

4. Ergebnisse

Im Studienzeitraum vom 1. Juli 1997 bis 30. Juni 1998 wurden insgesamt 273 Patienten auf die acht Betten umfassende pneumologisch-internistische Intensivstation der Lungenklinik - Heckeshorn aufgenommen. Von diesen 273 Patienten wurden 111 länger als fünf Tage auf der ITS behandelt und somit in die Studie eingeschlossen und deren Daten ausgewertet.

Es wurden 80 männliche (72,1%) und 31 weibliche (27,9%) Patienten in einem Alter von 15 bis 86 Jahren erfasst (mittleres Alter \pm SD: 58,0 \pm 13,3). Die am häufigsten zur Aufnahme führende Diagnose war eine Pneumonie (20,7%). Weiterhin wurden 19,8% der Patienten zur Beatmungseinstellung aufgenommen, 12,6% kamen mit einer infektexazerbierten COPD und bei weiteren 11,7% führte eine Respiratorische Insuffizienz/ Respiratorisches Versagen zu einer Aufnahme auf die Intensivstation. Die restlichen 35,2% kamen mit anderen Symptomen (zum Beispiel kardialer Dekompensation, Tuberkulose und Schlafapnoe-Syndrom). Bei 16 von 111 Patienten konnte ein signifikanter *Stenotrophomonas-maltophilia*-Nachweis festgestellt werden; diese Patienten wurden in der Studie als Fälle, die anderen 95 Patienten als Kontrollen ausgewertet.

Es wurden fünf Patienten in diesem Zeitraum erneut aufgenommen, eine weitere Patientin musste im Studienzeitraum dreimal intensivmedizinisch versorgt werden. Diese Patienten wurden jeweils getrennt in der Studie ausgewertet.

Abbildung 2 gibt einige ausgewählte Patientenzahlen wieder. Unter den 16 *Stenotrophomonas*-Patienten gab es einen Anteil von 75% Rauchern (12 Patienten), mit durchschnittlich 30 Packungsjahren. Die 95 Kontrollen wiesen einen Anteil von 60% Rauchern (57 Patienten) auf. Der Unterschied war nicht signifikant. Die Anzahl der Patienten, die vor der Aufnahme auf die Intensivstation stationär behandelt wurden, sowie die jeweilige Aufenthaltsdauer waren ebenfalls nicht signifikant (13 Patienten mit einer mittleren Aufenthaltsdauer von 18,9 Tagen vs. 61 Patienten mit einer mittleren Aufenthaltsdauer von 17,4 Krankenhaustagen vor dem ITS-Aufenthalt).

Der mittlere Apache II-Wert bei Aufnahme auf die ITS lag für alle 111 Patienten - bei einer Spannweite von 0 bis 23 - bei 12,2 Punkten. Es konnte aufgrund der Stichprobe kein signifikanter Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen nachgewiesen werden. Ebenso konnte im

Bezug auf das Alter und die Geschlechtsverteilung der beiden Gruppen statistisch kein Unterschied nachgewiesen werden.

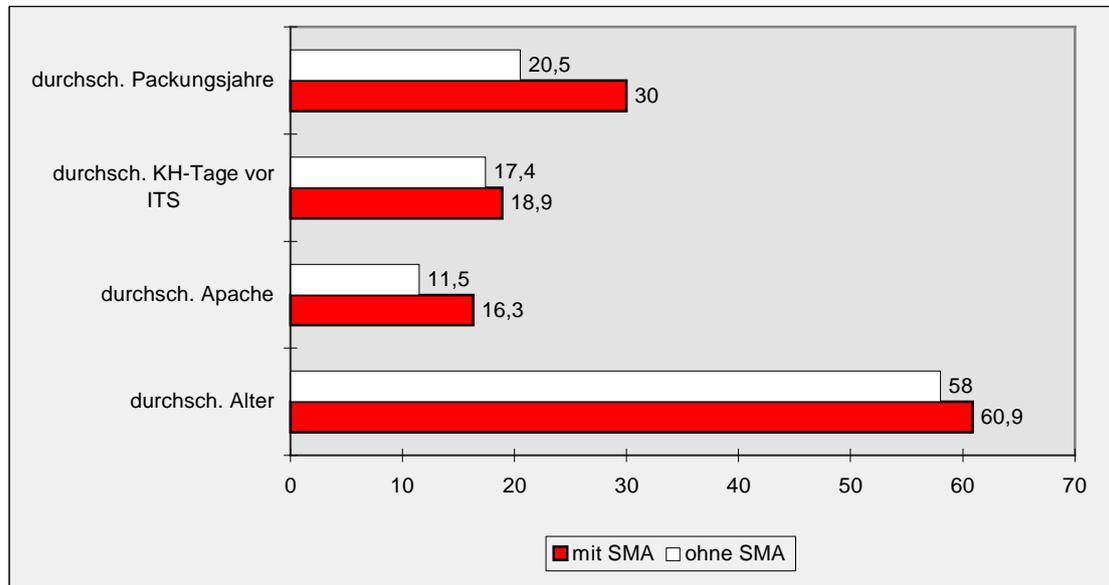


Abb. 2: Ausgewählte Patientenkennzahlen

4.1 Erregerspektrum auf der pneumologischen Intensivstation

Die Auswertung der mikrobiologischen Daten ergab bei insgesamt 65 Patienten einen relevanten Erregernachweis. Das sind 58,6 % aller in der Studie erfassten Patienten. Bei 49 Patienten (44,1 %) wurden verschiedene Bakterien aus einer oder mehreren Proben isoliert. In der Studie wurden 274 Proben ausgewertet.

Die Tabelle 2 stellt alle - während des Untersuchungszeitraumes - aus mikrobiologischen Untersuchungsmaterialien isolierten Bakterien dar. In der Tabelle wurden auch solche Bakterien berücksichtigt, die als Kolonisationskeime oder als Kontamination gedeutet wurden. Aus den 274 ausgewerteten Proben konnten insgesamt 390 Bakterien isoliert werden. Der Anteil gram-negativer Erreger betrug 69,6 %. Die rechte Spalte der Tabelle stellt den prozentualen Anteil an Patienten dar, bei denen der jeweilige Keim nachgewiesen werden konnte. Unter den 65 Patienten mit relevantem Erregernachweis konnte am häufigsten *Pseudomonas aeruginosa* isoliert werden (19 Patienten = 29,2%). Weiterhin konnten bei 17 Patienten (26,2%) *Staphylococcus aureus* (fünf davon waren MRSA) und bei 16 Patienten (24,6%) *Stenotrophomonas maltophilia* (SMA) isoliert werden. Das entsprach 14,4% aller in

der Studie erfassten Patienten. Damit stellte SMA den dritthäufigsten auf der Intensivstation isolierten Erreger dar.

