahlreicher zu diesem Problem veröffentlichte Artikel generelle Konklusionen ableiten. Muder et al. (65) schlugen eine

Kombination von Cotrimoxazol mit Ticarcillin/Clavulansäure oder einem Breitspektrum-Cephalosporin vor, welche eine bessere Wirksamkeit erreichen soll als Trimethoprim/Sulfamethoxazol allein. Von den eigenen Patienten sind fünf der zwölf, mit SMA infizierten Patienten, mit Ticarcillin/Clavulansäure behandelt worden, jedoch nur in einem Fall zusätzlich mit Cefazidim.

Cotrimoxazol war zwar häufig wirksam und galt deshalb als Therapie der Wahl (21, 78, 89), jedoch waren hierbei Einschränkungen hinsichtlich der Toxizität und der Verträglichkeit, sowie der nur bakteriostatischen Aktivität zu beachten. Weiterhin wurden zunehmend Resistenzen von SMA gegenüber diesem Antibiotikum beschrieben (65, 84, 90).

Im Gegensatz dazu sind β -Laktam/ β -Laktamase-Inhibitor-Kombinationen wie Piperacillin/Tazobactam, Amoxicillin/Clavulansäure und Ampicillin/Sulbactam als wenig empfindlich gegenüber SMA beschrieben worden (8, 22). Ähnlich diesen Ergebnissen wurde unter den eigenen Stämmen in über 90% Resistenzen gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure festgestellt.

Neue Ansätze in der Therapie dieser häufig lebensbedrohlichen Infektion bieten Weiterentwicklungen neuerer Fluorchinolone. Eine aktuelle Studie von Weiss et al. (95) zeigte eine günstige MHK für Moxifloxacin, Trovafloxacin und insbesondere für Clinafloxacin (95% Wirksamkeit), mit letzterem ist in der eigenen Studie ein Patient antibiotisch therapiert worden.

Die hinsichtlich mehrerer Gesichtspunkte als problematisch und limitiert erwiesene Therapie einer SMA-Infektion erforderte nach Suilen et al. (80) konsequente Präventionsstrategien. Da spezifische präventive Maßnahmen zur Verhütung der Kolonisierung mit SMA durch Unkenntnis, besonders in Bezug auf die exakten Übertragungswege dieses Bakteriums noch nicht definiert werden konnten, sollten zumindest allgemeine Präventionsmaßnahmen gründlich angewendet und eingehalten werden.

Zu den nichtantimikrobiellen Präventionsstrategien einer nosokomialen Infektion durch antibiotikaresistente Bakterien gehören zunächst konsequente hygienische Maßnahmen des medizinischen Personals - die Händedesinfektion sei hier an erster Stelle genannt -, aber auch die Einhaltung von Sterilitätskriterien bei Einlage und Pflege invasiver Maßnahmen. Weiterhin sollten Breitspektrum-Antibiotika, die gegenüber *Stenotrophomonas maltophilia*

nicht aktiv sind, vor allem Carbapeneme vermieden oder zumindest die Expositionsdauer herabgesetzt werden.

5.2.4 Verlauf und Letalität

In der Literatur schwanken die Angaben zur Letalitätsrate einer SMA-Bakteriämie zwischen 14 und 69% (64, 65). Eine multizentrische Studie mit 91 SMA-bedingten Bakteriämie-Episoden von 1996 zeigte 14 Tage nach dem Bakteriämie-Nachweis eine Letalität von 25%, zusätzliche zwölf Patienten starben während ihres Krankenhausaufenthaltes später. Es ergab sich so eine Mortalität von insgesamt 38%, die im Zusammenhang mit einer SMA-Bakteriämie stand (65). Dabei fanden Muder und seine Mitarbeiter keinen signifikanten Unterschied der Mortalität unabhängig davon, ob die SMA-Bakteriämie monomikrobiell war oder sich weitere Bakterien im Blut fanden, jedoch war die Mortalität therapieabhängig. Patienten die mit TMP-SMX behandelt wurden, wiesen eine Mortalität von 24% auf, wohingegen Patienten, die diese Behandlung nicht erhielten, eine Mortalität von 34% aufwiesen. Mit einem Dritt-Generation-Cephalosporin behandelte Patienten hatten mit 10% eine niedrigere Mortalitätsrate als Patienten, die mit einem anderen Antibiotikum behandelt wurden. Deren Rate lag bei 40% (65).