Es wurden insgesamt bei 6 Patienten Pilze in untersuchten Proben gefunden. Bei zwei Patienten war in der vorliegenden Studie eine invasive Pilzinfektion diagnostiziert worden. Davon war eine durch Candida, die andere durch Aspergillen verursacht.

Die Erfassung von Pilzinfektionen konnte aber am Ende nicht mit in die statistischen Auswertungen einbezogen werden. Das Computerprogramm WHONET II ließ keine quantitative Abfrage der Erreger zu, die nicht auf Empfindlichkeiten gegenüber einzelnen Antimykotika/Antibiotika getestet worden waren. Die Daten der statistischen Analyse basierten jedoch auf den Daten des WHONET-Programms, so dass die Pilz-Nachweise gar nicht mehr in Erscheinung getreten sind und so auch nicht mit ausgewertet werden konnten.

Tabelle 2: Erregerspektrum auf der pneumologischen Intensivstation.

Nachgewiesener Keim*	Anzahl der Patienten	Anzahl der Isolate	Anteil der Patienten mit Keimnachweis in %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (-)	19	107	29,2
<i>Staphylococcus aureus</i> (+)	17	57	26,2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (-)	16	71	24,6
Koag. neg. Staphylokokken (+)	12	19	18,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (-)	10	30	15,4
<i>Enterococcus species n.n.d.</i> (+)	7	14	10,8
<i>Enterobacter cloacae</i> (-)	6	13	9,2
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (+)	6	8	9,2
<i>Citrobacter freundii</i> (-)	3	4	4,6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (+)	3	6	4,6
<i>Haemophilus influenzae</i> (-)	3	4	4,6
<i>Escherichia coli</i> (-)	3	7	4,6
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (-)	2	4	3,1
<i>Acinetobacter baumannii</i> (-)	2	3	3,1
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (+)	2	4	3,1
<i>Citrobacter koseri</i> (-)	2	3	3,1
<i>Klebsiella oxytoca</i> (-)	2	2	3,1
<i>Enterococcus faecalis</i> (+)	2	3	3,1
<i>Burkholderia cepacia</i> (-)	1	8	1,5
<i>Aeromonas species n.n.d.</i> (-)	1	2	1,5
<i>Acinetobacter species n.n.d.</i> (-)	1	2	1,5
Stäbchen n.n.d. (+)	1	3	1,5
Stäbchen n.n.d. (-)	1	1	1,5
<i>Proteus mirabilis</i> (-)	1	6	1,5
<i>Proteus vulgaris</i> (-)	1	2	1,5
<i>Morganella morganii</i> (-)	1	1	1,5
<i>Mycobacterium malmoense</i> (+)	1	1	1,5
<i>Haemophilus species n.n.d.</i> (-)	1	1	1,5
<i>Enterobacter sakazakii</i> (-)	1	1	1,5
<i>Enterobacter species n.n.d.</i> (-)	1	3	1,5
<i>Bacteroides species n.n.d.</i> (-)	1	1	1,5
<i>Moraxella catarrhalis</i> (-)	1	1	1,5
<i>Peptostreptococcus micros</i> (+)	1	1	1,5
<i>Staphylococcus hominis</i> (+)	1	1	1,5
<i>Serratia marcescens</i> (-)	1	1	1,5
<i>Streptococcus species n.n.d.</i> (+)	1	1	1,5

* gram-negativ = (-), gram-positiv = (+) n.n.d. = nicht näher differenziert

Die aus den Patientenproben gewonnenen Bakterien verursachten bei 25 Patienten eine purulente Bronchitis und in zehn Fällen eine nosokomiale Pneumonie. Bei weiteren zehn Patienten konnten Erreger aus Blutkulturen angezüchtet werden. Eine Katheter-assoziierte Infektion hatten acht Patienten, bei einem Patienten wurde eine nosokomiale Harnwegsinfektion diagnostiziert.

4.2 Antibiotische Therapie

Es wurde der tägliche Antibiotikaverbrauch mit der Dosis für jeden einzelnen Patienten registriert. Bei den Patienten, die einen *Stenotrophomonas-maltophilia*-Nachweis hatten, wurde die antibiotische Therapie bis zum Tag des Nachweises erfasst, bei allen anderen Patienten sind die Antibiotikagaben über den gesamten Zeitraum des Aufenthaltes fortlaufend dokumentiert worden. Ziel dieser Unterscheidung war die Klärung, ob eine bestimmte antibiotische Therapie ein signifikant höheres Risiko für eine *Stenotrophomonas*-Infektion bzw.-Kolonisation darstellte. Dabei wurden die einzelnen Chemotherapeutika in ihre Gruppen aufgeteilt. Alle getesteten bzw. verabreichten Antibiotika sind in ihren zugehörigen Gruppen in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Antibiotikagruppen mit den einzelnen verabreichten bzw. getesteten Substanzen

Penicilline	Penicilline / Betalactamase- Hemmer	Cephalo- sporine	Carbapeneme/ Monobactame	Glycopeptid- Antibiotika	Antimycobakterielle Mittel
Penicillin	Ampicillin / Sulbactam	Cefazolin	Imipenem	Vancomycin	Isoniazid
Flucloxacillin		Ceftazidime	Meropenem		Rifampicin
Ampicillin	Amoxicillin / Clavulansäure	Ceftriaxone	Aztreonam		Rifabutin
Amoxicillin		Cefotaxime			Ethambutol
Mezlocillin	Piperacillin / Tazobactam	Cefuroxime			Pyrazinamid
Piperacillin		Cephalexin			Streptomycin
Apalcillin	Ticarcillin / Clavulansäure	Cefsulodin			Prothionamid
Cloxacillin		Cefaclor			Cycloserin
Oxacillin		Cefepime			
		Loracarbef			
		Cefotiam			
Amino- glycoside	Makrolide	Tetracycline	Lincosamide	Chinolone	Folsäure- antagonisten
Gentamicin	Erythromycin	Doxycyclin	Clindamycin	Norfloxacin	Trimethoprim /
Tobramycin	Azithromycin			Ciprofloxacin	Sulfamethoxazol
Amikacin	Clarithromycin			Ofloxacin	
				Sparfloxacin	
				Clinafloxacin	

Bei der Erfassung der antibiotischen Therapie wurde unterschieden zwischen den Antibiotikagaben auf der Intensivstation und den Antibiotikagaben die in einem Zeitraum von vier Wochen vor dem intensivstationären Aufenthalt, entweder ambulant oder wenn die Patienten von einer anderen Station oder einem anderen Krankenhaus verlegt wurden, dort erfolgten.