Morrison et al. beschrieben eine signifikant ansteigende Mortalität unter SMA-Patienten, bei denen der Respirationstrakt mit involviert war (64). Kollef et al. berichteten, dass die Isolation eines „hoch-Risiko-Bakteriums“ wie *Stenotrophomonas* der wichtigste Prädiktor für die Mortalität der späten beatmungsassoziierten Pneumonie darstellte (53).

Heath und Currie fanden in ihrer Studie mit 18 SMA-Patienten insgesamt eine Mortalität von 33%, wobei jedoch nur ein Fall direkt auf eine SMA-Infektion zurückzuführen war (33).

In einer von Villarino et al. veröffentlichten Studie mit 45 SMA-Patienten konnte kein Sterbefall als direktes Resultat einer solchen Infektion identifiziert werden (91).

Eine andere Studie mit 27 SMA-Fällen wiederum verzeichnete eine Anzahl von zwölf (44,4%) an dieser Infektion gestorbenen Patienten (61). Eine ähnlich hohe Mortalitätsrate

finden Gopalakrishnan et al. in ihrer Studie; diese betrug unter den SMA-Patienten 41,3% (28). Eine noch höhere mit SMA assoziierte Mortalität fand sich mit 58% bei Vartivarian et al. (89).

In der vorliegenden Studie starben vier der 16 SMA-Fälle. Damit lag die eigene Rate mit 25% unter der von einigen Autoren mit über 40% beschriebenen Rate. Allerdings waren auch nur zwölf Patienten infiziert, so dass die Mortalität der Patienten mit SMA-Infektion 33,3% betrug.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Morbidität und auch die Letalität im Rahmen einer SMA-Infektion eine optimale und schnelle antibiotische Behandlung erfordern.

5.2.5 Resistenzlage und –änderung von SMA

Die Resistenz von SMA gegenüber einer Vielzahl von Antibiotika wird durch verschiedene Faktoren bestimmt. Das Bakterium beherbergt von Natur aus zwei induzierbare, chromosomale β -Laktamasen, L1 und L2. Davon hydrolysiert L1, eine Zink-abhängige Penicillinase Imipenem sowie andere Carbapeneme, zusätzlich Ampicillin und Cefotaxim. Weiterhin ist es schwach empfindlich auf β -Lactamase-Inhibitoren wie Sulbactam und Tazobactam, wird durch Clavulansäure jedoch nicht gehemmt (5). Dadurch ist SMA gegenüber solchen Antibiotika meist resistent (72, 73). Allerdings ergaben zwei andere Studien (35, 79), dass Meropenem geringfügig niedrigere MHK-Werte aufweist als Imipenem. Es wurde vermutet, dass eine vorherige Therapie mit Meropenem das Risiko für eine Infektion bzw. Kolonisation nicht in dem Maße erhöht wie Imipenem. Ein geeignetes Antibiotikum gegen SMA war es jedoch in keinem Fall. Die eigenen Ergebnisse stimmten in Bezug auf die Resistenz gegenüber Imipenem und Cefotaxim überein. Die eigenen untersuchten SMA-Stämme waren zu über 90% nicht empfindlich gegenüber diesen Antibiotika.

L2, eine Cephalosporinase, hydrolysiert nicht nur Cephalosporine sondern ist sogar gegenüber Penicillinen, wenn auch weit weniger effizient. Weiterhin hydrolysiert dieses Enzym Aztreonam sehr gut, und L2 ist gegenüber Clavulansäure und Sulbactam empfindlicher als gegenüber Tazobactam (73).

Zusätzlich ist die äußere Membran von SMA sehr wenig permeabel, welches zusammen mit der Wirkungsweise von L1 die hohe Antibiotikaresistenz größtenteils erklärt (72, 73, 80). Des weiteren erklärt sich die Resistenz von SMA gegenüber Aminoglykosiden durch Veränderungen in der Konformation der äußeren Membran, welche die Bindung oder Penetration dieser Antibiotika verhindern. Diese temperaturabhängigen Veränderungen sind nach dem jetzigen Wissensstand einmalig bei SMA und sind wichtig für das Verständnis von Resistenzmechanismen, welche nicht von enzymatischer Inaktivierung abhängen. Die eigenen SMA-Stämme zeigten zu über 90% Resistenzen gegenüber den Aminoglykosiden Gentamicin und Tobramycin. Es wurde jedoch bislang der Entwicklung von antibiotischen Resistenzen in vivo nur wenig Aufmerksamkeit geschenkt.

In einer Studie über den Verlust der antimikrobiellen Sensibilität aerober gram-negativer Bakterien bei wiederholter Isolation von Bakterien bei Intensivpatienten berichteten Manian et al., dass die Hälfte der zehn von ihnen untersuchten SMA-Isolate die Empfindlichkeit gegenüber mindestens einem Antibiotikum verlor. SMA stellte hier vor *Pseudomonas aeruginosa* (46%) den Keim mit dem größten Verlust an antibakterieller Empfindlichkeit dar (60).

Eine Schweizer Studie von Wust et al. (96) zur Antibiotika-Empfindlichkeit von gram-negativen Bakterien auf Intensivstationen kam zu dem Ergebnis, dass bei 10% der untersuchten Patienten mit Keimnachweis zu einem späteren Zeitpunkt resistenterer Bakterien der gleichen Spezies gefunden wurden. Bei 55% persistierten die gleichen Erreger über einen Zeitraum von drei bis 42 Tagen, ohne dass es zu einer Resistenzentwicklung kam. Bei weiteren 34% wurde ein Erregerwechsel zu anderen resistenteren Bakterien, v.a. *Pseudomonas aeruginosa*, *Flavobacterium meningosepticum*, *Stenotrophomonas maltophilia* und *Enterobacter cloacae* beobachtet.

In der eigenen Studie fanden sich in zwei Fällen Resistenzänderungen. Bei einem Patienten änderte sich die Resistenzlage gegenüber Piperacillin und Piperacillin/Tazobactam. Beim ersten Nachweis war SMA empfindlich gegenüber diesen Antibiotika, unter Therapie mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Tobramycin und Ceftazidime ließ sich jedoch bei späteren Nachweisen nur noch eine intermediäre Empfindlichkeit gegenüber SMA nachweisen. Die Empfindlichkeit von SMA des zweiten Patienten änderte sich für Amikacin, Ceftazidim und Ticarcillin/Clavulansäure. Dieser Patient war vor dem Auftreten von SMA mit Gentamicin

und Ceftazidim behandelt worden. Gegen Amikacin war der Keim beim ersten Nachweis intermediär empfindlich. Nach 16 Tagen war SMA unter einer Therapie mit Gentamicin, Ticarcilin/Clavulansäure und Ceftazidim dann resistent geworden. In diesem Zeitraum änderte sich die Resistenzlage für Ceftazidim und Ticarcillin/Clavulansäure. Gegen diese beiden Antibiotika war SMA zu Beginn noch voll empfindlich, später jedoch nur noch intermediär sensibel. Vergleiche diesbezüglich mit anderen Studien war aufgrund der geringen Fallzahl der eigenen Untersuchungen nicht möglich.