Von den 111 in der Studie erfassten Patienten bekamen mit insgesamt 1328 einzelnen Tagesdosen 68 Patienten (61,3%) auf der Intensivstation Antibiotika. Dabei wurden 26 unterschiedliche Antibiotika verwendet. Zusätzlich wurden sechs weitere Patienten mit 267 Tagesdosen antituberkulös behandelt. Keiner dieser Patienten hatte einen positiven *Stenotrophomonas*-Nachweis. Im Zeitraum von vier Wochen vor dem intensivstationären Aufenthalt hatten 65 Patienten (58,6%) Antibiotika bekommen. Einige Patienten wurden mit mehreren Antibiotika gleichzeitig behandelt, andere Patienten wurden mehrmals therapiert. Es kam daher zu Mehrfachnennungen.

Die Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Anzahl der Patienten, mit und ohne SMA-Nachweis, die Antibiotika der jeweiligen Antibiotikagruppe erhielten. Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, dass die am häufigsten verordnete Antibiotikagruppe auf der Intensivstation die der Cephalosporine war. Es bekamen insgesamt 36 Patienten Cephalosporine, das entsprach 55,4% aller mit Antibiotika behandelten Patienten. Cephalosporine stellten zusammen mit den Chinolonen auch die vor dem Aufenthalt auf der Intensivstation am häufigsten verordnete Gruppe der Antibiotika dar. Jeweils 19 Patienten wurden mit diesen beiden Antibiotikagruppen vorbehandelt. Am zweithäufigsten verordnet wurden Penicilline mit einem Betalactamasehemmer, diese erhielten 23 Patienten auf der Intensivstation und 18 Patienten wurden damit vorbehandelt. Carbapeneme wurden 17 Patienten auf der Intensivstation appliziert, neun Patienten erhielten dieses Medikament vor ihrem intensivstationären Aufenthalt. Tetracycline wurden auf der Intensivstation überhaupt nicht verabreicht, lediglich zwei Patienten waren damit vorbehandelt.

Tabelle 4: Antibiotikagaben auf der Intensivstation und im Zeitraum von vier Wochen vor diesem Aufenthalt

Antibiotika	Anzahl Patienten / Gabe auf der Intensivstation		Anzahl Patienten / Gabe innerhalb 4 Wochen vorher	
	Mit SMA	Ohne SMA	Mit SMA	Ohne SMA
Cephalosporine	7	29	3	16
Penicilline + β – Laktamasehemmer	2	21	4	14
Makrolide	0	18	2	8
Carbapeneme	4	13	5	4
Chinolone	2	13	7	12
Aminoglycoside	3	10	3	8
Lincosamide	2	9	1	5
Penicilline	0	4	1	6
Glycopeptid- Antibiotika	1	2	0	1
Folatantagonisten	0	1	0	0
Tetracycline	0	0	0	2

Tabelle 5 gibt die Anzahl, der auf der Intensivstation verabreichten Tagesdosen der einzelnen Antibiotika wieder. Am häufigsten wurden Cephalosporin-Antibiotika mit insgesamt 298 Tagesdosen und Penicillin-Kombinationen mit insgesamt 175 Tagesdosen verordnet. Es ist aus der Tabelle 5 ersichtlich, dass die am häufigsten verordneten Cephalosporine Ceftazidim und Cefotiam waren. Die am häufigsten verordnete Penicillin-Kombination war mit 139 Tagesdosen Ampicillin/Sulbactam. Ciprofloxacin war sowohl in der Gruppe der Chinolone, als auch insgesamt das mit den meisten Tagesdosen verordnete Antibiotikum. Gentamicin wurde aus der Gruppe der Aminoglykoside, mit 160 Tagesdosen auf der Intensivstation am häufigsten verabreicht.

Tabelle 5: Einzelne verabreichte Antibiotika nach Tagesdosen aufgelistet

Antibiotikagruppe	Antibiotikum	Tagesdosen
Cephalosporine	Ceftazidim	145
	Cefotiam	123
	Cefotaxim	20
	Ceftriaxon	4
	Cefepim	4
	Loracarbef	2
Penicillin-Kombinationen	Ampicillin/Sulbactam	139
	Ticarcillin/Clavulansäure	62
	Amoxicillin/Clavulansäure	11
	Piperacillin/Tazobactam	3
Chinolone	Ciprofloxacin	164
	Clinafloxacin	8
	Sparfloxacin	3
Aminoglykoside	Gentamicin	160
	Tobramycin	12
	Amikacin	2
Carbapeneme	Imipenem	85
	Meropenem	57
Makrolide	Erythromycin	86
	Azithromycin	25
Lincosamide	Clindamycin	75
Glykopeptid-Antibiotika	Vancomycin	69
Folatantagonisten	Trimethoprim/Sulfamethoxazol	42
Penicilline	Ampicillin	20
	Amoxicillin	4
	Piperacillin	3

4.3 Epidemiologie von *Stenotrophomonas maltophilia* auf der Intensivstation

4.3.1 Häufigkeit von *Stenotrophomonas maltophilia* und klinische Manifestation

Die Auswertung der mikrobiologischen Daten ergab eine Anzahl von 16 Patienten (14 Männer, zwei Frauen, mittl. Alter \pm SD: 60,9 \pm 8,8 Jahre) mit einem positiven *Stenotrophomonas maltophilia*-Nachweis. Dabei wurde SMA zu 63,9% aus Bronchialsekret, 16,4% aus Sputum, 8,2% aus Pleuraerguss und zu 5% aus bronchoalveolären Lavagen isoliert. Weiterhin wurde SMA aus einem Nasen-Rachenabstrich isoliert.

Von den 16 Patienten entwickelten zehn Patienten eine purulente Bronchitis; acht davon bei COPD, zwei Patienten erkrankten an einer Pneumonie und die restlichen vier Patienten waren mit *Stenotrophomonas maltophilia* lediglich kolonisiert. Eine Patientin, die kolonisiert war, hatte den Keim ambulant erworben, die anderen 15 Patienten wurden nosokomial infiziert bzw. kolonisiert.

Ein Patient infizierte sich in einem anderen Krankenhaus und zwei weitere Patienten wurden auf anderen Stationen des Hauses infiziert/kolonisiert. Bei diesen Patienten wurde der Keim bereits am ersten bzw. zweiten Tag des ITS-Aufenthaltes nachgewiesen.

Das Vorhandensein von *Stenotrophomonas maltophilia* wurde im Mittel nach \pm SD: 11,4 \pm 7,6 Tagen nachgewiesen (im Bereich von 1-24 Tagen).

4.3.2 Disponierende Faktoren

Die univariate Analyse der geprüften Parameter bei den 111 in die Studie eingeschlossenen Patienten ergab 15 Variable, die sich signifikant zwischen den 16 Patienten mit relevantem SMA-Nachweis (Fälle) und den 95 Patienten ohne SMA-Nachweis (Kontrollen) unterscheiden (Tabelle 6).

Wie aus Tabelle 6 ersichtlich, stellten invasive Maßnahmen wie ZVK, nasogastrale Sonde und Harnblasenkatheter bei den Fällen eine signifikant häufigere Maßnahme dar als bei den Kontrollen. Weiterhin wurden bei den Fällen signifikant häufiger Bakterien aus dem Blut isoliert, jedoch in keinem Fall *Stenotrophomonas maltophilia*.

Unter den Grunderkrankungen wurden bei der univariaten Analyse eine COPD, ein Lungenemphysem und allgemein eine respiratorische Insuffizienz bei den Fällen als signifikant häufiger vorhandene Faktoren erkannt. Eine akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis während des ITS-Aufenthaltes wurde ebenfalls signifikant häufiger bei den SMA-Patienten gefunden. Sowohl die Anzahl der beatmungspflichtigen Patienten, als auch die Dauer der Beatmung unterschied sich signifikant zwischen Fällen und Kontrollen. Maschinell beatmet werden mussten 14 der 16 *Stenotrophomonas*-Patienten (87,5%) und 23 der 95 Patienten (24,2%) aus der Kontrollgruppe.

Jeweils alle Patienten einbezogen, ergaben sich bei der statistischen Auswertung die folgenden Werte: Die SMA-Patienten wurden durchschnittlich \pm SD:43,0 \pm 36,1 Tage beatmet (Median 32,5 Tage), die Kontroll-Patienten mussten durchschnittlich \pm SD:5,5 \pm 16,1 Tage beatmet werden (Median 15 Tage).

Betrachtet man in beiden Gruppen nur die beatmeten Patienten, so ergab sich in der SMA-Gruppe eine mittlere Beatmungsdauer von 43 Tagen (14 Patienten) und in der Kontrollgruppe eine von 22,7 Tagen (23 Patienten). Auch die Anzahl der tracheotomierten Patienten war in der SMA-Gruppe signifikant häufiger als bei den Kontrollen. Die Untersuchung des Einflusses einer Antibiotikatherapie ergab in der univariaten Analyse einen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Anzahl der auf der Intensivstation antibiotisch behandelten Patienten: bis auf einen Patienten, der weder auf der Intensivstation noch davor antibiotisch behandelt wurde, hatten vor dem SMA-Nachweis alle Patienten Antibiotika erhalten (93,8%). In der Kontrollgruppe hatten hingegen nur 56 Patienten (58,9%) überhaupt Antibiotika appliziert bekommen.

Die Gabe eines Antibiotikums vor dem intensivstationären Aufenthalt allein ergab aufgrund der Stichprobe keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf ein späteres Auftreten von SMA. Jedoch ergaben die statistischen Berechnungen einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen in Bezug auf die Therapie mit Chinolonen und Carbapenemen vor dem Aufenthalt auf der Intensivstation.

Eine Carbapenem-Therapie auf der ITS vor Auftreten einer SMA-Kolonisation/-Infektion war zusätzlich mit einem signifikant häufigeren *Stenotrophomonas*-Nachweis assoziiert.

Für alle anderen Antibiotikagruppen konnten signifikante Unterschiede auf der Basis der Stichprobe nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 6: Ergebnisse der Univarianzanalyse verschiedener Risikofaktoren von Patienten mit- und ohne *Stenotrophomonas-maltophilia*-Nachweis

	mit SMA (%)		ohne SMA (%)		OR	CI ₉₅	p
	n=16	(100%)	n=95	(100%)			
Maschinelle Beatmung	14	(87.5)	23	(24.2)	21.913	4.63-103.67	<0.0001
Nasogastrale Sonde	13	(81.3)	27	(28.4)	10.91	2.8-41,3	<0.0001
Tracheotomie	11	(68.8)	16	(16.8)	10.863	3.32-35.55	<0.0001
Antibiotikagabe auf der ITS	15	(93.8)	56	(58.9)	10.44	1.3-82.3	0.001
Carbapeneme vor ITS	5	(31.3)	4	(4.2)	10.34	2.41-44.35	0.003
COPD	14	(87.5)	41	(43.2)	9.22	1.9-42.8	0.001
Bakteriämie	5	(31.3)	5	(5.3)	8.18	2.04-32.8	0.001
Katheterassoziierte Infektion	4	(25.0)	4	(4.2)	7.58	1.67-34.36	0.015
Zentraler Venenkatheter	14	(87.5)	47	(49.5)	7.15	1.5-33.1	0.006
Chinolone vor ITS	7	(43.8)	12	(12.6)	5.38	1.69-17.13	0.002
Harnblasenkatheter	12	(75.0)	37	(38.9)	4.7	1.4-15.6	0.012
AECB(Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis)	8	(50.0)	17	(17.9)	4.58	1.5-13.94	0.004
Lungenemphysem	9	(56.3)	22	(23.2)	4.26	1.42-12.7	0.006
Carbapeneme generell	7	(43.8)	15	(15.8)	4.14	1.33-12.85	0.009
Respiratorisches Versagen	16	(100)	56	(58.9)	-	-	0.001

Darüber hinaus unterschied sich die mittlere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation signifikant zwischen der SMA-Gruppe (50,9±28,1 Tage, der Median betrug 49 Tage) und den Kontrollen (12,1±11,7 Tage, hier lag der Median bei 8 Tagen), p=0,001.