Studien, die sich mit der antibiotischen Therapie einer *Stenotrophomonas*-Infektion beschäftigten, kamen oft zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich der Sensibilität einzelner Antibiotika gegenüber SMA (9, 16, 17, 21, 24, 28, 35, 63, 77).

Die vorliegende Studie fand eine Empfindlichkeit von über 90% gegenüber SMA nur bei zwei der getesteten Antibiotika: Ticarcillin/Clavulansäure und Clinafloxacin.

Denton und Kerr verglichen in ihrem Artikel die Ergebnisse der Empfindlichkeitstestungen verschiedener Antibiotika gegenüber SMA von mehreren Autoren (16). Dabei stellten sie fest, dass Ticarcillin/Clavulansäure eine prozentuale Spannweite von 25- 96% Empfindlichkeit erreichte. Die von Maningo und Watanakunakorn untersuchten Isolate waren zu 92% empfindlich gegenüber Ticarcillin/Clavulansäure (61). Dabei lag dieses Ergebnis, ähnlich wie das der eigenen Testungen, im oberen Empfindlichkeitsbereich. In der Studie von Muder et al. zeigte Ticarcillin/Clavulansäure die beste in vitro-Empfindlichkeit mit 94% gegen SMA (65).

Eine über 50% liegende Empfindlichkeit konnte in der vorliegenden Studie für vier Antibiotika festgestellt werden: Ceftazidim, Cefepim, Trimethoprim/Sulfamethoxazol (TMP-SMX) und Doxycyclin. Die Studie von Muder et al. (65) ergab ähnliche Ergebnisse nur für Ceftazidim, die Empfindlichkeit von TMP-SMX lag mit 91% wesentlich höher als in der eigenen Studie (72,9%). Drei weitere Studien von Traub et al., Morrison et al. und Elting et al. wiesen ebenfalls eine deutlich höhere Empfindlichkeit von SMA gegenüber TMP-SMX mit 93,8%, 100% bzw. 89% auf (20, 64, 84).

Ein Vergleich der Empfindlichkeit des zweiten, in der vorliegenden Studie zu mehr als 90% sensibel getesteten Antibiotikums Clinafloxacin mit anderen Studien war nur eingeschränkt möglich, da dieses neue Fluorchinolon zum Zeitpunkt der Testungen sich noch in der

Erprobung befand und es nur zwei Veröffentlichungen bezüglich der Empfindlichkeit dieses Antibiotikums gegenüber SMA gab. Weiss et al. (95) verglichen 326 klinische SMA-Isolate in Bezug auf ihre Aktivität gegenüber neuen Chinolonen. Dabei fanden sie heraus, dass Chinolone der neueren Generation, wie Trovafloxacin, Moxifloxacin und auch Clinafloxacin eine signifikant bessere Aktivität gegenüber SMA zeigten als Ciprofloxacin und Levofloxacin. Die zweite Studie von Laing et al. (55) fand innerhalb von 80 untersuchten Isolaten eine Empfindlichkeit von 96% gegenüber SMA.

Über die Resistenzen von SMA gegenüber älteren Chinolonen sind bisher einige Artikel veröffentlicht worden. Es wurde über schnelle Resistenzentwicklungen durch Mutationen der äußeren Membranproteine berichtet (97). Die Resistenzlage gegen ältere Fluorchinolone ist jedoch inkonstant (17). Nach Jones waren 1997 in einem groß angelegten antimikrobiellen Surveillance Programm in den USA 48,5% aller SMA-Stämme resistent gegen Ciprofloxacin (46).

Damit lag die eigene Studie mit 62,1% Resistenzen gegenüber Ciprofloxacin über diesen von Jones veröffentlichten Ergebnissen. Ebenfalls niedrigere Resistenzraten ergaben die Ergebnisse der großen SENTRY-Studie mit 842 *Stenotrophomonas*-Isolaten weltweit. Hierbei ergaben sich, abhängig von der geographischen Region, Resistenzen gegenüber Ciprofloxacin zwischen 21 und 53% (24).