Ebenso wurde bei den SMA-Patienten eine signifikant längere Beatmungsdauer (43±36,1 Tage, der Median betrug 32,5 Tage) beobachtet im Vergleich zu den Kontrollpatienten (5,5±16,1 Tage, Median 0 Tage), p=0,0001.

Tabelle 7: Univariate Analyse des ITS-Aufenthaltes in Tagen und der Beatmungsdauer

	Patienten mit SMA	Patienten ohne SMA	OR	CL₉₅	p
Dauer des ITS-Aufenthaltes in Tagen Mittelwert±SD: Median: Range:	50.9 ± 28.1 49.0 11 - 107	12.1 ± 11.7 8.0 5 - 73	1.09	1.054 - 1.136	0.001
Dauer der Beatmung in Tagen Mittelwert±SD: Median: Range:	43 ± 36.1 32.5 0 - 107	5.5 ± 16.1 0 0 - 120	1.051	1.026 - 1.076	0.0001

Die Kurve in Abbildung 3 wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode erstellt. Sie zeigt die Wahrscheinlichkeit eines positiven SMA-Nachweises, in Abhängigkeit von der Dauer des intensivstationären Aufenthaltes. Ebenso wie bei der Beatmungsdauer lag das Risiko eines solchen Nachweises nach 50 Tagen bei über 50%. Ab einer Liegedauer von 90 Tagen erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit auf nahezu 100%.

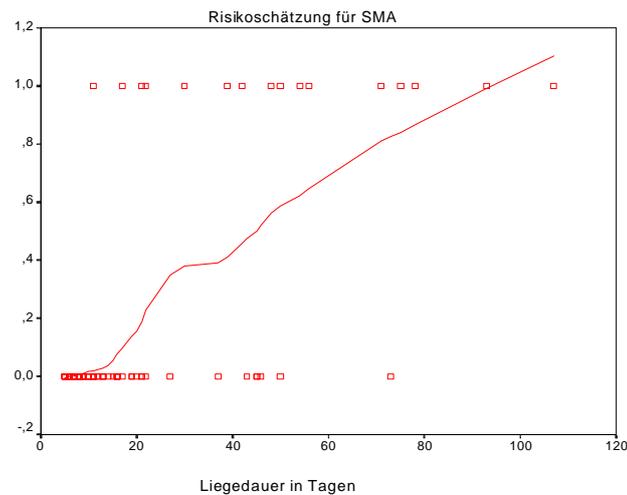


Abb. 3: Kaplan-Meier-Schätzung für die Wahrscheinlichkeit SMA zu bekommen, in Abhängigkeit von der Liegedauer

Die ebenfalls mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode erstellte Kurve in Abbildung 4 gibt eine Abschätzung des Risikos SMA zu bekommen, in Abhängigkeit von der Beatmungsdauer wieder. Auf der Abszisse wurde die Beatmungsdauer in Tagen aufgezeichnet. Die Ordinate gibt die zunehmende Wahrscheinlichkeit SMA zu bekommen wieder. Es ist abzulesen, dass die Wahrscheinlichkeit den Keim zu bekommen, bei einer Beatmungsdauer von etwa 20 Tagen um 30% stieg. Ab einer Beatmungsdauer von 50 Tagen erhöhte sich das Risiko eines positiven SMA-Nachweises auf 50%.

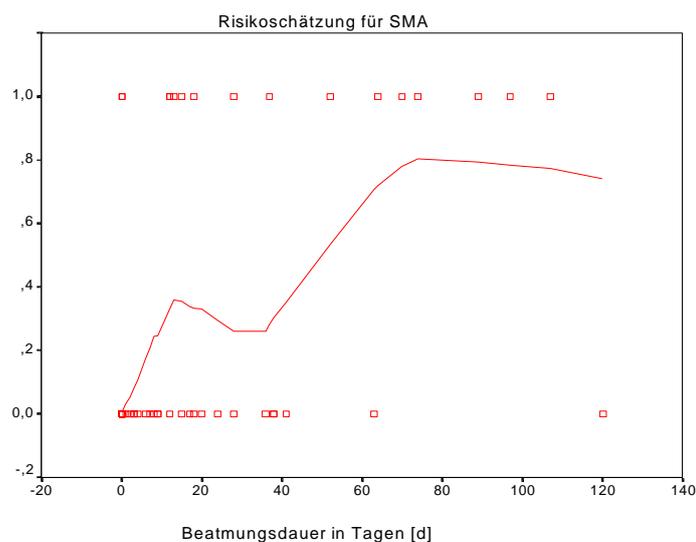


Abb. 4: Kaplan-Meier-Schätzung für die Wahrscheinlichkeit SMA zu bekommen, in Abhängigkeit von der Beatmungsdauer.

Das im Anschluss an die univariate Analyse durchgeführte multivariate Verfahren zur Ermittlung unabhängiger Risikofaktoren zeigte, dass eine COPD als Grunderkrankung ($p=0,0113$, odds ratio 224,3), die Länge des Aufenthaltes auf der Intensivstation ($p=0,0003$, odds ratio 1,16) und die Applikation von Carbapenemen vor Aufnahme auf die ITS ($p=0,06$, odds ratio 9,25) sich als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer SMA-Infektion oder -Kolonisation erwiesen (Tabelle 8).

Tabelle 8: Multivariate Analyse der Risikofaktoren für einen *Stenotrophomonas*-Nachweis

unabhängige Risikofaktoren	OR	CL₉₅	p
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	224.33	1.91-26336	0.0113
Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation	1.159	1.066-1.263	0.0003
Carbapenemtherapie vor Aufnahme auf die Intensivstation	9.248	0.56-152.79	0.0662

4.3.3 Therapie von *Stenotrophomonas-maltophilia*-Infektionen

Nach den mikrobiologischen MHK-Testungen wurden fünf der zwölf Patienten mit einer *Stenotrophomonas*-Infektion mit Ticarcillin/Clavulansäure (Betabactyl[®]), jeweils mit einer täglichen Dosis von 15,6g zwischen sechs und 16 Tagen resistenzgerecht behandelt. Einer dieser Patienten bekam zusätzlich 4g Ceftazidim (Fortum[®]). Trimethoprim / Sulfamethoxazol (Bactrim[®]) wurde nach Antibiogramm drei Patienten intravenös appliziert. Einem davon über 15 Tage mit einer Tagesdosis von 240 mg Trimethoprim / 1200 mg Sulfamethoxazol, den anderen zwei Patienten mit einer täglichen Dosis von 480 mg Trimethoprim / 2400 mg Sulfamethoxazol jeweils 14 bzw. 16 Tage lang. Ciprofloxacin (Ciprobay[®]) wurde drei Patienten in einer täglichen Dosis von 800 bzw. 1000 mg jeweils zehn Tage lang gegeben.