Die aktuelle Situation ist umso beunruhigender, seitdem das Auftreten multiresistenter Stämme beobachtet wurde. Hierbei kamen auch solche mit Resistenz gegen Trimethoprim-Sulfamethoxazol vor, einem Präparat das üblicherweise zur Behandlung von SMA-Infektionen herangezogen wurde (80).

Es wurden nicht bei allen Testungen sämtliche Antibiotika getestet, daher sind die eigenen Ergebnisse kritisch zu beurteilen.

5.2.6 Genotypisierung der SMA-Isolate

Bei Isolaten mit unterschiedlichen Bandenmustern war eine Übertragung sehr unwahrscheinlich. Als identisch angesehene Bandenmuster machten eine Übertragung wahrscheinlich. Der Stamm A fand sich dreifach bei einem Patienten (Patient 1) der Studie

(Isolate Nr. 1, 3, 9), einem zweiten Patienten (Patient 2) der Studie (Isolat Nr. 4), sowie bei zwei Patienten vor Studienbeginn (Isolat Nr. 11 bei einem Patienten und die Isolate Nr. 16, 17 bei einem weiteren Patienten). Bei den Patienten mit den Isolaten 11, 16, 17 war eine direkte Übertragung wahrscheinlich, weil diese gleichzeitig auf der Intensivstation behandelt wurden. Der Nachweis des gleichen Stammes A über sechs Monate später bei Patient 1 der Studie, sowie bei Patient 2, über sechs weitere Monate später, konnte nicht durch eine direkte Übertragung erklärt werden.

Jedoch kann dieser Nachweis mehrerer identischer Erregerklone ein Hinweis darauf sein, dass der jeweilige Stamm in feuchtem Milieu persistiert hat oder über längere Zeit unschwellig weitergetragen worden war. Die Beantwortung dieser Frage muss die vorliegende Studie aber offen lassen.

Die Isolate des Stammes C (Patient 3 und Patient 4) und D (Patient 5 und Patient 6) wurden jeweils zweifach bei unterschiedlichen Patienten nachgewiesen, jedoch zu Zeitpunkten, die mehr als sechs Wochen auseinander lagen. Bei diesen Patienten ließ sich eine Übertragung nicht wirklich ausschließen. Der Aufenthalt auf der Intensivstation aber überschneidet sich zumindest bei den beiden Patienten (Patient 3 und Patient 4), bei denen die Genotypisierung den Nachweis desselben Stammes C ergab, um einige Tage. Ebenfalls zweifach wurden dem Stamm F zugehörig zwei Isolate genotypisiert (Isolate Nr. 12 und 13), die von zwei unterschiedlichen Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten vor Studienbeginn gewonnen worden waren. Auch hier betrug der zeitliche Rahmen aber nur wenige Wochen, so dass der Ausschluss einer direkten Übertragung auch hier nicht sicher möglich war. Weiterhin wurden bei der Genotypisierung der Isolate 2, 10, 14, 15 und 18 die Stämme B, E, I, J und K jeweils nur einmal nachgewiesen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Genotypisierung der zehn Isolate von acht in der Studie ausgewerteten Patienten, insgesamt fünf verschiedene Stämme ergab. Eine direkte Übertragung ließ sich ausschließen für Patienten, die gleichzeitig auf der ITS behandelt wurden und mit einem jeweils unterschiedlichen Stamm infiziert waren. Dieses traf auf die Patienten 1 und 7 sowie auf die Patienten 2 und 3 zu.

D'Agata (15) und seine Mitarbeiter kamen in ihrer Studie über Cephalosporin-resistente gram-negative Bakterien zu dem Ergebnis, dass bei 26% derjenigen Patienten, die länger als

drei Tage auf der Intensivstation verweilten, mindestens ein Ceftazidim-resistentes gram-negatives Stäbchen nachgewiesen werden konnte. Dieses war bei vorherigen Untersuchungen des gleichen Aufenthaltes noch nicht nachgewiesen worden. SMA fand sich unter diesen nachgewiesenen Bakterien am vierthäufigsten. Als Schlüssel-Risikofaktor wurde hierbei zwar eine vorherige Cefazolin-Therapie festgestellt, eine horizontale Übertragung konnte aber nicht ausgeschlossen werden. Allerdings wurden diese Isolate nicht genotypisiert.

Villarino und seine Mitarbeiter serotypisierten in ihrer Studie mit 45 SMA-Patienten 22 SMA-Isolate. Von diesen gehörten 19 (86%) demselben Serotyp an; lediglich die drei übrigen gehörten jeweils unterschiedlichen Serotypen an. Die Autoren schlossen aus der Abwesenheit eines epidemiologischen Anhaltspunktes für eine nachzuvollziehende bestimmte Quelle dieses SMA-Ausbruchs, aus den häufig SMA-positive getesteten Händen des ITS-Personals, aus den SMA-positiven Abklatschproben aus der Umgebung des Krankenhauses sowie aus den Ergebnissen der Serotypisierung dieser Isolate, dass die nosokomiale horizontale Übertragung als die wahrscheinlichste Ursache für diesen Ausbruch zu werten war. Villarino et al. betonten daher die enorme Wichtigkeit der Einhaltung der hygienischen Maßnahmen und hielten fest, dass diese Studie das Potential des ITS-Patienten als Reservoir von resistenten Mikroorganismen eindeutig demonstrierte (91).

Van Couwenberghe et al. kamen zu einem anderen Ergebnis in ihrer Studie. Diese Studie benutzte molekulare Techniken, welche aufzeigten, dass, obwohl auch horizontale SMA-Übertragungen von Patient zu Patient auftraten, die meisten Isolate wohl unabhängig voneinander erworben worden waren (87).

Laing et al. (55) untersuchten mittels PFGE 71 Isolate aus drei verschiedenen Krankenhäusern. Von diesen waren 52 in zwei Krankenhäusern alle unterschiedlich, so dass die Autoren eine nosokomiale Übertragung für sehr unwahrscheinlich hielten. Jedoch hatten die Isolate einer Intensivstation des dritten Krankenhauses alle ein identisches Profil, so dass eine Ausbreitung zwischen diesen sechs Patienten vermutet wurde oder eine gemeinsame Quelle für diese Infektionen vorhanden sein musste.

Eine Vielzahl von Typisierungsschemata wurden in den letzten Jahren mit dem Versuch entwickelt, die Epidemiologie von *Stenotrophomonas*-Infektionen zu erfassen. Die noch nicht allzu lange existierende Methode der Genotypisierung schien die Methode mit den besten

Ergebnissen zu sein. Verwendete Verfahren stellten dabei die PFGE (Pulsfeld-Gel-Elektrophorese), die RAPD-PCR (Random-Amplified-Polymorphic-DNA-PCR) sowie die REP-PCR (Repetitive-Element-PCR) dar. Andere molekulare Verfahren wie Ribotyping mit Restriktions-Endonukleasen können nach Marty (63) benutzt werden, um die Spezies zu unterteilen. Sie erlauben jedoch nur eine reduzierte Unterscheidung verglichen mit der PFGE. Chatelut fand keinen Unterschied im Ergebnis zwischen willkürlichen Primern (RAP-DNA) und ERIC-PCR. Beide hatten eine vergleichbare Reproduzierbarkeit, letztere konnte aber leichter ausgewertet werden. Diese Analyse wurde mit 38 SMA-Isolaten durchgeführt; neun davon waren nosokomiale erworbene Isolate einer Geburtsstation, 20 andere Isolate waren epidemiologisch nicht verwandt und die restlichen neun Isolate stammten von einem Patienten mit zystischer Fibrose. Beide Verfahren kamen zu dem Ergebnis, dass alle nosokomialen Episoden unabhängig voneinander waren (11).