Ein zur Zeit der Erfassung in Entwicklung befindliches Fluorchinolon (Clinafloxacin[®]) wurde einem Patienten über einem Zeitraum von acht Tagen in einer täglichen Dosis von 400 mg/d verabreicht.

4.3.4 Letalität der *Stenotrophomonas-maltophilia*-Patienten

Vier der zwölf mit SMA infizierten Patienten starben an den Folgen einer Infektion ; zwei an den Auswirkungen einer purulenten Bronchitis, ein weiterer Patient an einer Pneumonie mit zuletzt septischen Temperaturen und der vierte Patient an einer Sepsis. Die verstorbenen SMA-Patienten wurden in den folgenden Kasuistiken dargestellt.

Kasuistiken

Patient 1: 62-jähriger Patient mit chronisch obstruktiver Bronchitis und koronarer Herzerkrankung. Die Aufnahme des Patienten auf die Intensivstation erfolgte als Übernahme aus einem anderen Krankenhaus. Dort wurde er wegen einer infektexazerbierten chronisch obstruktiven Bronchitis aufgenommen und war bei zunehmender respiratorischer Globalinsuffizienz beatmungspflichtig geworden. Bei massivem Nachweis von Bakterien im Bronchialsekret waren verschiedene antibiotische Therapien durchgeführt worden. Weiterhin musste der Patient dort wegen Auftretens von Kammerflimmern zweimal defibrilliert werden. Eine Entwöhnung des fiebernden Patienten von der Beatmung war dort nicht gelungen, zusätzlich hatten sich bilaterale Pleuraergüsse gebildet, so dass die Verlegung erfolgte. Im Bronchialsystem fand sich eine eitrige Hypersekretion. Bakteriologisch ließen sich in der Blutkultur Enterokokken und im Bronchialsekret *Stenotrophomonas maltophilia* am ersten Verlegungstag nachweisen. Die Behandlung mit Clinafloxacin zeigte eine gute klinische Wirksamkeit, das Fieber sank und die endobronchiale Eiterung ließ deutlich nach. Innerhalb weniger Tage stieg das Fieber erneut an, bakteriologisch ließ sich ein neuer Erreger jedoch nicht nachweisen. Der weitere Verlauf war von einer zunehmenden Verschlechterung der Beatmung und der Kreislaufsituation gekennzeichnet. Es entwickelte sich röntgenologisch ein pneumonisches Infiltrat sowie septische Temperaturen, so dass der Patient am 20. Liegetag verstarb.

Patient 2: 77-jähriger Patient mit schwerster chronisch obstruktiver Bronchitis. Dem Patienten musste nach erfolgloser konservativer Therapie eines Handgelenkempyems der linke Unterarm amputiert werden. Die postoperative Extubation gelang zunächst problemlos, jedoch kam es im weiteren Verlauf zu einer erheblichen respiratorischen Insuffizienz und der Patient musste erneut intubiert werden. Unter der Beatmung kam es zu pneumonischen Infiltraten sowie schwer beherrschbaren Hypotensionen, so dass die Verlegung des Patienten

aus einem anderen Krankenhaus auf die Intensivstation der Lungenklinik Heckeshorn zur weiteren Therapie der beatmungsassoziierten Pneumonie erfolgte. Die Entwöhnung des Patienten vom Respirator gestaltete sich aufgrund rezidivierender Bronchialeitungen schwierig. Im Verlauf wurde auch *Stenotrophomonas maltophilia* aus dem Bronchialsekret isoliert, der Patient bekam daraufhin Ciprofloxacin. Eine Entwöhnung des Patienten vom Respirator gelang dann nach etwa fünf Wochen, in der Folgezeit konnte er über ein Tracheostoma spontan atmen, die Trachealkanüle konnte im weiteren Verlauf entfernt werden. Zwei Wochen später kam es dann zu einem erneuten schweren Atemwegsinfekt. Der Patient wurde kreislaufinstabil und musste erneut intubiert und beatmet werden. Unter dem Bild einer schweren kardiorespiratorischen Insuffizienz bei ausgedehnter Bronchialeiterung verstarb der Patient am 40. Liegetag.

Patient 3: 57-jähriger Patient mit chronisch obstruktiver Bronchitis. Die stationäre Aufnahme des Patienten erfolgte notfallmäßig. Es bestand eine ausgeprägte Zyanose und eine Schnappatmung, so dass der Patient sofort intubiert und maschinell beatmet werden musste. Eine durchgeführte Bronchoskopie ergab eine hoch entzündliche Schleimhaut sowie ein eitriges Sekret, in dem *Klebsiella pneumoniae* nachgewiesen werden konnte. Es erfolgte eine resistenzgerechte antibiotische Behandlung. Nach zwei Wochen Beatmung konnte der Patient extubiert werden. Durch einen neuen Infekt kam es jedoch eine Woche später zu einer Verschlechterung der respiratorischen Situation des Patienten, der daraufhin wieder intubiert werden musste. Es entwickelte sich ein röntgenologisch progredientes Infiltrat der Lunge. Im Bronchialsekret konnten verschiedene Bakterien nachgewiesen werden, darunter auch *Stenotrophomonas maltophilia* und erneut *Klebsiella pneumoniae*. Letzt genanntes Bakterium wurde einige Tage später auch in den Blutkulturen gefunden. Trotz einer sofort mit Ticarcillin/Clavulansäure und Gentamicin eingeleiteten antibiotischen Therapie war die Situation nicht mehr zu beherrschen, so dass der Patient am 29. Liegetag an den Folgen der Sepsis verstarb.

Patient 4: 59-jähriger Patient mit langjähriger chronisch obstruktiver Bronchitis. Bei Aufnahme des Patienten bestanden alle Zeichen einer akuten Infektexazerbation mit deutlicher Globalinsuffizienz. Die sofort begonnene antiobstruktive und antibiotische Therapie verbesserte den klinischen Zustand des Patienten nicht, er musste am folgenden Tag intubiert werden. Eine Bronchoskopie ergab im Sekret den Nachweis einer

Aspergillenpneumonie, die erfolgreich mit Amphotericin B behandelt werden konnte. Im weiteren Verlauf kam es dann jedoch zu einer Infektion mit *Stenotrophomonas maltophilia*. Bei multiplen Resistenzen wurde der Patient mit Ceftazidim und Ticarcillin/Clavulansäure behandelt. Unter dieser antibiotischen Therapie besserte sich zunächst die klinische Situation und es gelang kurzfristig, den Patienten spontan druckunterstützt atmen zu lassen. Nach kurzer Zeit jedoch war *Stenotrophomonas maltophilia* wieder nachweisbar, es kam zu einer ausgeprägten Bronchialeiterung. Es gelang nicht, diese antibiotisch suffizient zu bekämpfen. Der Patient entwickelte, wohl aufgrund der massiven antibiotischen Behandlung, ein vorübergehendes Leberversagen, so dass die antibiotische Therapie eingestellt werden musste. Der weitere Verlauf war durch eine rapide Verschlechterung der Beatmungs- und Herzkreislaufsituation gekennzeichnet, der Patient verstarb am 73. Liegetag.

4.3.5 Resistenzlage und – änderung von *Stenotrophomonas maltophilia*

Die Ergebnisse der Resistenztestungen der insgesamt 71 *Stenotrophomonas*-Isolate wurden in Tabelle 9 dargestellt. Dabei wurde die Wirksamkeit der einzelnen Antibiotika gegenüber *Stenotrophomonas maltophilia* unterteilt in: $\leq 10\%$ Empfindlichkeit, $\geq 10\%$ aber $\leq 50\%$ Empfindlichkeit, $\geq 50\%$ aber $\leq 90\%$ Empfindlichkeit und $\geq 90\%$ Empfindlichkeit.

Eine Empfindlichkeit von weniger als 10% wiesen die SMA-Isolate bei den Cephalosporinen gegenüber Cefaclor, Cefazolin, Cefotiam und Cefotaxim auf; und auch die Wirksamkeit von Cefsulodin war mit 13,6% nur wenig besser als die der anderen Cephalosporine. Lediglich Cefepim und Ceftazidim wiesen aus dieser Gruppe eine Empfindlichkeit von über 50% auf.

Die Resistenztestungen der verschiedenen Penicilline ergaben ähnliche Ergebnisse. Hier ergaben sich für Amoxicillin und Apalcillin eine Wirksamkeit von weniger als 10% gegenüber SMA, Piperacillin lag mit 16,4% nur wenig über diesen beiden anderen Antibiotika. Ähnlich verhielten sich einige Kombinationen von einem Penicillin mit einem β -Laktamasehemmer: Amoxicillin / Clavulansäure war in weniger als 10% empfindlich und Piperacillin / Tazobactam in 25,5%.

Einzig die Kombination Ticarcillin / Clavulansäure war zusammen mit dem Fluorchinolon Clinafloxacin in über 90% aktiv gegenüber SMA.

Das einzige getestete Carbapenem, Imipenem, sowie die drei getesteten Aminoglykoside Gentamicin, Tobramycin und Amikacin wiesen eine unter 10% liegende Empfindlichkeit auf.

Ciprofloxacin war im Gegensatz zu dem neueren Fluorchinolon Clinafloxacin (100% Empfindlichkeit) in nur 24,3% wirksam.

Als relativ gut wirksam erwiesen sich Trimethoprim / Sulfamethoxazol (72,9%) und Doxycyclin mit 73,5%.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass von den geprüften Antibiotika lediglich Ticarcillin/Clavulansäure (Betabactyl®) und das sich zum Studienzeitpunkt noch in Entwicklung befindliche Fluorchinolon Clinafloxacin bei mehr als 90% der SMA-Isolate wirksam waren.

Tabelle 9: Ergebnisse der Resistenztestungen der 71 Stenotrophomonas-Isolate

% empfindliche Isolate von S. maltophilia	Antibiotika
≤ 10%	Cefaclor, Cefazolin, Cefotiam, Cefotaxim, Apalcillin, Amoxicillin, Amoxicillin / Clavulansäure, Gentamicin, Tobramycin, Amikacin, Imipenem
≥ 10% aber ≤ 50%	Cefsulodin (13,6%), Piperacillin (16,4%), Ciprofloxacin (24,3%), Piperacillin / Tazobactam (25,5%)
≥ 50% aber ≤ 90%	Cefepim (53,8%), Ceftazidim (54,7%), Trimethoprim / Sulfamethoxazol (72,9%), Doxycyclin (73,5%)
≥ 90%	Ticarcillin / Clavulansäure (93%), Clinafloxacin (100%)

Resistenzänderungen

Die MHK-Werte für die Isolate wurden in Paralleltestungen ermittelt.

Resistenzänderungen, die bei der mikrobiologischen Untersuchung im Verlauf der Erkrankung festgestellt wurden, fanden sich in zwei Fällen. Beide Patienten litten unter einer purulenten Bronchitis.

Bei einem Patienten änderte sich die Resistenzlage von Stenotrophomonas gegenüber Piperacillin und Piperacillin/Tazobactam. Beim ersten Nachweis war SMA empfindlich

gegenüber diesen Antibiotika, unter einer Therapie mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Tobramycin und Ceftazidim 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, Ticarcillin/Clavulansäure und Ceftazidim dann resistent geworden. In diesem Zeitraum änderte sich auch die Resistenzlage für Ceftazidim und Ticarcillin/Clavulansäure. Gegen diese beiden Antibiotika war SMA zu Beginn noch voll empfindlich, später jedoch nur noch intermediär sensibel.

4.3.6 Genotypisierung

18 SMA-Isolate von 15 Patienten wurden genotypisiert. Dabei wurden 10 Isolate aus dem Respirationstrakt von acht in der Studie ausgewerteten Patienten genotypisiert sowie weitere acht Isolate von sieben Patienten derselben Intensivstation. Diese waren allerdings zu einem Zeitpunkt vor dem Studienbeginn gewonnen worden. Von den im Studienzeitraum gewonnenen Isolaten konnten nicht alle der Genotypisierung zugeführt werden. Einige waren zum Beispiel durch falsche Lagerung unbrauchbar geworden.

Die Isolate wurden zusammen mit zwei nicht epidemiologisch verwandten SMA-Isolaten mit zwei verschiedenen AP-PCR Techniken untersucht und in Tabelle 10 dargestellt. Die genetische Verwandtschaft der typisierten SMA-Isolate wurde durch die beiden durchgeführten Verfahren sehr ähnlich bestimmt. Die durchgeführte REP-/AP-PCR-Methode ordnete die 18 Isolate elf Klonen zu. Mit Hilfe der PFGE als Goldstandard- oder Referenzmethode wurden die 18 typisierten Isolate neun Klonen zugeordnet. Dabei wurde das Isolat Nr. 11 zusätzlich dem Stamm A zugeordnet und die Isolate 12 und 13 als einem identischen Stamm F zugehörig bestimmt.

Tabelle 10: Übersicht über die Genotypisierung von 18 SMA-Isolaten aus dem Respirationstrakt von acht Patienten der Studie und sieben weiteren Patienten, deren Isolate bereits vor Studienbeginn gewonnen wurden

Isolat-Nr.	Patient der Studie (Patient-Nr)	Datum der Probenentnahme	PCR-Typ	PFGE-Typ
1	ja (Patient 1)	8/97	A	A
3		6/97	A	A
9		7/97	A	A
4	ja (Patient 2)	3/98	A	A
11	nein	9/96	F	A
16	nein	10/96	A	A
17	nein	10/96	A	A
5	ja (Patient 3)	4/98	C	C
7	ja (Patient 4)	6/98	C	C
6	ja (Patient 5)	3/98	D	D
8	ja (Patient 6)	6/98	D	D
2	ja (Patient 7)	7/97	B	B
10	ja (Patient 8)	10/97	E	E
12	nein	6/94	G	F
13	nein	8/94	H	F
14	nein	6/95	I	I
15	nein	8/95	J	J
18	nein	10/96	K	K
19	Kontrolle	-	L	-
20	Kontrolle	-	M	-

Fünf der neun Klone wurden nur einmalig nachgewiesen (Abb. 5). Stamm A dagegen fand sich insgesamt siebenfach; davon in drei Isolaten von zwei Patienten, die gleichzeitig auf der Intensivstation, allerdings vor Studienbeginn, behandelt worden waren. Weiterhin fand sich der Stamm A identisch in drei Isolaten desselben Studien-Patienten. Das siebente SMA- Isolat des Stammes A fand sich im Bronchialsekret eines Patienten, der mehr als sechs Monate nach dem ersten SMA-Nachweis des eben genannten Studien-Patienten auf der Intensivstation behandelt wurde.

Die Isolate C, D und F fanden sich jeweils zweifach, wurden aber bei unterschiedlichen Patienten zu unterschiedlichen Zeiten nachgewiesen, d.h. die Differenz zwischen den ITS-Aufhalten betrug ≥ 6 Wochen.

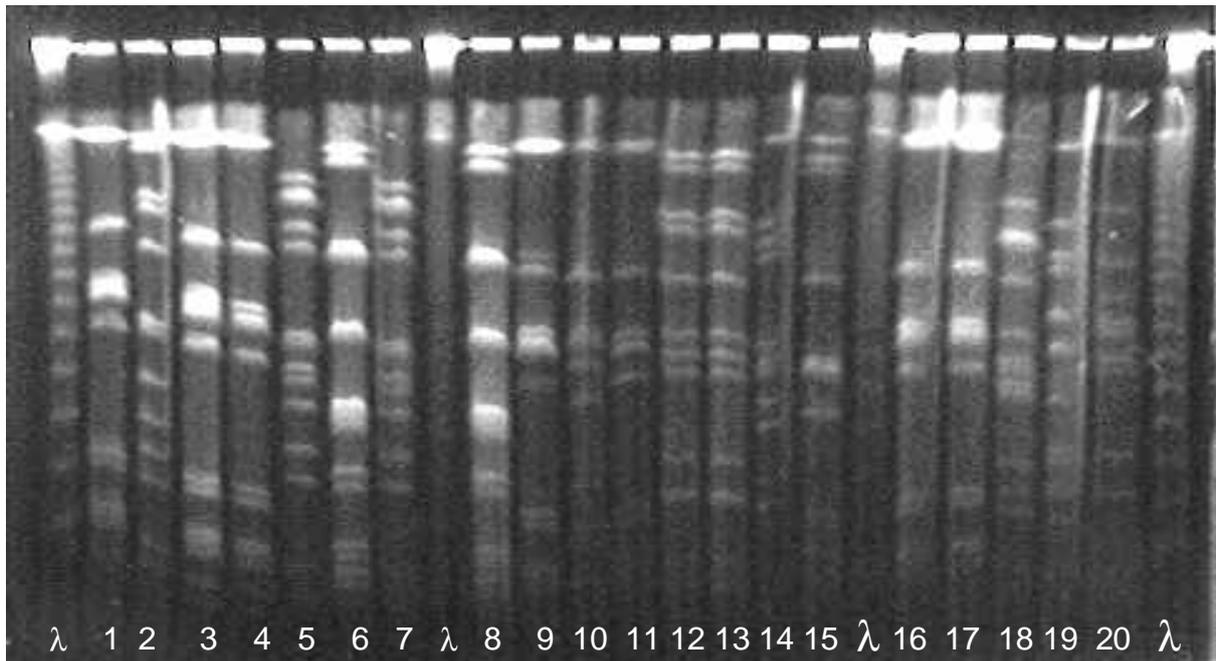


Abb. 5: Ergebnisse der Pulsfeld-Gel-Elektrophorese von 18 Patienten-Isolaten der pneumologischen Intensivstation und zwei epidemiologisch nicht verwandten SMA-Isolaten (Nr. 19, 20). Die Isolate Nr. 1, 3, 4, 9, 11, 16, 17 gehören zum Stamm A; Nr. 5, 7 zum Stamm B, Nr. 6, 8 zum Stamm D und Nr. 12, 13 zum Stamm F, die übrigen Isolate haben unterschiedliche Bandenmuster. (λ : Molekulargrößenmarker)

Zusammenfassend kann von einem sporadischen Auftreten der SMA-Stämme ausgegangen werden; eine klonale Ausbreitung erschien hier unwahrscheinlich.